

© Ф.У.Дзгоева, М.Ю.Сопоев, Э.Э.Саламова, И.В.Тедеты, С.А.Кцоева, Т.З.Короев, З.С.Брциева, Л.М.Хутиева, 2017

УДК 616.613-003.7-02 : 61.001.57

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35

*Ф.У. Дзгоева<sup>1,2</sup>, М.Ю. Сопоев<sup>1,4</sup>, Э.Э. Саламова<sup>3</sup>, И.В. Тедеты<sup>3</sup>,  
С.А. Кцоева<sup>2</sup>, Т.З. Короев<sup>4</sup>, З.С. Брциева<sup>2</sup>, Л.М. Хутиева<sup>2</sup>*

## ОСТЕОПРОТЕГЕРИН И RANKL: РОЛЬ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней №5, <sup>2</sup>кафедра внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ, Россия; <sup>3</sup>отделение нефрологии и гемодиализа Республиканской клинической больницы, г. Владикавказ, Россия; <sup>4</sup>Северо-Кавказский нефрологический центр, филиал №5, г. Беслан, Россия

*F.U. Dzgoeva<sup>1,2</sup>, M.Yu. Sopoev<sup>1,4</sup>, E.E. Salamova<sup>3</sup>, I.V. Tedety<sup>3</sup>, S.A. Ktsoeva<sup>2</sup>,  
T.Z. Koroev<sup>4</sup>, Z.S. Brtsieva<sup>2</sup>, L.M. Hutieva<sup>2</sup>*

## OSTEOPROTEGERIN AND RANKL: A ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TERMINAL STAGE OF RENAL FAILURE RECEIVING HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Department of Internal Diseases №5, <sup>2</sup>Department of Internal Diseases №3 of the North-Ossetian state medical academy, Vladikavkaz, Russia, <sup>3</sup>Department of Nephrology of Hemodialysis, Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia, <sup>4</sup>Northern Caucasian Nephrology Center, Branch №5, Beslan, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** уточнить возможные патогенетические связи между маркерами костно-минерального метаболизма – остеопротегерина (ОПГ) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANKL) – с маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующими состояние миокарда и сосудистой стенки аорты у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 105 больных с ХБП С5д стадией: 47 мужчин и 58 женщин в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст -53±2,5 лет). Определены уровни кальция, фосфора, паратгормона (ПТГ), морфогенетических белков ОПГ и RANKL, кардиоспецифического белка тропонина I. При помощи эхокардиографии и доплерографии на аппарате «АЛОКА 4000» исследовали морфофункциональные особенности левого желудочка (ЛЖ) и аорты. Определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), пиковую систолическую скорость в дуге аорты (Vps). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Изменения показателей костно-минерального обмена, включая увеличение уровня ОПГ и повышение соотношения ОПГ/RANKL у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, находились в тесной связи с увеличением ИММЛЖ, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и повышением уровня тропонина I. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных с терминальной стадией почечной недостаточности выявлены изменения костно-минерального обмена, включая значительное повышение уровня ОПГ и соотношения ОПГ/RANKL, что свидетельствует о высоком риске ремоделирующих процессов в сердечно-сосудистой системе (ССС), что необходимо учитывать при выборе кардиопротективной терапии.

**Ключевые слова:** терминальная почечная недостаточность, нарушения костно-минерального обмена, сердечно-сосудистые осложнения, остеопротегерин, RANKL, тропонин I.

### ABSTRACT

**THE AIM:** to clarify the possible pathogenic links between the markers of bone mineral metabolism – OPG and RANKL – with markers of cardiovascular diseases characterizing the state of the myocardium and the vascular wall of the aorta in patients undergoing renal replacement therapy. **PATIENTS AND METHODS.** 105 patients with C5D CKD were examined: 47 men and 58 women aged 23 to 69 years (mean age -53 ± 2.5 years). The levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), osteoprotegerin morphogenetic proteins (OPG) and RANKL (ligand of the receptor activator for the treatment of Kappa B), cardiospecific protein troponin I have been determined. With the help of echocardiography «ALOKA 4000» examined the morpho-functional features of the left ventricle (LV) and aorta. The LV myocardial mass index (LVMI), peak systolic velocity in the aortic arch (Vps) were determined. **RESULTS.** Changes in bone mineral metabolism, including an increase in OPG and an increase

Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: (8 867 2) 539-742, e.mail: fdzgoeva@mail.ru

in the ratio of OPG / RANKL in patients with terminal renal failure, were closely related to an increase in LVMI, a decrease in the LV ejection fraction (LVEF), and an increase in the level of troponin I. **CONCLUSION.** In patients with end-stage renal failure, changes in bone mineral metabolism, including a significant increase in the level of OPG and the ratio of OPG / RANKL, are revealed, which indicates a high risk of remodeling processes in the cardiovascular system (CVS), which should be taken into account when choosing cardioprotective therapy.

**Keywords:** terminal renal failure, disorders of bone-mineral metabolism, cardiovascular complications, osteoprotegerin, RANKL, troponin I.

## ВВЕДЕНИЕ

Сосудистую кальцификацию расценивают как сильный предиктор общей и кардиоваскулярной смертности при терминальной почечной недостаточности (тПН). Ее наличие связывают с рядом традиционных факторов риска, включающих возраст, артериальную гипертензию и сахарный диабет, также с нетрадиционными факторами риска, такими как нарушения минерально-костного метаболизма. Прогрессирование ригидности артерий эластического типа и прежде всего аорты ведет к повышению постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), его диастолической и систолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. В развитии минерально-костных нарушений важную роль играют медиаторы минерально-костного обмена, такие как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), остеопротегерин (ОПГ) и лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANKL, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand). ОПГ – гликопротеин семейства рецепторов фактора некроза опухоли, синтезируется остеобластами, Т-лимфоцитами, гладкомышечными клетками сосудов и является ключевым звеном ингибирования активации и дифференциации остеокластов, в связи с чем имеет большое значение в процессах резорбции костной ткани [4]. RANKL-белок с молекулярной массой 47 кДа, член семейства факторов некроза опухоли, продуцируется остеобластами и Т-лимфоцитами, участвует в механизмах активации остеокластогенеза и развитии гиперкальциемии. Механизмы его действия основаны на соединении со специфическим рецептором RANK, который расположен на остеокластах и дендритных клетках. Активированный таким образом RANK стимулирует пролиферацию и дифференциацию остеокластов, обладающих коллагеназной и гидролазной активностью, что приводит к усилению резорбции костей, гиперкальциемии и гиперфосфатемии [5, 6]. RANKL и ОПГ представляют собой антагонистичную пару гормонов, регулирующих процессы минерализации и резорбции костной ткани. ОПГ действует как ловушка рецепторов RANK, инги-

бирует связывание RANK и RANK-лиганда, тем самым предотвращает активацию RANK. Следовательно, нарушается остеокластогенез, начинают преобладать процессы минерализации и оссификации. Дисбаланс системы RANKL/RANK/ОПГ приводит к серьезным процессам ремоделирования костей у пациентов с тПН [7]. Выявлено, что ОПГ является связующим звеном между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которые лежат в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза [8]. В условиях разобщенного костно-минерального обмена при тПН вследствие гиперфосфатемии, гиперпаратиреоза, воздействия высокого титра FGF-23 происходит остеобластная трансформация гладкомышечных клеток сосудов с выработкой ими ОПГ и RANKL. ОПГ был обнаружен в кальцифицированной меди сосудов, фиброзированном миокарде, а также в кальцинатах клапанов сердца у больных, получающих программный гемодиализ (ГД). И если появление ОПГ вне скелета связывают только с усугублением ремоделирующих процессов в соответствующих тканях, то избыточный уровень ОПГ, обнаруживаемый в костной ткани больных с тПН, расценивают как следствие избыточной резорбции, компенсаторный механизм, направленный на торможение дальнейшей потери массы кости [9]. Таким образом, участие ОПГ и RANKL в развитии ССО при тПН представляется доказанным, однако их клиническое значение в кардиоренальных взаимосвязях остается малоизученным.

