

Т.В. Талаева, д.м.н., профессор, В.В. Братусь, д.м.н., профессор, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы

Клиническая значимость кальциноза

О проблеме сосудистого кальциноза ученые заговорили сравнительно недавно, а в последние годы она стала одной из наиболее приоритетных в кардиологии. Если в 1982 г. изучению этого вопроса в доступной мировой литературе было посвящено 16 статей, в 2004 г. — 250 статей, в 2008 г. — более 400 статей, то сегодня объем исследований, касающихся сосудистой кальцификации, лавинообразно возрастает, что обусловлено как совершенствованием методов выявления кальциноза, так и резким прогрессированием его распространенности.

В настоящее время показатель кальцификации коронарных артерий рассматривается как достоверный прогностический предиктор развития кардиоваскулярных явлений и кардиальной смертности.

Результаты исследований показали, что его нулевое значение свидетельствует о низком риске развития ишемической болезни сердца (ИБС) (A. Sagwa, 2009), но даже минимальное повышение уровня кальцификации (1-10 баллов) соотносится с двукратным возрастанием вероятности сердечно-сосудистых явлений и смертности (M. Blaha, 2009). Во многих прогностических исследованиях пациенты с низким индексом кальцификации (1-100 баллов) входили в группы с промежуточным или умеренным кардиоваскулярным риском.

Наличие кальцификации ассоциируется с резким возрастанием сердечно-сосудистого риска, независимо от его стандартных факторов. В руководствах American Association of Cardiology, American College of Cardiology подчеркнута значимость балльной оценки кальцификации коронарных артерий как показателя коронарного атеросклероза. В то же время указано, что интенсивность кальцификации коронарных артерий не является маркером степени ее обструкции, так как характеризуется низкой специфичностью относительно кровотоклимитурующих коронарных бляшек (R.A. O'Rourke, 2000).

При проведении компьютерной томографии у 4544 пациентов с ИБС наличие кальцификации сонных артерий установлено у 32,2% лиц, коронарных артерий — у 55,8%, грудной и брюшной аорты — у 38,2 и 54,8% соответственно, подвздошных артерий — у 50,2% больных. В то же время дислипидемия была отмечена только у 33% участников. За время исследования в течение 7,8 года зафиксировано 163 летальных исхода, таким образом уровень риска смерти при кальцификации грудной аорты был равен 2,1, сонных артерий — 1,6, подвздошных артерий — 1,67, коронарных артерий — 3,4 (M.A. Allison, 2012).

Значимость минерализации сосудистой стенки не ограничивается локальным накоплением кальциевых депозитов, но в значительной мере определяется их активирующим влиянием на прогрессирование атеросклероза. Показано, что некальцифицированные бляшки возникают раньше, чем кальцифицированные, и для

них характерна большая склонность к разрушению с развитием острого коронарного синдрома (ОКС). В исследовании, в котором приняли участие 276 пациентов с низкими значениями кальцификации коронарных артерий (1-100 баллов), показано, что количество пораженных сегментов с некальцифицированными бляшками и сосудов с выраженностью стеноза >50% возрастало по мере увеличения интенсивности кальцификации коронарных артерий, достигая наиболее высоких индексов в пределах 51-100 баллов. Отмечено наличие смешанных бляшек, как минимум, в двух сосудистых сегментах у пациентов с индексом кальцификации в пределах 1-10 баллов (4% случаев) и при его показателях в пределах 51-100 баллов (18% случаев). Абсолютная величина индекса кальцификации являлась более значимым предиктором роли некальцифицированных бляшек в определении исхода в сравнении с такими факторами, как объем эпикардальной жировой ткани, гиперхолестеринемия (ГХЕ), уровень адипонектина, наличие сахарного диабета (СД) и курение, хотя традиционные факторы риска также были достоверными прогностическими признаками их развития, особенно у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и СД 2 типа (L.M. Tam, 2013).

Показано, что интенсивность кальцификации значительно возрастает при СД, менопаузе, остеопорозе. Способность активировать остеобластическую дифференциацию сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и кальцификацию сосудистой стенки является одним из эффектов лептина — фактора развития ожирения, метаболического синдрома (МС), АГ (F. Parhami, 2001).

Кальцификация коронарных артерий также влияет на развитие ИБС и определяет ее прогноз (R.C. Detrano, 2008; T.S. Polonsky, 2010). В исследовании (n=4613) продолжительностью в среднем 4 года показано, что интенсивность кальцификации коронарных артерий, независимо от традиционных факторов риска, имела высокую прогностическую значимость относительно развития кардиоваскулярных явлений (Y. Arad, 2005). Аналогичную прогностическую значимость имеет кальцификация грудной и брюшной аорты (S.N. Santos, 2010). После учета традиционных факторов риска кальцификация коронарных артерий и грудной аорты сохраняла значимость как независимый предиктор кардиоваскулярной летальности.

По данным ряда исследований, прогностическая значимость кальцификации коронарных артерий относительно развития острых сердечно-сосудистых явлений достигает 98-100% и значительно превышает значимость результатов коронароангиографии (W. McLaughlin, 1999).

Установлено, что у пациентов с выраженной кальцификацией коронарных артерий в верхнем квартиле вероятность развития инфаркта миокарда и внезапной смерти увеличивается в 2,2 раза (P. Raggi, 2000), а в случае, если индекс кальцификации превышает медиану, риск достигает 2,7 (A. Schmermund, 2001).

Вопрос о том, является ли кальцификация коронарных артерий фактором нестабильности бляшки, пока остается открытым. Существует предположение, что интенсивность кальцификации свидетельствует о риске развития ОКС в популяции, но не ассоциируется с наличием нестабильной бляшки. Результаты проспективных исследований показали, что интенсивное накопление кальция в коронарных артериях сочеталось с высоким риском инфаркта миокарда, коронарной смерти и необходимостью реваскуляризации. Так, при морфологическом исследовании 960 сегментов коронарных артерий у больных, погибших от острого инфаркта миокарда, наличие кальцификации установлено в 47% случаев, у пациентов с ИБС, у которых смерть наступила в результате других причин, — в 2 раза реже. Однако данные аутопсии свидетельствуют о том, что для нестабильных бляшек характерна более низкая интенсивность кальцификации по сравнению с таковой стабильных бляшек; микрокальцификация нестабильных бляшек зафиксирована только в 13% случаев, а макрокальцификация — в 27,8% случаев (A. Mauriello, 2013).

По результатам морфологических исследований, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда ассоциируются с наличием множественных мелких отложений кальция дискретного характера, тогда как стабильная стенокардия — с формированием одиночных, но крупных кальцинатов. Патогенетическое различие типов кальцификации состоит в том, что мелкие отложения в отличие от крупных связаны с возрастанием циркулярного стресса в бляшке и повышенной склонностью к ее разрушению в области перешейка. Кальцификация атеросклеротической бляшки приводит к развитию нестабильности на границе с мягкими тканями. По мере прогрессирования кальцификации площадь этой границы вначале возрастает, но, по мере слияния бляшек, уменьшается, что обусловлено обратной зависимостью между выраженностью кальцификации бляшек и их стабильностью.

