

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска

Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда

М.И. Лутай, И.П. Голикова

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кальцификация сосудов, атеросклеротическая бляшка, кальциноз венечных артерий

В последние годы большое число публикаций посвящено кальцинозу венечных артерий (ВА) как важному предиктору атеросклероза ВА. Для выявления кальциноза ВА использовали различные методики: рентгенографию органов грудной клетки, флюорографию, пошаговую и спиральную компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную визуализацию, чреспищеводную и трансторакальную эхокардиографию, внутрикoronарное ультразвуковое исследование, электронно-лучевую КТ и мультиспиральную КТ (МСКТ). Вопреки общепринятому мнению, кальциноз не является поздним проявлением атеросклероза. Большинство атеросклеротических бляшек (АБ) содержат микроили макрокальцинаты, при этом небольшие отложения кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса [19]. Какие структуры сердечно-сосудистой системы более подвержены отложению кальция, какие внешние условия и индивидуальные особенности организма способствуют возникновению и ускоряют процесс кальцификации, с какими другими факторами сердечно-сосудистого риска ассоциируется процесс кальциноза? Эти и многие другие вопросы в настоящее время остаются предметом дискуссий.

В недавно опубликованном исследовании R.C. Thompson и соавторы обнаружили при-

знаки кальциноза артерий при проведении КТ 137 мумий представителей 4 древних популяций, живших в период от 2000 г. до н. э. до 1930 г. н. э. (Египет, Перу, Северная Америка, Алеутские острова). Кальциноз обнаружен у 34 % мумий, чаще у мумий людей, умерших в возрасте старше 40 лет: в аорте – в 20 % случаев, в подвздошных / бедренных артериях – у 18 %, в подколенных / большеберцовых артериях – у 18 %, в сонных артериях – у 12 %, и в ВА – у 4 % обследованных мумий [37]. Таким образом, кальциноз артерий доказан у лиц разного (в том числе и молодого) возраста, обоих полов, живших в разные исторические периоды, в разных географических регионах.

Присутствие кальциноза ВА тесно связано с наличием атеросклеротического повреждения венечных сосудов. Выявление кальцификации ВА с помощью методов визуализации развивалось на протяжении последних нескольких десятилетий и стало особенно точным с появлением новых технологий.

В настоящее время статус коронарного кальция как маркера повышенного сердечно-сосудистого риска хорошо известен, в то время как показания к проведению тестирования и интерпретация полученных результатов остаются предметом дискуссий.

Историческая справка

«Когда я изучил внешнюю поверхность сердца, левая коронарная артерия, казалось, превратилась в костный канал у самого своего основания... И часть этой очень длинной ветви, которую она посылает вниз по передней поверхности сердца, уже тоже стала костной на большом протяжении – можно закрыть тремя пальцами, размещенными поперечно...» Эта цитата о выявленной при аутопсии трансформации нормальных ВА в «костные каналы» – одно из первых упоминаний атеросклероза ВА из трактата по анатомии 1761 г. Джона Баптиста – первого профессора анатомии университета в Падуе. Ранее присутствие отложений кальция в ВА описывали итальянский врач и анатом второй половины XVII ст. Лоренцо Беллини и, независимо от него, в начале XVIII ст. немецкий анатом Адам Тебезиус [13, 23].

До 1930-х гг. отложения кальция в ВА выявляли при аутопсии и расценивали как «дополнительный» дегенеративный процесс при терминальных стадиях атеросклероза [26]. И только в 1950-х гг. с использованием рентгеноскопии начали прижизненно выявлять кальциноз ВА. К 1960-м гг. уже было известно, что кальцификацию ВА легко обнаружить, встречается она довольно часто, увеличивается с возрастом и указывает на тяжелое поражение, лежащее в ее основе. Установлена взаимосвязь между кальцификацией и атеросклерозом ВА, и на протяжении следующих двух десятилетий исследователи активно обсуждали идею использования визуализирующих методик для выявления пациентов с высоким риском, которые могли бы выиграть от ранней «агрессивной» модификации факторов риска. Обнаруженный при рентгеноскопии кальций в ВА рассматривали как независимый прогностический маркер выживания при атеросклерозе ВА и как клинический маркер ишемической болезни сердца (ИБС) [12, 28]. В дальнейшем появились методики, позволяющие количественно оценить объем кальция в венечных сосудах – сверхскоростная КТ высокого разрешения и электронно-лучевая КТ. Была также разработана система количественной и балльной оценки (скоринг) для электронно-лучевой КТ, шкала Agatston, которую до сегодняшнего дня используют как стандартные методики [10, 25]. В 1998 г. впервые был использован новый метод – МСКТ, позволяющий значительно улучшить качество изо-

бражения, достоверно выявлять даже незначительные кальцинаты в связи с минимизацией артефактов [16].