Цель исследования. Уточнить возможные патогенетические связи между маркерами костно-минерального метаболизма – ОПГ и RANKL – и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующих состояние миокарда и сосудистой стенки аорты у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 105 больных с ХБП С5д: 47 мужчин и 58 женщин в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст  $-53 \pm 2,5$  года). Больные получали адекватную (согласно критериям NKF

KDOQI) терапию с использованием ГД и достижением  $Kt/V-1,37 \pm 0,1$ .

Длительность диализной терапии составила от 10 до 42 мес, длительность наблюдения пациентов – 6 мес.

Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ТПН и их влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у всех больных были исследованы уровни паратгормона (ПТГ), кальция, фосфора. Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетических белков ОПГ и RANKL. Для выявления ишемического поражения миокарда у больных определяли уровень в крови высокочувствительного кардиоспецифического белка – тропонина I.

Количественную концентрацию ОПГ и RANKL, ПТГ, тропонина I в сыворотке крови больных определяли с использованием коммерческих наборов «ELISA kit» фирмы «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа. Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung».

Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «АЛОКА 4000». Определяли конечный диастолический диаметр, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R.B. Devereux:  $1,04 [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ . ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ  $>125 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $>110 \text{ г/м}^2$  для женщин.

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты ( $V_{ps}$  - peak systolic velocity), соотношенную со средним артериальным давлением (АД) для количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее просвета.

Общеклиническое обследование включало определение концентрации гемоглобина (Hb), уровня гематокрита (Ht), ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ), общего белка и альбумина, холестерина, электролитов (натрий, калий) в крови, показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины). У больных, находящихся на ГД, все показатели определяли на 2-й день после сеанса ГД в от-

носительно нормоволемическом состоянии. Терапия включала коррекцию минерально-костных нарушений путем назначения препаратов, связывающих фосфаты (карбонат кальция, ацетат кальция, севеламер) и активных форм витамина D (альфакальцидол, парикальцитол). Коррекцию анемии проводили препаратами эритропоэтина ( $\alpha$ - и  $\beta$ -эпрекс и эпоэтин- $\beta$ ) и препаратом парентерального железа [сахарозный комплекс железа (III) гидроксида]. Антигипертензивная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Статистическую значимость различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни, при сравнении связанных переменных использовали порный t-критерий Стьюдента. Выполняли корреляционный (коэффициента корреляции r Пирсона или ранговый коэффициент корреляции  $R_s$  Спирмена) и регрессионный анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение за больными проводили в течение 6 мес. По окончании исследования пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от полученных результатов, оцененных по динамике массы миокарда ЛЖ: 1-я группа – 28 больных, у которых изначально нормальные показатели ИММЛЖ оставались в пределах нормы до конца исследования; 2-я группа – 29 больных с исходно умеренным повышением ИММЛЖ, у которых его значения практически нормализовались к концу исследования; 3-я группа – 34 больных с изначально высокими цифрами ИММЛЖ, у которых отмечено статистически значимое снижение его к концу периода исследования; 4-я группа – 14 больных с изначально высокими показателями ИММЛЖ, у которых они еще более увеличились к концу исследования (табл. 1).

Согласно приведенным данным (табл. 2), по мере ухудшения показателей центральной гемодинамики отмечалось нарастание тяжести структурно-функциональных изменений показателей ЛЖ.

Отмечено повышение САД и ПАД, наиболее высокие показатели которых выявлены в 3-й и 4-й группах больных ( $p<0,01$ ). Обращало на себя внимание статистически значимое снижение показателей инотропной функции сердца: выявлено нарастающее снижение ФВ ЛЖ во 2-, 3-й и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы ( $p<0,01$ ). Учитывая значительную роль почечной анемии в развитии ССО при ХБП, мы исследовали показатели гемопоза у обследованных больных. Выявлено снижение уровня гемоглобина и гематокрита, более выраженное во 2-, 3-й и 4-й группе больных по сравнению с показателями 1-й группы ( $p<0,01$ ).

