

Аксьонова О. Г.¹, канд. мед. наук, лікар-радіолог, <https://orcid.org/0000-0003-2150-7081>

Кіржнер Г. Д.², канд. мед. наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини, лікар-кардіолог, <https://orcid.org/0000-0002-9507-3063>

Смаровоз Я. І.², ст. лаборант кафедри загальної практики – сімейної медицини, лікар-інтерн зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», <https://orcid.org/0009-0001-4696-4847>

¹Медичний центр «Medonlinecentre», м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Кальциноз низхідного відділу аорти та артеріальна гіпертензія у пацієнтів з рентгенографічним аксіальним спондилоартритом

Резюме

Вступ. Ця стаття є результатом власних клінічних спостережень та літературного пошуку на тему розвитку в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом кальцинозу аорти та синдрому артеріальної гіпертензії, а також клінічного значення поєднання цих патологій та їх ведення. Аксіальний спондилоартрит є поширеним захворюванням, основу клінічної картини якого становлять ураження периферичних суглобів і суглобів хребта. Підвищений артеріальний тиск та кальциноз судин еластичного типу нерідко спостерігаються в цієї когорти пацієнтів, а з огляду на можливі наслідки цих захворювань їх виявлення та корекція є необхідною складовою у веденні пацієнтів з аксіальним спондилоартритом.

Мета – підвищення обізнаності лікарів-практиків з приводу можливого поєднання кальцинозу аорти та артеріальної гіпертензії в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, їх діагностики та можливих механізмів їх розвитку.

Матеріали та методи. Для цієї статті ми описали двох пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, кальцинозом низхідної аорти та високим артеріальним тиском, а також провели огляд літератури щодо виявлення описаних клінічних випадків на цю тематику.

Результати. У статті наведено результати досліджень, автори яких намагалися пояснити можливі механізми розвитку кальцифікації аорти та артеріальної гіпертензії в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом. З огляду на можливі наслідки таких уражень ця когорта пацієнтів потребує підвищеної уваги з боку клініцистів різного профілю. Через це постає необхідність у створенні алгоритмів скринінгу пацієнтів з аксіальним спондилоартритом щодо кальцифікації аорти та розвитку артеріальної гіпертензії, а також більш ґрунтовне дослідження засобів впливу на перебіг цих процесів.

Висновки. 1. Кальциноз аорти може розвиватися в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом на різних його стадіях, а також бути однією з причин розвитку високої артеріальної гіпертензії в таких хворих.

2. Ми вважаємо за доцільне рутинне дослідження аорти в пацієнтів з рентгенографічним аксіальним спондилоартритом у разі виявлення у них артеріальної гіпертензії. Це дасть змогу правильно оцінити серцево-судинні ризики пацієнта, скласти більш коректний план його довготривалого ведення кардіологом сумісно з ревматологом та кардіохірургом, а також підібрати більш дієву терапію для корекції артеріального тиску.

Ключові слова: RANKL/RANK/OPG, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, жорсткість судин, артеріальний тиск, анкілозивний спондиліт.

Вступ. Аксіальний спондилоартрит (АС) – це хронічний, переважно прогресуючий запальний процес мультифакторної етіології. На сьогодні нам відомо, що здебільшого уражаються крижово-клубові суглоби,

суглоби хребта, фіброзні кільця та зв'язки хребта, що призводить до їх поступового анкілозу. Поширеність аксіального спондилоартриту у світі, за різними даними, становить від 0,3 до 1,4 % випадків у популяції [1].

Починається це захворювання найчастіше в людей віком від 20 до 40 років. Алель лейкоцитарного антигену людини B27 (HLA-B27) виявляється у 78 % хворих на АС у Європі [2]. Підсумком неконтрольова-