В ряде исследований показано, что коронарная кальцификация чаще ассоциируется с хронической симптоматической ИБС, чем с острыми коронарными явлениями, и у пациентов с ОКС при внутрисосудистом исследовании установлен менее интенсивный кальциноз коронарных артерий. В то же время развитие острых коронарных явлений с разрушением бляшки в 70% случаев (A. Schmermund, 2001) или даже в 80% случаев (S.K. Burke, 2000) происходило на фоне кальцификации коронарных артерий. Кроме того, часто развитие ОКС наступало при отсутствии кальцификации коронарных артерий.

Таким образом, можно сделать вывод, что кальцификация коронарных артерий является следствием воздействия предикторов развития инфаркта миокарда, а не причиной.

Более 100 лет назад J.G. Monckeberg впервые зафиксировал достаточно редкое явление — наличие в сосудистой стенке эктопической кальцификации. В настоящее время отмечено прогрессирующее



Т.В. Талаева

повышение распространенности кальцификации сосудистой стенки крупных артерий при снижении их эластичности и нарушении гемодинамики, что ассоциируется с развитием инфаркта миокарда и сердечной недостаточности примерно у 30% пациентов в возрасте старше 60 лет. Наличие кальциноза установлено гистологически в стенозирующих аортальных клапанах в 60% случаев, в биоптатах бляшек сонных артерий (J. Hunt, 2002) и клапанах сердца (E.R. Mohler, 2001) в 15% случаев.

Как интимальная, так и медиальная кальцификация коронарных артерий рассматриваются как маркер риска атеросклероза и высокого риска инфаркта миокарда; ассоциируются с высокой тяжестью клинического течения и высокой летальностью (G.M. Sangiorgi, 1998). Кальцификация в сочетании со стенозом клапанов аорты является третьей по значимости причиной кардиоваскулярной смертности. Кальцификация аорты приводит к снижению ее растяжимости, возрастанию как ортоградной, так и отраженной пульсовой волны, возрастанию систолического и пульсового давлений. Очевидной является связь между ригидностью аорты и сердечной недостаточностью, кальцификацией аортальных клапанов и аортальным стенозом, что, в частности, характерно для МС и СД 2 типа.

Сосудистая кальцификация — сложный процесс, который во многом сопоставим с остеогенезом и имеющий те же регуляторные белки. Установлено, что компонентами сосудистого кальцификата являются соли кальция, фосфаты, остеопонтин, остеоонектин, остеопротегерин, остеокальцин, костный морфогенный белок (КМБ), матриксный Gla-белок, коллаген I типа и др., которые характерны для костной ткани. В бляшках они экспрессируются главным образом в сосудистых ГМК и являются маркерами их остеобластической дифференциации.

Клетки сосудистой стенки в культуре приобретают остеогенные свойства под влиянием воспалительных и проатерогенных факторов. К числу последних относятся трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), фосфат и витамин D, тогда как остеопонтин является мощным ингибитором остеогенной дифференциации клеток сосудистой стенки и сосудистой кальцификации (Scatena, 2007).

Связь между факторами атерогенеза и кальцификацией установить сложно. Результаты испытаний показали, что у мышей с ГХЕ на фоне отсутствия

рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) развивалась кальцификация аорты, тогда как у грызунов, которых держали на атерогенной диете, плазменный уровень холестерина (ХС) повышался в такой же степени, но при этом кальциноз не возникал. Это позволило предположить, что блок рецепторов ЛПНП оказывает угнетающее влияние на остеогенные сигнальные пути и кальцификацию аорты, независимо от плазменного уровня ХС и ЛПНП (Fujino, 2003). В дальнейших исследованиях показано, что мутация гена этого белка у людей приводит к тяжелому остеопорозу и сосудистой кальцификации (V. Mani, 2007). В кальцифицированной атеросклеротической бляшке идентифицированы остеобластоподобные клетки, определено существование активной резорбции очагов эктопической сосудистой кальцификации. Очаги тканевой кальцификации обнаружены в областях хронического воспаления, вероятно, они функционируют как барьер, ограничивающий распространение провоспалительных стимулов, в частности окисленных липидов.

В атеросклеротической бляшке экспрессированы многие ключевые регуляторы остеогенеза и костные структурные белки, в том числе КМБ, остеопонтин, остеопротегерин. Они экспрессированы в сосудах ГМК, являются маркерами остеогенной дифференциации бляшек и способности последних продуцировать минерализованный матрикс подобно остеобластам (M. Abedin, 2004).

Сосудистая кальцификация имеет, как правило, системный характер и часто сочетается с кальцификацией клапанов аорты, которая является основной детерминантой развития и прогрессирования аортального стеноза. Установлено, что этот эффект особенно выражен у лиц с СД 2 типа и пациентов в терминальной стадии поражения почек.

В настоящее время пока нет ответа на вопрос, взаимосвязаны ли сосудистая кальцификация и атеросклероз или эти процессы обусловлены общим патогенетическим фактором — воспалением. Так, отмечено, что существует четкая связь между системным воспалением, сопровождающим МС и СД 2 типа, и кальцификацией аорты, независимо от наличия и выраженности атеросклеротического процесса. Однако до сих пор не ясно, является ли кальцификация сосудов патогенетическим фактором атеросклероза, его следствием, естественным или суррогатным маркером. Тем не менее, вне зависимости от характера этой связи, сосудистая кальцификация влияет на ускоренное развитие атеросклероза. В исследованиях показано, что при СД кальцификация бедренных артерий резко потенцирует развитие их атеросклеротического поражения и часто приводит к необходимости ампутации конечности (M. Scatena, 2007). Атеросклероз достоверно отмечается у пациентов с кальцификацией меди, а у лиц с отсутствием кальцификации коронарных артерий имеет место низкий риск развития кардиоваскулярных явлений.

Результаты модельных исследований свидетельствовали о том, что в сосудистой стенке на границе между тканями различной жесткости имеет место максимальный стресс. Так как кальцифицированная атеросклеротическая бляшка по сравнению с клеточной бляшкой

характеризуется в 4-5 раз большей жесткостью, то наиболее высокий стресс определяется в пограничной зоне между кальцифицированными и некальцифицированными участками в стенке, а протяженность этой зоны является основным прогностическим параметром, свидетельствующим о возможном разрушении бляшки.

Артериосклероз Менкеберга

Артериосклероз Менкеберга (артериокальциноз Менкеберга, артериальный медиакальциноз, артериальный медиа-склероз) — форма поражения артерий, которая является второй по распространенности среди всех склеротических поражений артериальных сосудов после атеросклероза. Впервые описана в 1903 г. Йоганном Менкебергом. В отличие от атеросклероза, артериосклероз Менкеберга характеризуется поражением средней оболочки артерий эластичного и эластично-мышечного типа и проявляется медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом. При артериосклерозе Менкенберга преобладают процессы дегенерации и склерозирования сосудистой стенки, в которой накапливаются соли кальция, в то время как при атеросклерозе — холестерин.