Патофизиология кальциноза венечных артерий

В настоящее время выделяют два типа сосудистой кальцификации, различающихся по локализации и связи с образованием АБ. Один тип – атеросклеротическая кальцификация: локализуется в интимальном слое, протекает с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов. Другой тип (склероз Monckeberg) характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности одного или нескольких эластических слоев меди сосуда [18, 36]. Кальциноз меди часто связан с рядом патологических состояний – терминальная стадия хронической почечной недостаточности, сахарный диабет, прием витамина D, варфарина и др.

Кальцификация атеросклеротического поражения начинается на стадии формирования липидных полос уже на втором десятилетии жизни. Даже в молодом возрасте среди частиц липидного ядра выявляют агрегаты кристаллического кальция. Количество коронарного кальция коррелирует с тяжестью атеросклероза у разных пациентов, а также с поражением различных сегментов артерий венечного русла одного и того же индивидуума [21].

Существует морфологическая классификация атеросклероза, согласно которой АБ подразделяются на 6 типов в зависимости от их гистологического состава. Тип I представляет собой начальные изменения сосудистой стенки, тип II – склонные к прогрессированию АБ, тип III классифицируется как промежуточное повреждение (преатерома). Тип IV (атерома) характеризуется высоким содержанием внеклеточных, диффузно расположенных липидов. Тип V включает в себя фиброатеромы, кальцинированные атеросклеротические и фиброзные бляшки. Бляшки с геморрагическими включениями, поверхностными повреждениями и тромботическими наложениями относятся к типу VI. С прогрессированием АБ возрастает доля в ней гидроксипатита кальция. Кальций входит в состав более тяжелых поражений, таких как атерома (тип IV) и фиброатерома (тип V), которые преобладают в третьей декаде жизни. Однако современные методы позволяют обнаруживать

микроагрегаты кальция и на более ранних стадиях развития АБ [3].

Много лет кальцификацию сосудов рассматривали как пассивный процесс, происходящий из-за повышения концентрации фосфатов и произведения $P \times Ca$, что приводит к перенасыщению плазмы этими электролитами. В работах патологоанатомов в середине XX в. установлено, что основной причиной кальцификации ВА был атеросклероз, и что развитая коронарная атерома может содержать до 1,4 г кальция на 100 г массы [13]. Кальцификацию тогда считали особенностью «развитых» АБ и описывали как «терминальный процесс, монументальное отложение в мертвой и умирающей ткани» [27]. Однако последующие исследования выявили и тесную связь между кальцификацией и процессами остеогенеза. Многие ключевые регуляторы образования кости и структурные белки кости экспрессируются как в кальцифицирующихся слоях меди, так и в АБ. Имеются также доказательства наличия физиологических ингибиторов сосудистой кальцификации.

Механизм сосудистого кальциноза до конца не известен, но он аналогичен процессу минерализации костей, так как накапливающийся при этом минерал – гидроксипатит фосфата кальция $[Ca_3PO_4 \cdot Ca(OH)_2]$ – подобен таковому в костной ткани [34, 40]. Также есть мнение, что помимо вторичных дистрофических минеральных отложений и гибели макрофагов, клетки гладкой мускулатуры сосудов могут дифференцироваться и экспрессировать костные белки, которые откладываются в минерализованные матрицы [9, 14].

Прорывом в понимании развития кальциноза сосудов стало его сходство с образованием костной ткани и метаболизм, в котором эндотелиальные, мезенхимальные и гемопоэтические клетки взаимодействуют между собой и отвечают на механические, воспалительные, метаболические и морфогенетические сигналы, контролирующие скелетную и артериальную минерализацию [35, 39].