Исследование Vps косвенно характеризует состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции аорты. По мере увеличения Vps возрастали постнагрузка и

ИММЛЖ (табл. 3). Наиболее высокие показатели выявлены в 4-й группе больных. Также выявлено нарастание уровня кардиоспецифического белка – высокочувствительного тропонина I от 1-й до 4-й группы, что свидетельствовало о возможном растяжении миокарда, повышении проницаемости клеточных мембран или ишемическом повреждении миокарда.

При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена (табл. 4), выявлено, что у большинства больных имеются минерально-костные нарушения.

Отмечено статистически значимое повышение уровня фосфора во 2-, 3-й и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы и снижение уровня кальция в 3-й и 4-й группах больных. Также было выявлено, что нарастание уровня ПТГ с 1-й по 4-ю группу больных соответство-

Таблица 1

**ИММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) в группах больных, выделенных в зависимости от его динамики, в начале и конце исследования**

Период наблюдения, мес	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>			
	1-я группа (n=28), нормальный	2-я группа (n=29), умеренно-повышенный с последующей нормализацией	3-я группа (n=34), значительно-повышенный с улучшением	4-я группа (n=14), значительно-повышенный с ухудшением
0	107,2 ± 8,4	162,3 ± 9,1**	178,2 ± 7,6**	202,6 ± 8,1**
6	114,8 ± 4,2	124,1 ± 3,1^^	158,1 ± 11,7^	231,1 ± 9,7

Различия между 1-й группой и 2-, 3-, 4-й: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ ; различия внутри каждой группы по периодам наблюдения: ^ $p<0,05$ ; ^^ $p<0,01$  (Манн–Уитни).

Таблица 2

**Показатели выраженности анемии, центральной гемодинамики и структурно-функциональных параметров сердца в выделенных группах больных в начале и конце исследования**

Показатель	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=29)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=14)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Гемоглобин, г/л	104,3±3,2	117,6±4,8*	94,3±2,9	128,4±3,6**	84,2±2,7	97,5±3,2**	81,2±3,8	81,8±17,2
Гематокрит, %	25,4±0,24	33,0±0,54**	25,7±1,51	32,7±1,24*	23,2±1,17	25,8±1,27*	22,8±0,16	24,0±0,16
САД, мм рт. ст.	153,6±3,3	136,1±2,4**	156,7±4,7	122,4±4,6**	163,1±4,9	156,4±5,3*	198,3±5,2	193,4±5,4
ПАД, мм рт. ст.	52,3±1,06	42,70±2,64*	58,6±3,2	41,2±4,6**	89,2±2,6	61,7±2,3**	85,2±4,3	81,6±5,01
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	107, ± 8,4	114,8 ± 4,2	162,3 ± 9,1	124,1 ± 3,1**	178,2 ± 7,6	158,1 ± 11,7*	202,6 ± 8,1	231,1 ± 9,7*
ФВ, %	63,5±2,2	68,7±1,6	59,3±2,6	63,7±3,2*	38,2±1,4	48,1±1,6*	43,9±2,1	36,2±1,5*

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$  (Манн–Уитни).

Таблица 3

**Концентрация тропонина I и Vps в выделенных группах больных в начале и конце исследования**

Показатель и нормы	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=29)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=14)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Тропонин I (<0,5 нг/мл)	0,69±0,007	0,64±0,003	0,76±0,03	0,64±0,006**	0,94±0,004	0,83±0,002**	0,96±0,005	1,08±0,005**
Vps (60–80 см/с)	72,07±2,3	68,45±3,1	88,3±2,4	71,7±2,6**	112,9±2,2	95,4±5,3*	131,6±4,6	143,3±4,9**

Примечание. Vps – скорость кровотока в дуге аорты. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$  (Манн–Уитни).