В течение длительного времени артериосклероз Менкеберга протекает клинически бессимптомно. Для сосудов конечностей характерны снижение толерантности к нагрузкам и наличие синдрома перемежающейся хромоты, для центральных артерий — симптомы, обусловленные развитием аневризм.

Среди причин развития артериосклероза Менкеберга выделяют СД, АГ, гипотиреоз, системные ревматические и хронические воспалительные заболевания, гипervитаминоз витамина D. Медиальный склероз сосудов нижних конечностей часто сочетается с атеросклерозом, что приводит к окклюзии артерий. Подобные изменения преобладают у людей пожилого возраста и у лиц, которые длительное время находились на лечении кортикостероидами.

По сравнению с лицами, не страдающими СД, у женщин с СД артериосклероз выявляют в 4,5 раза чаще, а у мужчин — в 1,8 раза чаще. Артериосклероз Менкеберга характеризуется дистальным типом поражения артерий нижних конечностей. Обызвествление имеет крупно-сегментарный и циркулярный характер на фоне утолщения сосудистой стенки. Непосредственно на проходимость артерий кальциноз сосудистой стенки не влияет, однако артерии становятся ригидными, теряют способность к активным реакциям, что резко снижает адаптационные возможности сосудов. В то же время кальциноз мелких артерий препятствует развитию коллатерального кровообращения. В последующем к данному процессу неизбежно присоединяются явления окклюзии магистральных сосудов липидно-фиброзными бляшками, развивается недостаточность кровообращения, которая отмечается сначала при физической нагрузке, а затем и в покое. Поэтому значительно выраженное сосудистое поражение при СД 2 типа определяется сочетанием кальцификации меди и атеросклеротического процесса (J. Shao, 2010).

У лиц с нормальным углеводным обменом также наблюдается кальциноз стенок артерий нижних конечностей, причем чем старше пациенты, тем чаще он встречается. В то же время у больных СД во всех возрастных группах кальциноз артерий нижних конечностей выявляется в 3 раза чаще. Наиболее выраженные

изменения обнаруживают у мужчин старше 80 лет, длительность заболевания у которых составляет более 10 лет.

Регуляция уровня кальция в крови

Основными гормональными медиаторами кальциевого гомеостаза являются паратгормон (гормон парашитовидных желез), витамин D и кальцитонин.

Паратгормон, вырабатываемый секреторными клетками околощитовидных желез, играет центральную роль в кальциевом гомеостазе. Его координированное воздействие на кости, почки и кишечник обуславливает увеличение концентрации кальция в крови. Физиологическое действие паратгормона заключается в угнетении формирования костной ткани посредством влияния на популяцию остеобластов и остеоцитов. Повышение его уровня в крови приводит к высвобождению инсулиноподобного фактора роста-1 и цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют метаболизм остеокластов и секрецию щелочной фосфатазы и коллагеназы, вследствие чего происходит разрушение костного матрикса.

Кроме того, паратгормон активирует канальцевую реабсорбцию катионов кальция, их кишечную абсорбцию, а также экскрецию фосфатов почками. В результате уменьшается уровень кальция в костях (демнерализация костного матрикса) и фосфатов в плазме крови, повышается концентрация кальция.

В первую очередь паратгормон в костях воздействует на остеобласты, так как остеокласты, по-видимому, не имеют рецепторов паратгормона, и резорбция костей остеокластами стимулируется опосредованно через остеобласты. Под действием паратгормона остеобласты вырабатывают разнообразные медиаторы, среди которых особое место занимают провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) и факторы, стимулирующие дифференциацию, пролиферацию и активность остеокластов. В результате происходит разрушение костного матрикса и возрастает экскреция с мочой гидроксипролина — продукта его распада. Остеобласты могут также тормозить функцию остеокластов, вырабатывая остеопротегерин.

Повышение в плазме крови концентрации общего кальция $>3,0$ ммоль/л и ионизированного $>1,3-1,5$ ммоль/л при нормальном содержании белка расценивается как гиперкальциемия. Высокий уровень кальция плазмы крови сочетается с гипофосфатемией (обычно $<0,7$ ммоль/л).

Уменьшение концентрации кальция в крови обуславливает синтез и высвобождение паратгормона, что приводит к демнерализации костной ткани, повышению концентрации кальция и уменьшению фосфатов в крови; увеличение концентрации кальция вызывает обратный эффект. Паратиреоидный гормон в остеокластах активирует ферменты, разрушающие промежуточное вещество в кости, в клетках проксимальных канальцев почек ингибирует обратную реабсорбцию фосфатов, в кишечнике усиливает всасывание кальция.

Длительное время считалось, что развитие кальциноза является следствием избыточного потребления кальция, особенно у лиц пожилого возраста при продолжительном приеме минерально-витаминных комплексов. Однако результаты ряда клинических исследований свидетельствуют об отсутствии зависимости между потреблением кальция и развитием кальциноза. В проведенном четырехлетнем

исследовании, в котором приняли участие 1300 пациентов в возрасте старше 60 лет, развитие или прогрессирование кальциноза не ассоциировалось с особенностями питания, содержанием в пище кальция и отмечалось даже при его потреблении, сниженном относительно нормы.

В целом в организме человека находится около 27 000 ммоль (примерно 1 кг) кальция в виде гидроксиапатита в костях и только 70 ммоль — во внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Концентрация ионизированного кальция в крови очень низкая — 1,0-1,3 ммоль/л.

Метаболизм кальция тесно связан с метаболизмом фосфора (в основном фосфата — PO_4), и их концентрации в крови находятся в обратной зависимости. Увеличение в крови концентрации фосфата кальция представляет существенную угрозу для организма; произведение концентраций общего кальция и общего фосфата крови поддерживается в строгом диапазоне, в норме ≤ 4 (при измерении в ммоль/л). Повышение этого показателя до >5 приводит к активной преципитации фосфата кальция, вызывающей повреждение сосудов, быстрому развитию артериосклероза, кальцификации мягких тканей и блокаде мелких артерий.

В нормальных условиях мезенхимальные и воспалительные клетки поддерживают баланс между про- и антикальцифицирующими регуляторными белками в мягких тканях, что препятствует отложениям апатита. Нарушение этого баланса при повреждении или заболевании приводит к развитию кальциноза. Кристаллы депозитов образуются из фосфата кальция, который, в свою очередь, преобразовывается в гидроксиапатит, входящий в минеральный состав костей. Поэтому неорганический фосфат оказывает активирующее действие на сосудистый кальциноз, и этот эффект блокируется пирофосфатом, дефицит которого сопровождается спонтанной кальцификацией.