Теоретически можно предположить, что кальциноз ВА служит своеобразным защитным механизмом, усиливается биомеханическая прочность АБ, склонной к разрывам. АБ, имеющая плотную кальцинированную покрывку, почти в 5 раз более устойчива, чем нормальная сосудистая стенка или «мягкая» АБ, и гораздо более резистентна к разрывам [3]. Согласно

общепринятым взглядам, прочность АБ, препятствующая разрыву, определяется наличием в ней белков внеклеточного матрикса, прежде всего коллагена, образуемых гладкомышечными клетками (ГМК) стенки сосуда. Протективную роль также могут играть и резервные клетки, названные камбиальными, присутствующие в эндотелиальной выстилке аорты человека, так как они обладают высоким пролиферативным потенциалом и способны формировать колонии в культуре клеток. При этом относительное содержание камбиальных клеток достоверно снижается с возрастом и при возникновении видимых атеросклеротических поражений. С другой стороны, зона соединения между кальцинированными и некальцинированными участками АБ более восприимчива к повышенному давлению из-за различий в жесткости. Такие поражения с фокусным обызвествлением более подвержены диссекции во время баллонной ангиопластики, а большие АБ с «пятнистой» кальцификацией – к разрыву [32].

При нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда АБ содержат множественные мелкие «пятнистые» или «пестрые» отложения кальция; при стабильной – несколько больших отложений кальция. Эти клинические находки соответствуют представлению, что большие отложения снижают периферическое давление (нагрузку) на прилегающую АБ, в то время как небольшие – повышают давление на их края. По мере прогрессирования кальцификации площадь этой границы вначале возрастает, но, по мере слияния АБ, уменьшается, что обусловлено обратной зависимостью между выраженностью кальцификации АБ и их стабильностью. Теоретически, если отложение кальция становится более равномерным, уязвимость АБ к разрыву уменьшается [20].

Может показаться парадоксальным, что кальциноз ВА оказывает защитное влияние, в то время как многочисленные исследования показали ухудшение прогноза и увеличение сердечно-сосудистых осложнений при увеличении индекса коронарного кальция. Это противоречие, возможно, указывает на то, что, пока кальцинированная АБ непосредственно не является причиной острого события, степень кальцификации ВА выступает маркером атеросклероза и свидетельствует о более выраженном поражении атеросклерозом ВА. Что касается фокусов обызвествления в нестабильной АБ, то между

данными изменениями и развитием острого коронарного синдрома (ОКС) также выявлены определенные корреляции. Согласно полученным данным (при помощи двухсекторной МСКТ исследованы 884 обызвествленные АБ у 50 пациентов), незначительная степень кальцификации АБ характерна для пациентов с ОКС, в то время как АБ с выраженным обызвествлением ассоциировались с хронической сердечно-сосудистой патологией [7]. Вместе с тем наличие самих очагов обызвествления в ВА у пациентов старше 60 лет отнесено к факторам риска развития ОКС. По данным патоморфологического исследования сегментов ВА, полученных в результате эндартерэктомии при проведении операций аортокоронарного шунтирования, кальциноз ВА выявлен в 92 % наблюдений [4]. Морфологические признаки нестабильности АБ при хронической форме ИБС отмечены в 23,3 % наблюдений, причем в 2/3 случаев они были связаны с кальцинозом ВА пластинчатого типа. Авторами выделены два типа кальциноза ВА: один из них был связан с кальцификацией атероматозных масс АБ, другой – с некрозами в фиброзных частях АБ. В атероматозных массах наблюдали отложения извести в виде мелкозернистых масс, имевших небольшую протяженность. Кальцификация в зоне некрозов фиброзных частей стенозирующих АБ – типична для хронической ИБС, часто сопровождается развитием крупноочаговых кальциевых отложений, обычно в виде пластин (пластинчатый кальциноз) [4].

Механизм развития обызвествления традиционно связывают с наличием особых популяций ГМК, которые способны к усиленному захвату ионов кальция под воздействием определенных цитокинов (аналоги белков костной ткани). Также играет роль и повышенное содержание в АБ карбоксилированной γ -глутаминовой кислоты, связывающей ионы кальция и усиливающей ее минерализацию. Показано, что при атеросклерозе увеличивается выход универсальных стромальных клеток костного мозга в кровяное русло, а оттуда – в АБ, где они «встраиваются» в повреждения, трансформируясь в клетки костной ткани. Таким образом, кальцификацию АБ рассматривают как нормальную реакцию стволовых клеток на «неполадки» в сосудистой системе. Очевидно, именно поэтому у больных атеросклерозом костный мозг обеднен универсальными стромальными клетками [7].