Таблица 4

**Показатели фосфорно-кальциевого обмена в выделенных группах больных  
в начале и конце исследования**

Показатель и нормы	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=29)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=14)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Неорганический фосфат, ммоль/л (норма 0,8–1,45 ммоль/л)	1,36±0,04	1,43±0,02	1,89±0,05	1,74±0,03**	1,93±0,04	1,82±0,02**	2,08±0,05	2,23±0,04**
Кальций, ммоль/л (норма 2,0–2,6 ммоль/л)	2,2±0,03	2,4±0,02	2,6±0,03	2,8±0,03	1,9±0,04	2,3±0,05**	1,8±0,02	2,8±0,02*
ПТГ, пг/мл (норма 9,5–75 пг/мл)	147,6±23,3	136,8±12,2	270,4±13,8	236,3±22,4**	381,7±34,1	237,7±31**	787,9±58,1	944,9±41,2***
ОПГ, пмоль/л (норма 2,7 пмоль/л)	2,9±0,1	2,54±0,1	4,9±0,2	2,8±0,1***	7,6±0,3	5,38±0,3**	8,7±0,3***	15,3±0,6***
RANKL, пмоль/л (норма 0,37–0,46 пмоль/л)	0,4±0,01	0,36±0,02	0,30±0,02	0,33±0,03**	0,26±0,03	0,30±0,02*	0,18±0,01	0,21±0,02*

Примечание. ПТГ – паратгормон, ОПГ – остеопротегерин, RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа В. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$  (Манн–Уитни).

вало степени увеличения ГЛЖ, т.е. по мере повышения уровня ПТГ увеличивалась ГЛЖ.

Исследование уровня ОПГ, играющего значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов, выявило его увеличение во всех группах больных с наиболее высокими показателями в 3-й и 4-й группах. Уровень RANKL, напротив, достоверно снижался по мере увеличения ИММЛЖ, т.е. нарастания тяжести ССО и почечной недостаточности от 1-й до 4-й группы.

При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие ассоциации: прямая взаимосвязь между уровнем ОПГ и  $V_{ps}$  ( $r=0,608$ ;  $p<0,01$ ), ИММЛЖ ( $r=0,550$ ;  $p<0,01$ ), уровнем тропонина I ( $r=0,744$ ;  $p<0,01$ ) и отрицательная – между ОПГ и ФВ ( $r=-0,459$ ;  $p<0,01$ ). Между титрами RANKL и ОПГ имелось отрицательное взаимоотношение ( $r=0,466$ ;  $p<0,01$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Кальцификация сосудов является распространенным осложнением и связана с повышенной кардиоваскулярной смертностью у больных, получающих ГД [1–3]. Результаты проведенного нами исследования показали, что подавляющее большинство пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеют выраженные органические изменения сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют увеличение ИММЛЖ и  $V_{ps}$ -пиковой скорости кровотока в дуге аорты, а также повышение уровня кардио-

специфичной изоформы тропонина I. В ряде исследований показано, что взаимодействующие ОПГ и RANKL вовлечены в патогенез сосудистой кальцификации, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [10,11]. Кроме того, установлено, что ОПГ и RANKL играют важную роль в формировании и регуляции функционирования остеокластов и остеобластов. При этом ОПГ и RANKL действуют в противоположных направлениях: RANKL повышает число активных остеокластов, таким образом увеличивая костную резорбцию, в то время как ОПГ, который нейтрализует RANKL, снижает резорбцию кости. Таким образом, соотношение ОПГ/RANKL может рассматриваться как фактор регуляции образования костной массы и ее ремоделирования [12,13]. При этом повышенное соотношение ОПГ/RANKL определяет состояние низкого костного метаболизма, способствующего кальцификации сосудов у больных с ТПН [14]. В наших исследованиях также были выявлены статистически достоверные изменения в виде повышения уровня ОПГ, нараставшие от 1-й до 4-й группы. При этом титр ОПГ в 1-й группе был в субнормальных значениях с невыраженным превышением нормы, в остальных группах – значительно выше референсных значений и достигал максимума в 4-й группе ( $p<0,001$ ). Крайне высокий уровень ОПГ говорил о высоком риске экstrasкелетной кальцификации. В этой же группе обследованных нами больных было отмечено достоверное снижение уровня RANKL, также нараставшее в выделенных группах от 1-й до

4-й, т.е. по мере выраженности ССО. В 4-й группе отмечался самый низкий титр медиатора. Из полученных данных следует, что в группе пациентов с самыми неудовлетворительными показателями состояния миокарда отмечается наиболее выраженное разобщение в системе ОПГ/ RANKL.