Проведение бисфосфонатной терапии остеопороза у экспериментальных моделей уменьшало выраженность атеросклероза и образование неоинтимы при деэндотелизации сонных артерий. Кроме того, в результате приема бисфосфонатов угнеталась кальцификация артерий, вызванная варфарином или витамином D, а у больных ингибировалось прогрессирование коронарной кальцификации. На модели эктопической кальцификации показано, что повышение уровня внеклеточного фосфата индуцирует дифференциацию сосудистых ГМК в остеобластоподобные клетки аналогично тому, что отмечается в кальцифицированных клапанах и атеросклеротических бляшках.

Воспаление, остеопороз, атеросклероз и кальциноз

Существует гипотеза, что сочетание остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза является следствием их общей патогенетической основы в виде воспаления (Pahmani, 2000). Показано, что клетки сосудистой стенки приобретают остеогенные свойства и способность продуцировать компоненты костного матрикса под влиянием воспалительных и проатерогенных факторов, к которым относятся TGF- β , фосфат и витамин D, тогда как остеопонтин является мощным ингибитором остеогенной дифференциации клеток

Продолжение на стр. 58.

Т.В. Талаева, д.м.н., профессор, **В.В. Братусь**, д.м.н., профессор,
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы

Продолжение. Начало на стр. 56.

сосудистой стенки и сосудистой кальцификации (K.C. Johnson, 2006; M. Scatena, 2007).

Кальцификация сосудистой стенки отмечается на самых ранних стадиях развития атеросклероза и воспаления (E. Aikawa, 2007). При этом она является фактором, активирующим атерогенез в результате фагоцитоза моноцитами кристаллов гидроксиапатита, их активации с последующей продукцией провоспалительных медиаторов (I. Nadra, 2005).

У мышей с отсутствием ЛПНП, находящихся на диете западного типа, показано закономерное сочетание атеросклероза с кальцификацией артерий и клапанов сердца, и причиной этого являлось сопутствующее воспаление низкой градации. Неоднократно подтверждено, что ФНО стимулирует минерализацию клеток аорты, а остеогенная программа активируется в условиях как воспаления, так и оксидативного стресса в результате повышения в крови уровня радикалов кислорода, окисленных липидов и липопротеинов.

Общность патогенетических механизмов кальцификации и атеросклероза подтверждается также тем, что развитие обоих процессов связано с вовлечением моноцитарных клеток, которые дифференцируются в сосудистой стенке при атеросклерозе в пенстые клетки, а при остеопорозе — в остеокласты.

В исследовании, в котором принимали участие 135 пациенток с системной красной волчанкой, но без признаков кардиоваскулярной патологии, установлено существование достоверной корреляции между массой периваскулярной жировой ткани и интенсивностью кальцификации грудной аорты и коронарных артерий. Эта зависимость в значительной мере определялась способностью периваскулярной жировой ткани активировать локальное воспаление, так как она сохранялась после учета традиционных факторов кардиального риска, но значительно ослаблялась после учета уровня циркулирующих маркеров воспаления (J.P. Shields, 2013). Результаты экспериментальных и патоморфологических исследований показали, что периваскулярная и интраперикардальная жировая ткань обуславливает развитие локального воспаления и прогрессирование атеросклероза, и атеросклеротические бляшки не возникают в областях сосудов, лишенных жировой ткани, в частности под миокардиальными мостиками.

Тесная связь сосудистой кальцификации с хроническим воспалительным компонентом атеросклероза определяется модуляторным влиянием провоспалительных цитокинов на гены, регулирующие остеогенную дифференциацию мезенхимальных клеток-предшественников, а также сосудистых ГМК, которые являются мультипотентными.

Существенную роль в предупреждении сосудистой кальцификации играет фетуин — белок, продуцируемый печенью. Он связывается с фосфатом

кальция и сохраняет его в растворимом состоянии. Однако воспаление сочетается со снижением уровня фетуина, что способствует кальцификации сосудистой стенки.

Основой сосудистой кальцификации является остеобластоподобная дифференциация сосудистых ГМК. В сосудистой ткани идентифицированы клетки, которые могут подвергаться остеобластической дифференциации. Среди них перициты и перипитоподобные клетки в микрососудах и интима аорты, ГМК в меди и миофибробласты в адвентиции. Все эти клетки относятся к одному фенотипу.

Хотя регуляторы подобной дифференциации еще точно не идентифицированы, полагают, что этот процесс регулируется КМБ, который экспрессируется в ГМК и обладает мощным остеогенным действием.

КМБ является представителем семейства TGF- β и принимает участие в развитии и дифференциации различных клеток и тканей, в частности клеток фенотипа остеобластов и хондробластов. Показано, что сосудистая кальцификация, сочетающаяся с атеросклерозом, СД, хроническим поражением почек, отмечается параллельно с обогащением крови КМБ, и его генетическая гиперэкспрессия значительно усиливает сосудистую кальцификацию у мышей с отсутствием апоЕ (Y. Nakagawa et al., 2010). Эндогенным ингибитором КМБ является витамин К-зависимый кальцийсвязывающий матриксный Gla-белок (MGP), который угнетает остеогенную дифференциацию ГМК и уменьшает сосудистую кальцификацию, сосудистое воспаление и атеросклероз у мышей с отсутствием апоЕ (Y. Yao et al., 2010).

КМБ играет определенную роль в сосудистой кальцификации, тогда как его значение для атерогенеза, как и связь между атеросклерозом и сосудистой кальцификацией, полностью не установлены.

Однако кальцификация является, видимо, не индуктором атеросклероза, а фактором его прогрессирования, и у мышей с отсутствием апоЕ формирование атеромы отмечено на 3–6-й неделях содержания на жировой диете, тогда как кальцификация интимы и меди наблюдалась только на 16–20-й неделях. При одновременном применении ингибитора костного морфогенного белка остеогенная активность в аорте угнеталась параллельно с уменьшением интенсивности сосудистого воспаления при сохраняющемся атеросклерозе.

В то же время показано, что атеросклеротическое поражение у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП или апоЕ сочетается с активацией в эндотелии, ГМК и субинтимальных макрофагах сигнального пути, ассоциированного с КМБ, а его эндогенный ингибитор, специфический матриксный гликопротеин, ослабляют развитие как сосудистого воспаления и атеромы, так и кальцификации. **Тесная взаимосвязь атеросклероза и сосудистой кальцификации подтверждается там, что фармакологическое угнетение КМБ устраняет сосудистую кальцификацию, но этому**

предшествует уменьшение выраженности атеросклероза и сосудистого воспаления. Участие КМБ в атерогенезе определяется его способностью активировать продукцию в ЭЦ активных форм кислорода и модифицировать липопротеины крови (M. Derwall et al., 2012).

По данным радиографии, липидоснижающая терапия замедляет прогрессирование коронарной и клапанной кальцификации, что также подтверждает патогенетическую взаимосвязь атеросклероза и кальциноза.

Сосудистая кальцификация ассоциируется не только с атеросклерозом, но и с уремией, СД.

Анатомически различают атеросклеротическую кальцификацию интимы, сочетающуюся с атеросклерозом и характеризующуюся выраженной очаговостью, и артериальную медианную кальцификацию, более диффузную и являющуюся признаком артериосклероза.