ного або нелікованого аксіального спондилоартриту є розвиток анкілозивного спондиліту, також відомого під назвою «хвороба Бехтерева», що згідно з новою класифікацією має назву «рентгенографічний аксіальний спондилоартрит» [3,4]. Варто відзначити, що аксіальний спондилоартрит проявляється не лише ураженням периферичних суглобів та суглобів хребта, а й запальними ураженнями кишківника, увейтом, дактилітом, іридоциклітом, може бути асоційованим з псоріазом [5,6]. Перераховані прояви аксіального спондилоартриту є загальновідомими і при веденні пацієнтів з АС їх наявність у пацієнта визначають без жодних проблем. Дещо інакшою є ситуація з таким ускладненням АС, як кальциноз аорти. Незважаючи на те що ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з аксіальним спондилоартритом вище, ніж у популяції [7,8], виключення кальцинозу аорти, наявність якого, безсумнівно, збільшує ризик серцево-судинних подій, у цієї когорти пацієнтів зазвичай не проводиться. Підтвердженням може слугувати той факт, що жодного великого дослідження на тему частоти виявлення кальцинозу аорти у хворих на АС не вдалося знайти у загальному доступі. Проте, зважаючи на можливі життєзагрозливі ускладнення цього процесу [9], виключення кальцифікації аорти в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом мало б бути включене у процес первинного обстеження.

Свою чергою артеріальна гіпертензія є найпоширенішим неінфекційним захворюванням у популяції. Її поширеність становить близько 30 % [10]. Як і кальциноз аорти, частота розвитку артеріальної гіпертензії в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом вища, ніж у популяції [7]. З огляду на легкість діагностики цього захворювання, підвищений артеріальний тиск у хворих на АС виявляють частіше, ніж кальциноз аорти, проте, на нашу думку, поширеною помилкою є призначення антигіпертензивної терапії, як і пацієнтам без аксіального спондилоартриту.

Мета – підвищення обізнаності лікарів-практиків з приводу можливого поєднання кальцинозу аорти та артеріальної гіпертензії в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, їх діагностики та можливих механізмів їх розвитку.

Матеріали та методи. Для цієї публікації ми описали власні клінічні спостереження за двома пацієнтами, що мали поєднання аксіального спондилоартриту, кальцинозу низхідної аорти та високого артеріального тиску. Також ми провели огляд медичної літератури з метою виявлення схожих клінічних випадків. Критерії включення для публікацій, які ми використали, були такими: 1) публікація має бути написана або повністю перекладена англійською мовою; 2) повний варіант публікації має бути доступним; 3) публікація має бути видана до 08.06.2024; 4) у публікації мають бути описані пацієнти з поєднанням кальцинозу низхідної

аорти та аксіального спондилоартриту; 5) у публікації не мають бути описані випадки ураження низхідної аорти в пацієнта з поєднанням аксіального спондилоартриту з іншими аутоімунними захворюваннями.

Ми дослідили бази MEDLINE/PubMed до 08.06.2024 за такими запитами: «axial spondyloarthritis and aortic lesion», «ankylosing spondylitis and aortic lesion», «axial spondyloarthritis and aortic calcinosis», «ankylosing spondylitis and aortic calcinosis». Публікації, що були знайдені за таким запитом, та причини вилучення їх з цього огляду вказано на рисунку 1. Також перевірили назви та анотації знайдених за нашим пошуковим запитом робіт перед включенням їх до огляду з метою визначення їх відповідності тематиці. Ми перевірили та видалили повторювані результати. Після цього уважно прочитали усі відібрані статті, щоб включити до огляду лише ті випадки, що відповідають встановленим нами критеріям. Ми включили короткий опис знайдених клінічних випадків у схему на рисунку 1.

Клінічні випадки. У статті ми хочемо поділитися результатами спостереження за пацієнтами, які тривалий час лікуються з приводу аксіального спондилоартриту та мають артеріальну гіпертензію. У першій пацієнтки артеріальна гіпертензія з великою імовірністю є наслідком кальцинозу аорти, а в другого пацієнта артеріальна гіпертензія поєднана з кальцинозом аорти, але, імовірно, має поєднаний механізм розвитку.

Розглянемо 2 випадки перебігу аксіального спондилоартриту: в жінки віком 36 років, чоловіка віком 47 років.

Випадків АС є велика кількість, проте двох досліджених нами пацієнтів об'єднує висока артеріальна гіпертензія, яка у наведених клінічних випадках привернула увагу через високі показники артеріального тиску в молодих людей.