В одной из последних работ M.R. Davies и соавторы в стенке сосуда обнаружили клетки с остеобластоподобным фенотипом, расценив их как возможный этиологический фактор обызвествления сосудов; при этом экспрессию остеокальцина рассматривали как маркер их остеобластической функции. 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. В последнее время предложена концепция «эндохондральной оссификации», согласно которой мезенхимальные клетки дифференцируются в хондробласты и начинают продуцировать хрящевой матрикс, который впоследствии ремоделируется в костную ткань. Так, в сердечной мышце экспериментальных взрослых крыс обнаруживали хондроциты и участки хрящевой ткани. В этих участках выявлялись многие маркеры хрящевой и костной ткани – кислая фосфатаза и протеины костного матрикса, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, костный сиалопротеин, хрящи II, X типов и проколлаген I типа. Вероятно, хондроциты сердца обеспечивают процесс обызвествления и в ВА, поскольку многие протеины, ассоциированные с кальцификацией в костях, присутствовали и в хряще, находящемся в сосудистой ткани [17].

Есть данные, что кальциноз в интима сосуда сам по себе может индуцировать воспаление и дальнейшую кальцификацию (прямая причинно-следственная связь) с последующим прогрессированием уже имеющейся исходной кальцификации ВА. Пилотное исследование M.J. Budoff с участием 88 практически здоровых лиц показало прогрессирование кальциноза ВА в среднем на 24 % в год [15].

Как и в скелетной ткани, реконструкция и регресс могут также происходить в отложениях кальция в сосудистой стенке, хотя и не так быстро, как в других компонентах АБ. По рентгенографическим критериям, липидоснижающее лечение замедляет прогрессирование кальцификации ВА и клапанов сердца. Хотя механизм регресса до конца не ясен, такой процесс может потребовать участия остеокластоподобных клеток, моноцитов, ответственных за резорбцию кости скелета. Такие клетки были идентифицированы в оссифицированной артериальной стенке и могут быть потенциально использованы для клеточной терапии, основанной на индукции остеокластов.

Маркеры кальциноза

Стенозирующее поражение ВА является сложным комплексным процессом. С улучшением понимания патогенеза атеросклероза сосудов появляется и новый взгляд на маркеры, которые могли бы указать на наличие стенозирующего атеросклероза ВА и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении клеточных аспектов атерогенеза. Это касается в первую очередь появления все новых данных об участии в атерогенезе костномозговых стволовых клеток как гемопоэтической, так и стромальной линий дифференциации. Эти данные позволили предположить, что пролиферирующие в интиме клетки, скорее всего, имеют костномозговую природу, а важным моментом в развитии атеросклероза является проникновение циркулирующих в кровотоке костномозговых колониобразующих стволовых клеток гемопоэтической и стромальной линий дифференцировки в интиму в местах концентрации липидов [18]. До середины 80-х годов прошлого века доказательств возможности циркуляции костно-мозговых стромальных клеток-предшественников практически не существовало. Преобладало мнение о локальной тканевой оседлости стволовых колониобразующих единиц для фибробластов в постэмбриональный период. Только в 1982 г. начали появляться единичные работы, свидетельствующие о возможности циркулирования стромальных клеток-предшественников. Обнаружение гемопоэтических и стромальных стволовых клеток-предшественников в интиме атероматозной аорты человека, а последних также и в периферической крови пациентов с ИБС свидетельствовало о циркуляции этих клеток в кровотоке и позволило предположить их костномозговую природу. Позднее стали появляться работы, подтверждающие циркуляцию в кровотоке костномозговых клоногенных колониобразующих единиц (клеток) для фибробластов, способных попадать в участки воспаления, повреждения и ремоделировать различные ткани организма [20]. Сегодня не вызывают сомнения факты циркулирования в крови костномозговых стромальных клеток-предшественников и благодаря этому их способность попадать в различные ткани и органы через кровотоки как в норме, так и при патологии.

Фибронектин считается главным фактором, способствующим выживанию и дифферен-

циации клеток. Уровень плазменного фибронектина у больных с атеросклерозом ВА значительно выше, чем у пациентов с неизменными ВА, и может выступать в качестве предиктора атеросклеротических изменений. Однако уровень фибронектина не коррелирует с выраженностью атеросклероза ВА. Вероятно, можно говорить о том, что повышение уровня плазменного фибронектина характерно для нестабильных АБ, незначительно стенозирующих просветы ВА [5].