Атеросклеротическая кальцификация является наиболее распространенной формой кальциевой васкулопатии и происходит в результате остеогенной дифференциации субпопуляций сосудистых клеток с воспалительными факторами типа окисленных ЛП и цитокинов. В большинстве клинических исследований показана связь дислипидемии с развитием и прогрессированием сосудистой кальцификации, особенно при учете длительности процесса в виде «холестерино/лет».

В недавних исследованиях показано, что атеросклеротическая минерализация ассоциируется с воспалением на самых ранних стадиях (E. Aikawa et al., 2007). Это означает, что кальцификация в ряде случаев может иметь первичное значение, а развитие атеросклероза связано с воспалением в результате активации моноцитов, фагоцитирующих кристаллы гидроксиапатита с последующей продукцией провоспалительных медиаторов (Nadra, 2005).

Кальцификация меди артерий с развитием артериосклероза является характерной чертой СД 2 типа и хронической болезни почек.

В последнем случае причиной развития кальцификации меди артерий является избыток фосфатов в плазме, который способствует образованию фосфата кальция и последующей остеогенной дифференциации сосудистых ГМК. Этот процесс обычно не является ни стенозирующим, ни тромбогенным. В то же время он сочетается с повышенным кардиоваскулярным риском и риском ампутации конечности, так как имеет системный характер, включают макро- и микроваскулярное поражение, а также потенцирует развитие атеросклероза.

Кальцификация сосудов происходит на фоне активации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и сочетается с деградацией эластина, метаболиты которого способны дополнительно активировать клеточно-зависимое отложение кальция. Этот процесс особенно выражен при кальцификации аорты у пациентов с синдромом Марфана, а также у больных СД 2 типа. **Одним из факторов, способствующих развитию кальциноза, является применение варфарина.**

Как на экспериментальных моделях, так и у пациентов отмечено наличие так называемого «кальциевого парадокса» — кальцификации сосудов и клапанов сердца в сочетании с остеопорозом (Adler, 2001; Pahmani, 2000). Данные эпидемиологических исследований также свидетельствуют о наличии реципроктных

отношений между артериальной и скелетной минерализацией. В то время как провоспалительные цитокины и липиды способствуют кальцификации сосудистой стенки, они угнетают минерализацию костей (Tintut, 2004), а соединения, которые способствуют минерализации скелета, угнетают ее в сосудистой стенке (Shao, 2010). У лиц с наследственной ГХЕ установлена обратная зависимость между плазменной концентрацией остеокальцина, маркера образования кости, и выраженностью кальцификации аорты (Tintut, 2000). При СД достоверно отмечается сочетание сосудистой кальцификации с остеопорозом, при этом кальцификация артерий является достоверным маркером будущих кардиоваскулярных явлений.

Единая патогенетическая основа остеопороза и кальцификации сосудистой стенки подтверждается наличием общих факторов риска: дефицита эстрогенов, анормалии метаболизма витаминов D и K, дислипидемии, гиперпаратиреоза, хронического воспаления и оксидативного стресса. В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что остеопороз, кальцификация аорты и клапанов сердца, а также атеросклеротическое поражение сосудов — взаимосвязанные патологические процессы (Adler, 2001). У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты, выраженность которой коррелировала со снижением минеральной плотности костной ткани. Данные компьютерной томографии также свидетельствуют о тесной связи между уменьшением плотности ткани позвоночника, костей конечностей и увеличением содержания кальция в коронарных артериях (Nak, 2000). Помимо этого, у мышей, лишенных гена остеопротегерина, развивается тяжелый остеопороз в сочетании с выраженной кальцификацией сосудов (Bucay, 1998).

Результаты эпидемиологического исследования, в которое были включены 9704 женщин в возрасте старше 65 лет, показали, что выраженное снижение плотности проксимального участка лучевой кости сочеталось с увеличением риска сердечно-сосудистой летальности на 80%. Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение частоты остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, и указанные заболевания, вероятно, имеют общую патогенетическую основу (Pahmani, 2000).

Эта гипотеза нашла подтверждение в ряде экспериментальных и клинических исследований. Еще в 1997 г. показано наличие в стенке артерии, пораженной атеросклерозом, предшественников остеобластов, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани.

СД клинически часто сочетается с остеопорозом на фоне кальцификации артерий, наличие которой является достоверным маркером будущих кардиоваскулярных явлений. В культуре микроваскулярных перипитов показано, что AGEs — продукты гликозилирования белково-липидных комплексов, в частности липопротеинов крови, — активируют как минерализацию, так и развитие воспаления и атеросклероза. Показано, что эти процессы характерны для СД даже без наличия сопутствующей гиперлипидемии.

Результаты компьютерной томографии позволили установить, что кальцификация аорты и коронарных сосудов

обычно прогрессирует параллельно с развитием остеопороза и уменьшением минеральной плотности костей. Однако не ясно, переносится ли кальций из костей в сосудистую стенку, так как кальцификация сосудов не является пассивным процессом и не сочетается с кальцификацией других тканей.

Особое значение имеет способность окисленных ЛПНП, доминантного фактора атеросклеротического поражения сосудов, стимулировать сосудистую минерализацию, опосредованную остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки. Помимо этого, окисленные ЛПНП индуцируют экспрессию клетками сосудистого эндотелия моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и макрофагального колониестимулирующего фактора, которые являются индукторами дифференцировки остеокластов, стимулируют в результате резорбцию костной ткани и развитие остеопороза, тогда как TGF- β и витамин D, участвующие в ремоделировании костной ткани, обладают способностью стимулировать активность остеобластоподобных клеток в сосудистой стенке (Pahmani, 2000).

У пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается ускоренное сочетанное развитие остеопороза и атеросклеротического поражения сосудов. Полагают, что оба процесса связаны с гиперпродукцией паратиреоидного гормона, что приводит к нарушению метаболизма кальция, а также подавлению активности ферментов, регулирующих обмен липопротеинов.

В атеросклеротическом поражении сосудов особо важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО), которые параллельно индуцируют резорбцию костной ткани (Woods, 2000) и вызывают эктопическую кальцификацию сосудистой стенки. Все эти эффекты отмечены у мышей при применении экзогенного ФНО. Наконец, одним из универсальных механизмов как атеросклеротического поражения сосудов, так и остеопороза у женщин в постменопаузе, является дефицит эстрогенов, а у больных системными ревматическими заболеваниями — длительное применение глюкокортикоидов.

В проведенных недавно экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что применение гиполипидемических препаратов (статинов) не только снижает кардиоваскулярную летальность, но и оказывает антиостеопоротический эффект благодаря их противовоспалительному действию (Edwards, 2000; Chung, 2000). Использование у крыс, подвергнутых овариэктомии, симвастина в дозе 1-10 мг/кг в течение 35 дней ингибировало развитие остеопороза и остеонекроза, приводило к усиленному формированию костной ткани, увеличению объема трабекулярных костей (позвоночника, бедренной кости) на 40-90%. Терапия статинами пациентов с СД 2 типа ассоциировалась с возрастанием экспрессии КМБ-2, который является активатором дифференцировки остеобластов с увеличением минеральной плотности костной ткани и снижением риска переломов бедра.