Перша пацієнтка: 36-річна жінка, яку з 2009 року турбує біль у великих суглобах верхніх та нижніх кінцівок, субфебрильна температура тіла (наступний клінічний випадок раніше був опублікований [11], а в цій статті наводиться для порівняння з іншими клінічними випадками та з метою акцентування уваги на рентгенологічних змінах аорти).

Через 3 роки після появи такої симптоматики у результаті комплексного обстеження пацієнтці було встановлено рентгенографічний аксіальний спондилоартрит. Призначено: преднізолон, сульфасалазин та мелоксикам. Незважаючи на відсутність скарг з боку серцево-судинної системи, ревматолог рекомендував пройти профілактичний огляд у кардіолога, в ході якого було виявлено недостатність аортального клапана та збільшення розмірів висхідної аорти.

Через 6 років після встановлення діагнозу й лікування пацієнтці діагностували хронічний іридоцикліт правого ока. Паралельно з цим пацієнтка почала відзначати регулярну появу відчуття прискореного сер-

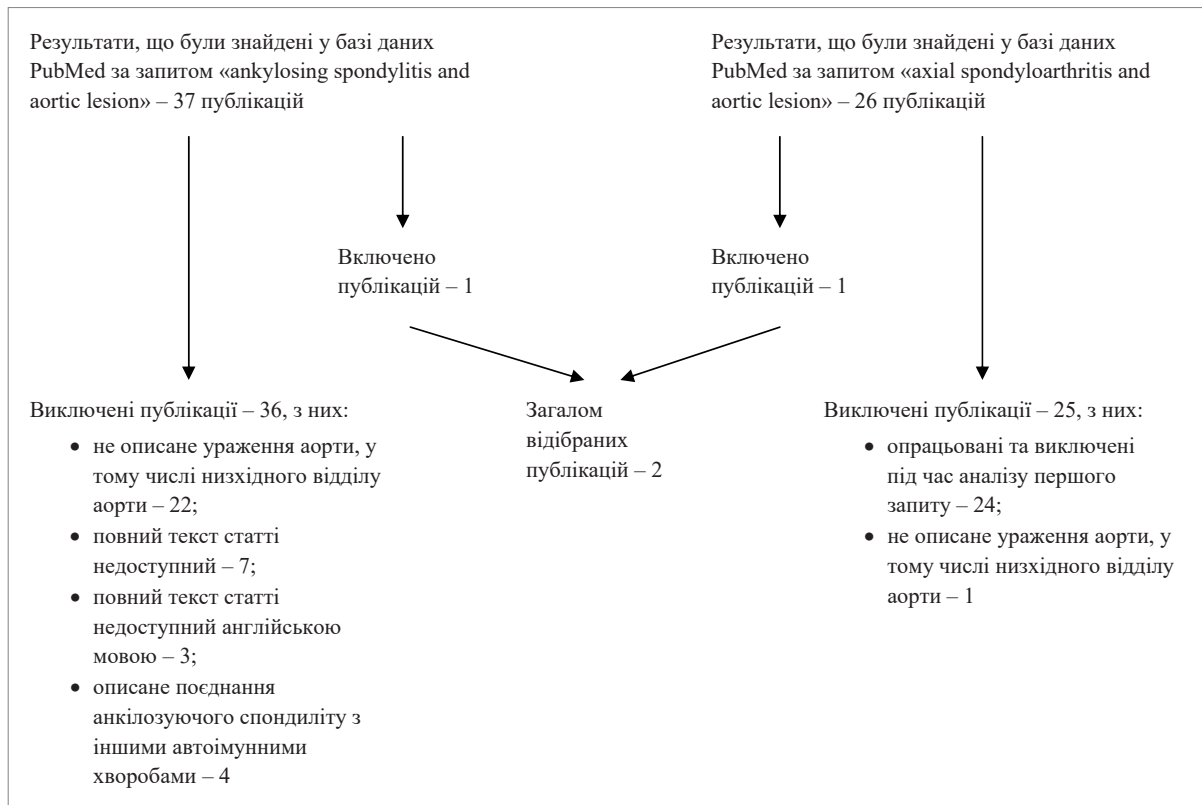


Рисунок 1. Схема пошуку публікацій для включення до огляду

Примітка. Результати пошуку в базі даних PubMed за запитом «axial spondyloarthritis and aortic calcinosis» (3 результати, з них 4 були опрацьовані і виключені під час аналізу першого запиту), «ankylosing spondylitis and aortic calcinosis» (4 результати, з них 4 були опрацьовані і виключені під час аналізу першого запиту) не внесені у схему з огляду на те, що за цими запитом не вдалося знайти жодної роботи, що відповідала б вищеописаним критеріям включення до огляду.