У больных, получающих хронический ГД и нередко страдающих адинамической костной болезнью, дополнительное ингибирование резорбции кости в связи с высоким уровнем ОПГ сыворотки приводит к нарушению аккумуляции кальция и фосфора в костной ткани, которое сопровождается метастатической кальцификацией сосудистого русла и прогрессированием кальцификации сосудов в целом. Эти исследования подтверждают значимость оси ОПГ/RANKL в тесной связи между костными и сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных с ХПН. У наблюдаемых нами больных медиаторное разобщение в системе ОПГ/ RANKL нарастало по мере увеличения ИММЛЖ и было наиболее выраженным в 4-й группе. Уровень остеопротегерина значительно увеличился, достигнув  $15,3 \pm 0,6$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ). Тогда как уровень RANKL остался примерно в том же диапазоне низких концентраций. Такая картина свидетельствовала о быстрой потере минеральной плотности кости с возможной эктопической кальцификацией.

Morena et al. [15] показали, что высокий уровень ОПГ был сильным предиктором смерти от всех причин у больных, получающих гемодиализ. Anand et al. [16] наблюдали 510 больных с сахарным диабетом в течение  $18 \pm 5$  мес. Уровень ОПГ сыворотки прямо коррелировал с сосудистой кальцификацией и другими сердечно-сосудистыми осложнениями в течение всего периода наблюдения. Подобные результаты также были представлены в ряде поперечных и обсервационных исследований, проводимых у «диализных» больных. В исследовании Moreno et al. [17] было показано, что среди всех выявленных факторов риска ССО содержание ОПГ сыворотки является одним из наиболее сильных предикторов кальцификации коронарных артерий, а уровень ОПГ  $>757,7$  пг/мл ( $6,31$  пмоль/л) может указывать на наличие кальцификации коронарных артерий у больных с ХБП. Также было установлено, что быстрое прогрессирование сосудистой кальцификации связано с повышением концентрации ОПГ.

В одном из последних исследований, проведенном на 47 «диализных» пациентах, кальцификация коронарных артерий и уровень ОПГ в сыворотке были исследованы в начале и через 30 мес

наблюдения [18]. Выяснилось, что прогрессирование кальцификации коронарных артерий находилось в прямой связи с возрастом, диализным стажем, толщиной интима-медиа сонных артерий и базовым уровнем сывороточной концентрации ОПГ. В другом подобном исследовании выявили влияние ОПГ и RANKL на развитие кальцификации коронарных артерий, в котором выраженность кальцификации измеряли два раза в год. Был сделан вывод о значении изменений уровня ОПГ в сыворотке как предиктора прогрессирования кальцификации коронарных артерий [19].

Клиническое значение прогрессирования кальцификации артерий, как было установлено в ряде исследований в неуремической популяции, расценено как наиболее тяжелое ССО, определяющее будущее больного. B.G. Hsu et al. [20] выявили, что каждые 10 единиц прогрессирования кальцификации коронарных артерий были связаны с 3% повышением смертности в год среди пациентов с ХБП.

Роль концентрации RANKL в сыворотке в патогенезе сосудистой кальцификации до сих пор остается неясной. RANKL, как было доложено в ряде исследований, тесно связан с ССО. Однако данных о связи между сывороточным уровнем RANKL и кальцификацией коронарных артерий, исключая последние Фрамингемские исследования, нет. В этом исследовании концентрация сывороточного RANKL не коррелировала с кальцификацией коронарных артерий [21]. В противоположность этому исследованию, [19] нашли достоверную обратную корреляцию между уровнем сывороточного RANKL и кальцификацией коронарных артерий. Последние исследования костной гистоморфометрии и артериальной кальцификации показали, что имеется достаточно сильная связь между костным метаболизмом и артериальной (коронарной или аортальной) кальцификацией у «диализных» пациентов [22]. В нашем исследовании снижение уровня RANKL и его взаимосвязь с параметрами, характеризующими выраженность ССО у больных с тПН – уровнем тропонина I, ИММЛЖ, Vps, были менее выражены, чем концентрация ОПГ в сыворотке и соотношение ОПГ/RANKL, что подтверждало предположение о более значительной роли взаимодействия ОПГ и RANKL в процессах кальцификации артерий.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с тПН выявлены изменения костно-минерального обмена, включая значительное