В настоящее время известно, что неколлагеновый белок костной ткани **остеонектин** (ON) помимо процессов костеобразования участвует в регуляции множества клеточных и гуморальных реакций организма. Несмотря на это, ON, безусловно, является маркером остеобластной функциональной дифференциации клеток-предшественников. Иммуноцитохимически была показана локализация ON в остеопрогениторных клетках, активных остеобластах и в молодых остеоцитах, в то время как в зрелых остеоцитах он не содержится. ON усиленно экспрессируется клетками, присутствующими в стенке сосуда при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации АБ. Методами клонального культивирования интимальных клеток из атеросклеротически измененных участков артерий (аутопсийный материал) были обнаружены стволовые колониобразующие клетки, которые формировали в тест-системах как гемопоэтические, так и стромальные колонии. Клетки в сформированных стромальных колониях синтезировали коллагеновый фибриллярный и остеоидный матрикс [22]. Культивирование клеток мононуклеарной фракции периферической крови пациентов с первичной гиперлипидемией и атеросклерозом ВА также позволило обнаружить колонии стромальных фибробластоподобных клеток, которые синтезировали фибриллярный и остеоидный внеклеточный матрикс. Клетки в колониях, в которых формировался костный матрикс, экспрессировали ON. У практически здоровых добровольцев такие стромальные колонии отсутствовали. Эти данные дают основание полагать, что существует тесная взаимосвязь между развитием стенозирующего атеросклероза и появлением в периферической крови костномозговых стромальных стволовых клеток-предшественников.

Результаты исследований З.А. Габбасова и соавторов показали, что у больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом ВА в перифериче-

ской крови обнаруживают высокое содержание лимфоцитоподобных стромальных остеонектин-положительных (ONN⁺) клеток-предшественников, экспрессирующих маркер остеогенной дифференциации – остеонектин. Его содержание у больных ИБС было достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с интактными ВА. Авторы делают вывод, что высокое содержание обнаруженных в периферическом кровотоке клеток ONN⁺ может отражать наличие продуктивного этапа воспалительного процесса сосудистой стенки и использоваться как диагностический тест для оценки поражения ВА [2].

По данным М.В. Ивановой и соавторов, определявших уровень остеонектина прямым способом биомагнитного сепарирования белков с магнитными микросферами, выявлена повышенная концентрация остеонектина в крови, особенно у мужчин со стенозирующим атеросклерозом и кальцинозом ВА, и ее значимые независимые ассоциации с некоторыми ключевыми биомаркерами атеросклероза, метаболического синдрома [6]. Полученные результаты позволяют заключить, что остеонектин может быть одним из новых биомаркеров атеросклероза и кальциноза ВА.

В дополнение к активной остеогенной кальцификации сосудов другим важным механизмом является дефицит ингибиторов кальцификации.

Остеопонтин (OPN), впервые описан в 1979 г., – цитокин костного матрикса, кислый фосфорилированный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, активированными Т-лимфоцитами. OPN широко представлен в эмбриональных тканях, в постнатальный период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях. Основная физиологическая функция остеопонтина – контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани (название «остеопонтин» – «мостик» между клетками и минералами). OPN способствует также резорбции кальцификатов посредством активации остеокластоподобных клеток, у животных с отсутствием остеопонтина отмечают повышенную минерализацию и ломкость костей [31]. Это многофункциональный протеин, участвующий не только в процессах реконструкции костной ткани, но и в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в

том числе макрофагов, эндотелиоцитов, ГМК, лимфоцитов и фибробластов, проявляет про- и противовоспалительные качества [1]. Как провоспалительный цитокин он усиливает ремоделирование сосудов и ангиогенез, отчасти при посредничестве активации матриксных металлопротеиназ, расщепляемых тромбином. OPN – важный медиатор в регуляции ангиотензином II функции кардиальных фибробластов в процессе ремоделирования сердца. Кроме того, установлена ассоциация между содержанием OPN, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы, с другой. Хотя в экспериментальных работах в нормальных сосудах OPN (и мРНК, и сам белок) отсутствует, он в избытке обнаруживается в кальцифицированных артериях и экспрессируется после баллонного повреждения артерии. Концентрация OPN коррелирует с возрастом, уровнем С-реактивного белка и триглицеридов, существенно возрастает при опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, инфаркте миокарда, инсульте, сердечной недостаточности, гипоксии, сахарном диабете, курении, ожирении, а также при восстановлении интимы после ангиопластики. Установлена прямая зависимость между содержанием OPN и риском развития артериальной окклюзии и тромбоза, а также выраженностью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки АБ [33]. При инфаркте миокарда остеопонтин обуславливает миграцию и пролиферацию миофибробластов с накоплением внеклеточного матрикса и неоангиогенезом, 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 [8].

Ö. Uz и соавторы впервые показали, что уровень остеопонтина в плазме крови коррелировал с уровнем коронарного кальция, измеренного при проведении МСКТ [38].