В то же время не во всех клинических наблюдениях, в которых определяли уровни циркулирующих факторов воспаления, подтверждалась его ведущая роль в развитии сосудистой кальцификации. Так, в метаанализе результатов 12 исследований показано, что даже наличие в ряде исследований зависимости между кальцификацией коронарных

артерий и маркерами воспаления (С-реактивным белком — СРБ, фибриногеном, ММР-9, МСР-1, резистинном, фосфолипазой А₂, ИЛ-6, ФНО и фактором роста фибробластов утрачивалось после учета индекса массы тела (ИМТ) и ожирения. В исследовании Wang et al. установлено наличие достоверной связи между плазменным уровнем СРБ и индексом кальцификации коронарных артерий, но учет ИМТ резко ослаблял эту зависимость, особенно у женщин. В исследовании, в котором приняли участие 914 бессимптомных пациентов, имеющих в анамнезе ИБС, установлена слабая связь кальцификации коронарных артерий с уровнем СРБ, которая сохранялась после учета традиционных факторов риска, но утрачивалась после учета ИМТ. В исследовании пациентов (n=354) пожилого возраста с артериальной гипертензией установлена зависимость между интенсивностью кальцификации коронарных артерий и уровнями СРБ и фибриногена. После учета ИМТ сохранялась зависимость только с фибриногеном, но не СРБ. Более того, в исследовании Redberg и соавт. у женщин в постменопаузе, без ИБС, но с наличием по меньшей мере одного фактора риска установлена обратная зависимость между СРБ и кальцификацией коронарных артерий. В ее отсутствие повышенный уровень СРБ отмечался вдвое чаще, чем у женщин с бальной оценкой кальцификации, превышавшей 50. В исследовании Dallas Heart Study (Deo et al.) с участием 3499 лиц установлена связь между МСР-1 и индексом кальцификации коронарных артерий >10. Ее распространенность равнялась 1,30; 1,60 и 2,02 соответственно во 2-4-й квартилях содержания МСР-1. Однако эта связь утрачивалась после учета традиционных факторов риска и СРБ.

Отсутствие достоверной связи между активностью воспаления и интенсивностью сосудистой кальцификации может в значительной степени определяться тем, что активность воспаления определяют не по локальному содержанию его медиаторов непосредственно в сосудистой стенке, а по их концентрации в плазме крови, хотя зависимость между ними имеет далеко не линейный характер.

Цитокиновая регуляция ремоделирования и кальциноза сосудистой стенки

Процессы, определяющие патологическое ремоделирование сердца и сосудистой стенки, связаны с участием матриксных регуляторных гликопротеинов, которые не обнаруживаются в физиологических условиях, но образуются в высоких концентрациях при повреждении, сочетающемся с активацией воспаления.

Первые факты, подтверждающие первичную роль воспаления в патогенезе сосудистой кальцификации, были получены в исследованиях на мышцах с экспериментальным атеросклерозом, у которых в Т-лимфоцитах и макрофагах в зоне поражения установлена прямая связь с повышением экспрессии провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B с остеобластической дифференциацией сосудов ГМК и интерстициальных клеток клапанов. Установлено, что экспрессия КМБ в сосудистые ГМК атеросклеротической бляшки с последующей их остеогенной дифференциацией значительно возрастает при СД, МС, АГ, в основе чего лежит действие ФНО, окисленных липидов и липопротеинов, перекиси водорода, высокого внутрисосудистого давления.

У мышей с отсутствием остеопротегерина — матриксного гликопротеина, который является эндогенным ингибитором NF- κ B и обладает противовоспалительным действием, происходит интенсивное образование остеокластов с выраженным остеопорозом и сочетанным развитием тяжелой медианной и интимальной кальцификации артерий (Shao, 2010). Применение остеопротегерина как у этих мышей, так и у особей с отсутствием рецепторов ЛПНП, ограничивало сосудистую кальцификацию (Busay, 1998), однако это не сочеталось с угнетением атерогенеза, что свидетельствует о возможном независимом характере развития атеросклероза и кальциноза сосудистой стенки (Mogony, 2008).

Остеопротегерин — соединение семейства ФНО — является одним из основных связующих звеньев между костным и сосудистым метаболизмом.

Остеопротегерин является непрямым ингибитором остеокластов, препятствует дифференциации в них клеток-предшественников. У мышей с отсутствием остеопротегерина возникает остеопороз со множеством переломов и с параллельной кальцификацией артерий (Busay, 1998). У крыс наличие остеопротегерина препятствует сосудистой кальцификации, стимулированной варфарином.

Остеопротегерин функционирует как антагонист RANKL — активатора NF- κ B, экспрессия которого установлена в Т-лимфоцитах и макрофагах вблизи атеросклеротического поражения и который приводит к дифференциации предшественников моноцитов/макрофагов в остеокласты. RANKL стимулирует также продукцию КМБ в сосудистых ГМК и интерстициальных клетках клапанов, способствуя их остеогенной дифференциации (Cohen, 2006; Collin, 2004). Так как остеопротегерин ингибирует развитие остеопороза и накопление кальция в сосудистой стенке, у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП экзогенное применение остеопротегерина значительно ослабляло кальцификацию стенки артерий и остеохондрогенную дифференциацию аорты, однако без угнетения атерогенеза (Mogony, 2008). У апоЕ-дефицитных мышей применение остеопротегерина также не оказывало влияния на размер атеросклеротического поражения, но сопровождалось уменьшением количества макрофагов и Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО и активности ММР, увеличением толщины капсулы и стабилизацией бляшки.

Показано, что сосудистая кальцификация при атеросклерозе наблюдается только в тех случаях, когда он сочетается с выраженным системным воспалением, прежде всего при отсутствии рецепторов ЛПНП, СД 2 типа и ожирении. Применение инфликсимаба — блокатора ИЛ-6 у диабетических мышей с отсутствием ЛПНП предупреждало кальцификацию артерий и клапанов сердца в отсутствие изменений липидного профиля и содержания в крови глюкозы, но на фоне снижения активности воспаления и оксидативного стресса (Al-Aly, 2007; Schreyer, 2002; Busay, 1998). Аналогичные изменения отмечены также у мышей с ожирением, у пациентов с СД на фоне системного воспаления низкой градации и возрастанием концентрации циркулирующего ФНО (Mavridis, 2008).

В то же время сосудистая кальцификация не характерна для апоЕ-дефицитной модели атеросклероза, у которой,

несмотря на выраженное атеросклеротическое поражение, не развивается системное воспаление и не повышается концентрация циркулирующего ФНО (Mavridis, 2008). Однако введение мышам липополисахарида сопровождалось развитием интенсивной сосудистой кальцификации параллельно с повышением уровня ФНО (Bont, 1999). Помимо этого, у мышей с отсутствием апоЕ и остеопротегерина значительно увеличивались выраженность и распространенность атеросклеротического поражения, размер зон кальцификации в стенке аорты.