повышение уровня ОПГ и соотношения ОПГ/RANKL, что свидетельствует о высоком риске ремоделирующих процессов в сердечно-сосудистой системе. ОПГ является независимым предиктором повреждения сердечно-сосудистой системы. ОПГ и RANKL играют важную роль в патогенезе сосудистой кальцификации при тПН. Ось ОПГ/RANKL может рассматриваться во взаимосвязи между костно-минеральными нарушениями и кардиоваскулярными заболеваниями у пациентов, получающих диализную терапию. Необходимо продолжить исследование возможностей медикаментозной коррекции нарушений костно-минерального обмена в кардиопротективной терапии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА, Рафрафи Х. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. *Тер арх* 2010;(6):45-49 [Smirnov AV, Volkov MM, Dobronravov VA, Rafrafi Kh. Fosforino-kaltsiyevyy obmen i sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy u patsiyentov s rannimi stadiyami khronicheskoy bolezni pochk. *Ter arkh* 2010;(6):45-49 (In Russ.)]
2. Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии. *Нефрология* 2015;19(4):51-54 [Rafrafi H, Rummyantsev AS. Vitamin D state and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease S5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(4):51-54. (In Russ.)]
3. Borowiec A, Dąbrowski R, Kowalik I et al. Osteoprotegerin in patients with degenerative aortic stenosis and preserved left-ventricular ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(6):444-50. doi: 10.2459/JCM.0000000000000035.
4. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Бестаева ТЛ и др. Фактор роста фибробластов-23 и сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек. *Нефрология* 2015; 19(5):56-62 [Dzgoeva FU, Sopoyev MYu. Bestayeva TL i dr. Faktor rosta fibroblastov-23 i serdechno-sosudistyye oslozhneniya pri khronicheskoy bolezni pochk. *Nefrologiya* 2015; 19(5):56-62]
5. Morena M, Dupuy AM, Jaussent I et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3389-3397. doi: 10.1093/ndt/gfp301
6. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2015;28(6):564-577. doi: 10.1111/sdi.12411
7. Руденко ЛИ, Батюшин ММ, Кастанаян АА, Воробьев БИ. Прогнозирование риска развития кардиоваскулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический гемодиализ. *Нефрология* 2015;5:76-80 [Rudenko LI, Batyushin MM, Kastanayan AA, Vorobyev BI. Prognozirovaniye riska razvitiya kardiovaskulyarnoy kaltsifikatsii u patsiyentov. poluchayushchikh khronicheskiiy gemodializ. *Nefrologiya* 2015;5:76-80]
8. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J et al. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int* 2015; 88: 1304–1313. doi: 10.1038/ki.2015.231
9. Bargnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V et al. Evolution of coronary artery calcifications following kidney transplantation: relationship with osteoprotegerin levels. *Am J Transplant* 2009;9(11):2571-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02814.x
10. Добронравов ВА, Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ. Качество жизни и отдаленная сердечно-сосудистая выживаемость больных на гемодиализе. *Нефрология* 2016;20(3):84-95 [Dobronravov VA, Vasilyeva IA, Babarykina EV. Kachestvo zhizni i otдалennaya serdechno-sosudistaya vyzhivayemost bolnykh na gemodialize. *Nefrologiya* 2016;20(3):84-95]
11. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA et al. Serum Calcification Propensity Predicts All-Cause Mortality in Predialysis CKD. *JASN* 2014; 25: 339-348. doi: 10.1681/ASN.2013060635
12. Faul C, Amaral AP, Oskoue B. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-4408. doi: 10.1172/JCI46122
13. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Бестаева ТЛ и др. Роль 23-фактора роста фибробластов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. *Тер арх* 2016;(12):51-57
14. van der Plas WY, Engelsman AF, Ozyilmaz A et al. Impact of the introduction of the calcimimetics on timing of parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 15–22. doi: 10.1245/s10434-016-5450-6
15. Morena M. A Cut-Off Value of Plasma Osteoprotegerin Level May Predict the Presence of Coronary Artery Calcifications in Chronic Kidney Disease Patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (11): 3389-3397. DOI: 10.1093/ndt/gfp301
16. Morena M, Jaussent I, Dupuy AM et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(8):1345-1356. doi: 10.1093/ndt/gfv081
17. Hsu BG, Liou HH, Lee CJ et al. Serum Sclerostin as an Independent Marker of Peripheral Arterial Stiffness in Renal Transplantation Recipients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(15): e3300. doi: 10.1097/MD.00000000000003300.
18. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Гатагонова ТМ и др. 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23) и новый высокочувствительный тропонин I: ранние маркеры и альтернативные пути поражения сердца при хронической болезни почек. *Тер арх* 2015;6:69-74 [Dzgoeva FU, Sopoyev MYu. Gatagonova TM i dr. 23-y faktor rosta fibroblastov (FGF-23) i novyy vysokochuvstvitelnyy troponin I: ranniye markery i alternativnyye puti porazheniya serdtsa pri khronicheskoy bolezni pochk. *Ter arkh* 2015;6:69-74]
19. Sood SK, Balasubramanian S, Higham S et al. Osteoprotegerin (OPG) and related proteins (RANK, RANKL and TRAIL) in thyroid disease. *World J Surg* 2011;35(9):1984-1992. doi: 10.1007/s00268-011-1185-5
20. Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Węgrzyn G et al. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. *Scientific Reports* 2017;7: 501-512. doi: 10.1038/s41598-017-00563-4
21. Vezzani G, Quartesan S, Cancellara P et al. Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2017; 32: 707-711, DOI: 10.1080/14756366.1302440

#### Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: (8 8672) 539-742; 8-918-822-83-45, e-mail: fdzgoeva@mail.ru

Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci.  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Department of Internal Medicine №3. Phone (8 8672) 539-742; 8-918-822-83-45, E-mail: fdzgoeva@mail.ru

Сопоев Михаил Юрьевич  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40, «Северо-Осетинская госу-

дарственная медицинская академия», кафедры внутренних болезней №5. аспирант. Тел.: 8-988-870-67-31, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru

Mikhail Yu. Sopoev, postgraduate student

Affiliations: Russia 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone 8-988-870-67-31, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru

Саламова Эльвира Эмзаровна

Россия, 362003, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии, врач. Тел.: 8-988-839-93-78, E-mail: eemzarovna@mail.ru

Elvira E. Salamova, MD

Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: 8-988-839-93-78, E-mail: eemzarovna@mail.ru

Тедеты Илона Васильевна

Россия, 362003, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии, врач. Тел.: 8-988-877-39-94, E-mail: Iona.tedeeva@yandex.ru

Iona V. Tedety, MD

Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: 8-988-877-39-94, E-mail: Iona.tedeeva@yandex.ru

Кцолева Светлана Агубеевна, канд. мед. наук

Россия, 362040, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-928-068-96-97, E-mail: s\_ktsoeva@mail.ru

Svenlana A. Ktsoeva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of

Internal Medicine №3. Phone: 8-928-068-96-97, E-mail: s\_ktsoeva@mail.ru

Тамерлан Короев

363000, Республика Северная Осетия–Алания, г. Беслан, Коминтерна, д. 12 В. Северо-Кавказский нефрологический центр, филиал №5, врач. Тел.: 8-988-870-67-31, E-mail: tkoroev@mail.ru

Tamerlan Koroev, MD

363000, Republic of North Ossetia-Alania, Beslan, Kominterna st. 2. Northern Caucasian Nephrology Center, Branch No. 5, Beslan, Russia. Phone: 8-988-870-67-31, E-mail: tkoroev@mail.ru

Брчиева Зарина Станиславовна, канд. мед. наук

362040, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-918-823-24-42, E-mail: Zarina7826@mail.ru

Zalina S. Brtsieva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №3. Phone: 8-918-823-24-42, E-mail: Zarina7826@mail.ru

Хутиева Лариса Михайловна, канд. мед. наук

Россия, 362040, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-918-825-20-05, E-mail: L.hutieva@mail.ru

Larisa M. Hutieva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Internal Medicine №3. Phone: 8-918-825-20-05, E-mail: L.hutieva@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 03.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.