По данным P. Minoreti в образцах тканей сонных артерий, полученных при проведении эндартерэктомии, наличие остеопонтина ассоциировалось с отложением кальция в фиброзных АБ. Авторы показали, что OPN не только участвует в формировании АБ, но и является индикатором их стабильности, а также может быть независимым от других факторов риска предикто-

ром сердечно-сосудистых событий [29]. Аналогичные данные получены R. Ohnori и соавторами – уровень остеопонтинина, определенного волюметрическим методом при проведении коронароангиографии, ассоциировался с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения ВА и тяжестью ИБС, независимо от традиционных факторов риска, что позволило авторам предположить важную роль OPN в формировании АБ [31].

Y. Motiyama и соавторы подтвердили, что уровень остеопонтинина коррелирует с числом пораженных ВА (меньше – с количеством пораженных сегментов ВА) и наличием атеросклероза аорты (причем степень поражения аорты и общее число АБ в аорте имело меньшее значение). При этом проведенный авторами мультивариантный анализ показал, что лишь атеросклероз аорты является независимым фактором, ассоциирующимся с уровнем OPN. Таким образом, по их данным, уровень остеопонтинина отражает больше атеросклероз аорты, чем атеросклероз ВА [30].

В нормальной сосудистой стенке и на ранних этапах формирования АБ выявлена экспрессия двух модуляторов остеокластогенеза – остеопротегерина (OPG) и его лиганда (OPGL). В хорошо сформированных, кальцифицированных АБ OPG определялся в участках обызвествлений, а OPGL – только в экстрацеллюлярном матриксе, окружающем депозиты кальция. OPG ингибирует дифференциацию остеокластов, препятствует дифференциации в них клеток-предшественников и является ключевым модулятором костной резорбции. У мышей с отсутствием OPG происходит интенсивное образование остеокластов с выраженным остеопорозом и сочетанным развитием тяжелой медианной и интимальной кальцификации артерий. Также он ингибирует активность щелочной фосфатазы в аорте и предотвращает кальцификацию меди, возможно благодаря иммуномодулирующему воздействию на умеренный воспалительный процесс в стенке сосуда [24].

Фетуин-А (гликопротеин α_2 Heremans-Schmid) – кальций-связывающий белок, синтезируется преимущественно в печени, попадает в экстрацеллюлярный матрикс и может быть выявлен как потенциальный циркулирующий ингибитор процесса сосудистой кальцификации и воспаления. Он связывается с фосфатом кальция и сохраняет его в растворимом состоянии.

Воспаление сочетается со снижением уровня фетуина, что способствует кальцификации стенки сосуда. В исследовании M. Kettler и соавторов выявлено обратное соотношение уровней фетуина-А и С-реактивного белка. Низкий уровень фетуина-А ассоциировался с более выраженной клапанной кальцификацией и более высокой смертностью от всех причин [26].

Матриксный γ -карбоксиглютаровокислый протеин (MGP) первоначально был выделен из кости. Для того чтобы стать полнофункциональным, он требует витамин К-зависимого γ -карбоксилирования, но именно некарбоксилированный MGP связан с сосудистой кальцификацией. Связываясь с BMP-2, MGP блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации сосудистых ГМК и дифференциации мезенхимальных клеток. MGP также связывается с кристаллами солей кальция и ингибирует их рост. Вместе с фетуином они выступают ключевыми регуляторами эволюции связанных с мембраной матриксных пузырьков [5].

Klotho – протеин, экспрессирующийся преимущественно в дистальных почечных канальцах. Мутация в гене Klotho приводит к синдрому, схожему с хроническими заболеваниями почек, обычно связанными с ускоренным старением. Синдром также характеризуется гиперкальциемией, гиперфосфатемией и повышенным уровнем кальцитриола. При избыточной экспрессии гена Klotho у мышей процессы старения развиваются медленнее по механизмам, в которые вовлечены инсулин и резистентность к оксидантному стрессу [5].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) – синтезируется преимущественно остеоцитами и контролирует почечную экскрецию фосфатов [11].

Пирофосфаты – ингибируют образование кристаллов гидроксиапатита и остеохондрогенную трансдифференциацию.