К числу важнейших факторов сосудистого ремоделирования и кальцификации относится также остеопонтин — многофункциональный гликопротеин, который является представителем семейства матриксно-клеточных цистеинсодержащих протеинов, принимает участие в процессах регенерации костной ткани и продукции цитокинов, адгезии и миграции в сосудистую стенку, а также дифференциации макрофагов, ЭЦ, ГМК, лимфоцитов и фибробластов. **В недавних исследованиях была описана роль остеопонтина как ингибитора сосудистой минерализации (Speer, 2002), а также определено его участие в развитии кардиоваскулярной патологии (Scatena, 2007).**

Остеопонтин экспрессируется в мигрирующих в неинтиму и пролиферирующих сосудистых ГМК, ангиогенных ЭЦ, а также в макрофагах после повреждения и при развитии рестеноза. Показано, что при баллонной денудации сонной артерии наличие остеопонтина сочеталось с утолщением медианного слоя и образованием неинтимы (Isoda, 2002).

В атеросклеротических поражениях отмечена высокая экспрессия остеопонтина, особенно в сочетании с макрофагами и пенстыми клетками, минерализацией матрикса (Kwon, 2000). На модели атеросклероза, воспроизведенной у мышей с отсутствием апоЕ и инфузией ангиотензина II в течение 4 нед, отсутствие остеопонтина ассоциировалось с уменьшением выраженности поражения, ослаблением апоптоза макрофагов, снижением активности ММР, что свидетельствовало о возможной роли остеопонтина в разрушении бляшки. Аналогичным образом у мышей с одновременным отсутствием апоЕ, рецепторов ЛПНП и остеопонтина отмечено значительное уменьшение площади поражения, увеличение количества пролиферирующих клеток (Strom, 2010).

Остеопонтин локализуется в кальцифицированных атеросклеротических бляшках, в которых он экспрессируется макрофагами, ГМК и ЭЦ. Показано, что остеопонтин является важнейшим ингибитором кальцификации, его плазменный уровень повышен у пациентов с ИБС пропорционально выраженности сосудистого поражения и независимо от традиционных факторов риска (Ohmori, 2003; Scatena, 2007). Остеопонтин прямо угнетал кальцификацию ГМК аорты быка в культуре (Wada, 1999) и кальцификацию клапанов аорты in vivo.

Остеопонтин способствует также резорбции кальцификатов посредством активации остеокластоподобных клеток. Мыши с отсутствием остеопонтина характеризуются ускоренной кальцификацией аорты.

Остеопонтин интенсивно экспрессируется при хронических и аутоиммунных

Продолжение на стр. 60.

Т.В. Талаева, д.м.н., профессор, **В.В. Братусь**, д.м.н., профессор,
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы

Продолжение. Начало на стр. 56.

процессах и специфически локализуется внутри и вокруг воспалительных клеток. Он способствует рекрутированию моноцитов/макрофагов, а также регулирует продукцию цитокинов в моноцитах, дендритных клетках и Т-лимфоцитах; классифицируется как цитокин Th1-клеток и активирует воспалительный процесс при ряде патологических ситуаций, включая атеросклероз. Хотя остеопонтин не обнаруживается в нормальном миокарде, его наличие установлено при развитии гипертрофии и недостаточности сердца (G. Singh et al., 1999). При инфаркте миокарда остеопонтин обуславливает миграцию и пролиферацию миофибробластов с накоплением внеклеточного матрикса и неогенезом, а при его генетическом отсутствии резко замедляется рубцевание и заживление миокарда. Эти эффекты реализуются посредством стимуляции ряда факторов роста (TGF- β , сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF), что способствует предотвращению развития аневризмы и разрыва стенки желудочка (Edelberg, 2003).

У мышей с селективной гиперэкспрессией остеопонтина в кардиомиоцитах продолжительность жизни снижается в 2-3 раза. У этих животных отмечены дилатация желудочков и систолическая дисфункция, а при гистологическом анализе выявлены гибель кардиомиоцитов, тяжелый фиброз и инфильтрация воспалительных клеток, прежде всего Th1-клеток с цитотоксической активностью. Отсутствие остеопонтина нарушает иммунный ответ I типа, тогда как стимуляция Т-клеток остеопонтином сочетается с экспрессией ими γ -интерферона (γ -ИФН) и лиганда CD40 (CD40L). Остеопонтин также повышает выживаемость активированных Т-клеток и способствует прогрессированию аутоиммунных процессов.

Концентрация остеопонтина в миокарде существенно возрастает при СД 2 типа, кардиопатии, ожирении (Gomez-Ambrosi, 2007), атеросклерозе, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, инсульте, а также при образовании неинтимы после сосудистых вмешательств (Trueblood, 2001; Del Ry, 2004). Установлена прямая зависимость между содержанием остеопонтина и выраженностью кальцификации атеромы, жесткостью сосудистой стенки (Wallin, 2001; Guerin, 2007), а также риском артериальной окклюзии и тромбоза (Takahashi, 2009).

 Полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением диастолической функции миокарда, играет важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Стимуляция Th1-лимфоцитов привела к повышению экспрессии остеопонтина в тесной ассоциации с накоплением внеклеточного фибриллярного коллагена и развитием диастолической дисфункции.

По данным S. Del Ry (2004), циркулирующий остеопонтин обнаруживается

в плазме крови пациентов с сердечной недостаточностью в концентрации, тесно сочетающейся с тяжестью клинической картины заболевания, негативно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка и позитивно – с плазменной концентрацией мозгового натрийуретического пептида – известного маркера неблагоприятного прогноза (Soejima, 2007).

Для остеопонтина характерно наличие провоспалительного и противовоспалительного действия (Ashkar, 2000; Denhardt, 2001; Mazzali, 2002). Отмечена выраженная экспрессия остеопонтина в миокарде пациентов с ишемической, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией; основным источником его продукции в этих условиях являются кардиомиоциты.

Показано, что митогенное действие ангиотензина II и его способность вызывать ремоделирование миокарда и сосудистой стенки в значительной степени опосредовано возрастанием продукции остеопонтина, а применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы сопровождалось угнетением его экспрессии (Hatanaka, 2005; Zhang, 2008). Остеопонтин принимает активное участие в атерогенезе, в частности в кальцификации атеромы, и обеспечивает стабильность покрышки в перешейке (Zahradka, 2008; Sinha, 2009); он также обуславливает гипертрофию меди и артериол клубочка почек и сосудов петли Генле с развитием канальцевой дисфункции и нефроангиосклероза.

Остеопонтин не только обуславливает минерализацию костей, но и участвует в развитии воспалительного ответа, особенно при аутоиммунных заболеваниях, а также способствует рекрутированию макрофагов и Т-клеток в зону воспаления (Scatena, 2007; Mazzali, 2002). Экспрессия остеопонтина в кардиомиоцитах и воспалительных клетках резко возрастает при миокардите и приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии, обусловленной инфильтрацией и активацией цитотоксических CD8⁺ Т-клеток. Об этом свидетельствует повышенное интрамиокардиальное содержание цитотоксических белков типа перфорина и гранзима, что приводит к разрушению кардиомиоцитов.