Таким образом, анализ приведенных данных позволяет сделать вывод, что сосудистая кальцификация и атеросклероз являются самостоятельными, но взаимопотенцирующими процессами. Они связаны рядом общих патогенетических факторов, ведущим среди которых является воспаление. Механизм развития и патогенез сосудистой кальцификации – это активный регулируемый многофакторный процесс, схожий с минерализацией костной ткани, происходящий под влиянием матриксных протеинов, регулируется ингибиторами и активаторами кальцифика-

ции (остеопонтин, остеоонектин, фибронектин, остеопротегерин и др.). Сегодня не вызывают сомнения факты циркулирования в крови костномозговых стромальных клеток-предшественников, которые могут попадать в различные ткани и органы через кровотоки как в норме, так и при патологии. Доказано что при атеросклерозе увеличивается выход универсальных стромальных клеток костного мозга в кровяное русло, а оттуда – в АВ, где они «встраиваются» в поврежденную, трансформируясь в клетки костной ткани. Выявление маркеров сосудистой кальцификации может быть полезным для оценки субклинического атеросклероза ВА и стратификации сердечно-сосудистого риска, так как кальциноз ВА является независимым предиктором развития ИБС и в значительной мере взаимосвязан с сердечно-сосудистой смертностью.

Литература

1. Березин А.Е., Панасенко Т.А., Корецкая Е.Ю. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования // Укр. кардиол. журн.– 2010.– № 4.– С. 98–102.
2. Габбасов З.А., Агапов А.А., Сабурова О.С. и др. Циркулирующие стромальные остеоонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий // Кардиол. вестник.– 2006.– Т. I, № 1. – С. 10–13.
3. Гагарина Н.В., Синицын В.Е., Терновой С.К. Кальциноз коронарных артерий: методы диагностики, клинические результаты, практическая значимость // Мед. визуализация.– 2000.– № 3.– С. 23–28.
4. Жданов В.С., Веселова С.П., Дробкова И.П. и др. Некрозы и кальцификация коронарных артерий при хронической форме ишемической болезни сердца // Терапевт. архив.– 2010.– Т. 82.– № 12. – С. 16–18.
5. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (Обзор литературы) // Нефрология и диализ.– 2009.– Т. 11.– № 4.– С. 276–291.
6. Иванова М.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. и др. Связь остеоонектина с некоторыми биомаркерами при стенозирующем атеросклерозе и кальцинозе коронарных артерий // Рос. кардиол. журн.– 2010.– № 4.– С. 20–24.
7. Севергина Л.О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома // Архив патологии.– 2005.– № 3.– С. 51–54.
8. Талаева Т.В., Братусь В.В. Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы // Здоровье Украины.– 2014.– № 1 (32).– С. 56–60.
9. Abedin M., Tintut Y., Demer L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2004.– Vol. 24 (7).– P. 1161–1170.
10. Agatston A., Janowitz W., Hildner F. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol.– 1990.– Vol. 15 (4).– P. 827–832.
11. Ashikaga E., Honda H., Suzuki H. et al. Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients // Therapeutic Apheresis and Dialysis.– 2010.– Vol. 14 (3).– P. 315–322.
12. Bartel A.G., Chen J.T., Peter R.H. et al. The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. A report of 360 patients // Circulation.– 1974.– Vol. 49 (6).– P. 1247–1253.
13. Blankenhorn D.H. Coronary arterial calcification a review // Am. J. Med. Sci.– 1961.– Vol. 242 (2).– P. 1–10.
14. Boström K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J. Clin. Invest.– 1993.– Vol. 91 (4).– P. 1800–1809.
15. Budoff M.J., Raggi P. Coronary artery disease progression assessed by electron-beam computed tomography // Am. J. Cardiol.– 2001.– Vol. (88).– P. 46E–50E.
16. Callister T.Q., Cooil B., Raya S.P. et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method // Radiology.– 1998.– Vol. 208 (3).– P. 807–814.
17. Davies M.R., Lundt R.J. et al. BMP-7 Is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol.– 2003.– Vol. 14 (6).– P. 1559–1567.
18. Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification. Pathobiology of a multifaceted disease // Circulation.– 2008.– Vol. 117.– P. 2938–2948.
19. Doherty T.M., Detrano R.C., Mautner S.L. et al. Coronary calcium: the good, the bad and the uncertain // Am. Heart J.– 1999.– Vol. 137 (5).– P. 806–814.
20. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A. et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads // PNAS.– 2003.– vol. 100 (20).– P. 11201–11206.
21. Dweck M.R., Khaw J.H., Sng G.K. et al. Aortic stenosis, atherosclerosis and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (21).– P. 1567–1574.
22. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D. et al. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis // J. Clin. Investigation.– 1994.– Vol. 94.– P. 1597–1604.
23. Goel R., Garg P., Achenbach S. et al. Coronary artery calcification and coronary atherosclerotic disease // Cardiol. Clin. Vol.– 2012.– Vol. 30.– P. 19–47.
24. Golledge J., Chir M., McCann M. et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis // Stroke.– 2004.– Vol. 35 (7).– P. 1636–1641.
25. Janowitz W.R., Agatston A.S., King D. et al. High-resolution ultrafast CT of the coronary arteries: new technique for visualizing coronary artery anatomy // Radiology.– 1988.– Vol. 169.– P. 345.
26. Kettler M., Bongartz P., Westenfeld R. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // Lancet.– 2003.– Vol. 361.– P. 827–833.
27. Leary T. Atherosclerosis: special consideration of aortic lesions // Arch. Pathol.– 1936.– Vol. 21.– P. 419–458.
28. Margolis J.R., Chen J.T., Kong Y. et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases // Radiology.– 1980.– Vol. 137 (3).– P. 609–616.
29. Minoretti P., Falcone C., Calcagnino M. et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27.– P. 802–807.
30. Momiyama Y., Ohmori R., Fayad Z.A. et al. Associations between plasma osteopontin levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis // Atherosclerosis.– 2010.– Vol. 210 (2).– P. 668–670.
31. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H. et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease // Atherosclerosis.– 2003.– Vol. 170 (2).– P. 333–337.
32. Otsuka F., Finn A.V., Virmani R. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? // Atherosclerosis.– 2013.– Vol. 229 (1).– P. 34–37.
33. Schoenhagen P. Osteopontin, coronary calcification, and

- cardiovascular events: future diagnostic and therapeutic targets for disease prevention? // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 766–767.
34. Shao J.S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2006.– Vol. 26 (7).– P. 1423–1430.
35. Speer M.Y., Giachelli C.M. Regulation of cardiovascular calcification // *Cardiovasc. Pathol.*– 2004.– Vol. 13.– P. 63–70.
36. Stary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life // *Eur. Heart J.*– 1990.– Vol. 11 (E).– P. 3–19.
37. Thompson R.C., Allam A.H., Lombardi G.P. et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations // *Lancet.*– 2013.– Vol. 381 (9873).– P. 1211–1222.
38. Uz O., Kardeşoğlu E., Yiğiner O. et al. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin // *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*– 2009.– Vol. 37.– P. 397–402.
39. Wallin R., Wajih N., Greenwood G.T. et al. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy // *Med. Res. Rev.*– 2001.– Vol. 21.– P. 274–301.
40. Wexler L., Brundage B., Crouse J. et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group // *Circulation.*– 1996.– Vol. 94 (5).– P. 1175–1192.

Поступила 28.05.2014 р.

Кальциноз вінцевих артерій, аорти, клапанів серця та ішемічна хвороба серця: патофізіологія, взаємозв'язок, прогноз, стратифікація ризику. Частина 1. Патогенез і маркери відкладення кальцію в стінці судини

М.І. Лутай, І.П. Голікова

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Оцінка субклінічного атеросклерозу вінцевих артерій (ВА) значно підвищує точність стратифікації серцево-судинного ризику. Кальциноз ВА є незалежним предиктором розвитку ішемічної хвороби серця і значною мірою взаємопов'язаний із серцево-судинною смертністю. Механізм розвитку та патогенез судинної кальцифікації – це активний регульований багатофакторний процес, схожий з мінералізацією кісткової тканини, який відбувається під впливом матриксних протеїнів і регулюється інгібіторами й активаторами кальцифікації (остеопонтин, остеонектин, фібронектин, остеопротегерин тощо). У статті представлено огляд літератури, присвяченої патофізіології й маркерам судинної кальцифікації та їх ролі у розвитку атеросклерозу і кальцифікації ВА.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, кальцифікація судин, атеросклеротична бляшка, кальциноз вінцевих артерій.

Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 1. Pathogenesis and markers of calcium deposition in the vascular wall

М.І. Lutai, I.P. Golikova

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis significantly improves the accuracy of the global cardiovascular risk prediction. Vascular calcification is an independent predictor of ischemic heart disease and is highly correlated with cardiovascular disease mortality. In recent years, several mechanisms to explain vascular calcification have been identified including loss of inhibition, induction of bone formation, circulating nucleation complexes, and cell death. A variety of bone proteins were found in atherosclerotic lesions (osteopontin, osteonectin, fibronectin, osteoprotegerin et al.). The possibility that atherosclerotic calcification occurs by the same molecular mechanism as embryonic bone formation by expression of the potent embryonic bone differentiation factor in human calcified plaque is widely demonstrated in the current literature.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, vascular calcification, atherosclerotic plaque, coronary artery calcinosis.