При инфаркте миокарда отмечена усиленная экспрессия остеопонтина в резидентных миокардиальных макрофагах, а при гипертрофии сердца основным продуцентом остеопонтина являются кардиомиоциты. При корреляционном анализе экспрессия остеопонтина сочеталась с переходом от гипертрофии миокарда к сердечной недостаточности пропорционально ее выраженности (Singh, 1999).

Помимо этого, остеопонтин регулирует активность остеокластов, способствует резорбции костной ткани; у животных с отсутствием остеопонтина отмечаются повышенная минерализация и ломкость костей (Ohmori, 2003).

Остеопонтин экспрессируется клетками, участвующими в репарации и ремоделировании почек, сердца и сосудов.

В недавно проведенных исследованиях показано, что остеопонтин является главным ингибитором сосудистой кальцификации и активатором резорбции минеральных отложений (Speer, 2002; Steitz, 2002). Поэтому он рассматривается рядом исследователей как потенциальное терапевтическое средство, позволяющее ингибировать патологическую минерализацию сосудов и клапанов сердца (Giachelli). Однако в реальных условиях ангиопротекторное действие остеопонтина оказалось неоднозначным; его трансгенная гиперэкспрессия у мышей с атеросклерозом сочеталась с возрастанием зоны поражения (Chiba, 2002), а у мышей с сочетанным отсутствием апоЕ и продукции остеопонтина площадь поражения была значительно уменьшена (Matsui, 2003). В то же время, несмотря на уменьшение выраженности поражения, бляшки у мышей с отсутствием продукции остеопонтина были более интенсивно кальцифицированы.

Экспрессия остеопонтина в поврежденной сосудистой стенке и предшествениках ЭЦ костномозгового происхождения способствует резидентелизации, его наличие также сопряжено с регенерацией кости и неогенезом. После деэнтотелизации усиленная экспрессия остеопонтина сочеталась с активной пролиферацией и миграцией ЭЦ с максимумом эффекта между 8 ч и 2 нед, тогда как к концу 6-й недели, после завершения резидентелизации, его уровень возвращался к исходному значению.

Благодаря способности оказывать ангиогенное действие остеопонтин влияет на развитие коллатералей, и его генетическое отсутствие нарушает развитие постишемической неоваскуляризации (Duvall, 2008). Так, ишемия конечности после частичной перевязки бедренной артерии в течение 5 дней сопровождалась более чем 20-кратным возрастанием экспрессии мРНК остеопонтина с сопутствующим возрастанием образования коллатералей, тогда как при генетическом отсутствии остеопонтина нарушалось развитие сети коллатералей.

Остеопонтин защищает ЭЦ от апоптоза, и это действие осуществляется через активацию гена остеопротегерина, уровень экспрессии которого под действием остеопонтина возрастает в 5-7 раз. Однако подобный эффект полностью утрачивался в условиях воспаления при наличии ФНО.

В сосудистых клетках неповрежденных артерий мРНК остеопонтина отсутствует, но он идентифицирован в бляшках, главным образом в макрофагах, ГМК и ЭЦ. Экспрессия остеопонтина стимулируется ИЛ-1 β , глюкокортикоидами, VEGF и FGF так же, как и эстрогеном. Остеопонтин является одним из главных компонентов костного матрикса, он служит как адгезивный субстрат для ГМК и ЭЦ и является хемотаксическим агентом для ГМК. Содержание остеопонтина коррелирует с интенсивностью обмена и ремоделирования кости.

Хотя остеопонтин как цитокин Th1 является активатором макрофагов и принимает активное участие в различных хронических воспалительных процессах, включая атеросклероз, он способствует также процессу заживления тканей и является мощным ингибитором минерализации и сосудистой кальцификации (Blum, 2012).

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что остеопонтин обладает сложным действием, сочетающим антикальцифицирующее с провоспалительным. Он может играть как патогенную,

так и защитную роль в развитии диабетического атеросклероза у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, так как способствует раннему накоплению кальция в сосудистой стенке, но ограничивает адвентициальный и интрамуральный фиброз. В исследовании, проведенном на мышях с СД и отсутствием рецепторов ЛПНП, содержание на жировой диете в течение месяца сопровождалось 3-кратным накоплением кальция в сосудистой стенке аорты, тогда как у мышей с генетическим отсутствием остеопонтина кальцификация была значительно менее выраженной, сопоставимо оксидативному стрессу. Однако в конце 2-го месяца не было отмечено различий в выраженности кальциевых депозитов между контрольной и испытуемой группами; отсутствие остеопонтина не отражалось также на уровне глюкозы, триглицеридов и общего ХС в крови. Эти данные свидетельствовали о том, что остеопонтин способствовал кальцификации аорты в ранней фазе, но ограничивал ее кальцификации при прогрессировании процесса (Shao, 2011).

В одном из исследований было показано, что остеопонтин является ответственным за развитие ожирения, ИР и СД, ГТЕ, ГХЕ и прогрессирующей кальцификации артерий при содержании на жировой диете мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП (Al-Aly, 2007). В то же время в другом исследовании остеопонтин активировал клеточную адгезию и миграцию, но ингибировал отложение кальциевых депозитов (Scatena, 2007; Jono, 2000). Объяснение этому было получено в дальнейших исследованиях, в которых установлено, что остеопонтин уменьшает выраженность кальциевых отложений только в интактной фосфорилированной форме. Однако под действием тромбина и других протеолитических ферментов крови, которые активируются в условиях воспаления, из остеопонтина образуется N-терминальный фрагмент, который обладает провоспалительным, проангиогенным и проостеогенным эффектами и способствует активации MMP-9. Этот фрагмент обнаруживается в местах кальцификации клапанов аорты в тесной корреляции с активностью тромбина (Shao, 2011).

Заключение

Таким образом, анализ приведенных данных позволяет сделать вывод, что **сосудистая кальцификация, атеросклероз и остеопороз являются самостоятельными процессами. Однако они связаны рядом общих патогенетических факторов, ведущими среди которых являются воспаление и активация свободнорадикального окисления. Помимо этого, сосудистая кальцификация и атеросклероз обладают взаимопотенцирующим действием.** В ряде патологических ситуаций (при СД 2 типа, ожирении, системных ревматических заболеваниях, сочетающихся с интенсивным хроническим воспалением) сосудистый кальциноз может развиваться независимо от атеросклероза, но значительно повышать интенсивность его прогрессирования. При традиционном течении атеросклероза в отсутствие выраженного системного воспаления кальциноз развивается уже на фоне атеросклеротической бляшки в сочетании с ее фиброзом. Это означает, что наличие выраженной сосудистой кальцификации можно рассматривать как неспецифический маркер атеросклероза и ИБС, однако отсутствие кальцификации не исключает наличия атеросклероза и риска его прогрессирования.