цебиття та збільшення показників артеріального тиску. Для корекції підвищеного тиску й підвищеної частоти серцевих скорочень кардіолог призначив терапію: івабрадин та біспролол. У результаті приймання цих препаратів артеріальний тиск знизився до рівня нормальних значень, відчуття серцебиття пацієнтку більше не турбували, проте вона почала відзначати частий головний біль та слабкість, що супроводжувалися зниженням тиску до рівня 90 мм рт. ст. на 40 мм рт. ст.

Через півроку після початку антигіпертензивної терапії пацієнтка періодично скаржилася на шум та дзвін у вухах, виражений головний біль стискаючого характеру, що супроводжувалися зростанням артеріального тиску (до 170/60–70 мм рт. ст.) та вираженою тахікардією. З метою корекції зазначених проявів лікар-куратор збільшив дозу біспрололу до 5 мг 1 раз на день увечері. Пацієнтку оглянули лікарі нашої клініки. У ході обстеження вона скаржилася на частий головний біль стискаючого характеру, задишку та торакалгію, також під час вимірювання артеріального тиску було визначено, що систолічний артеріальний тиск становив 220 мм рт. ст., а діастолічний –

140 мм рт. ст., при проведенні ехокардіографії діагностовано діастолічну дисфункцію лівого шлуночка. Для корекції артеріального тиску пацієнтці призначено ніфедипін повільного вивільнення у дозі 80 мг (два прийоми по 40 мг). Через тиждень після початку приймання препарату проведено повторний огляд, у ході якого скарг пацієнтка не мала, а артеріальний тиск становив 125/80 мм рт. ст.

З метою визначення причини високого артеріального тиску в людини доволі молодого віку було прийнято рішення провести діагностичні заходи для виключення причин вторинної артеріальної гіпертензії. Під час дослідження були виключені гіперальдостеронізм та феохромоцитома, проте при візуалізації надниркових залоз шляхом проведення комп'ютерної томографії (КТ) рентгенолог описав масивний кальциноз грудної та черевної аорти (рисунки 2, 3).

З метою виключення можливих причин кальцинозу проведено лабораторні дослідження для визначення рівня кальцію, паратгормону та кальцитоніну, показники яких перебували в межах референтних значень. Також у ході дообстеження пацієнтки ми ви-

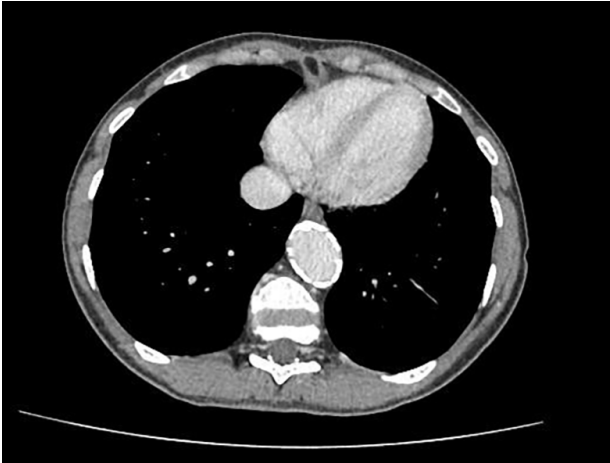


Рисунок 2. КТ без контрастного підсилення. Визначається дилатація та неоднорідне циркулярне звапнення стінки низхідної частини грудної аорти

ключили порушення ліпідного обміну (ліпопротеїди низької та дуже низької щільності, тригліцериди, холестерин перебували в межах референтних значень).

Ми припускаємо, що настільки виражений процес обмеженого кальцинозу низхідної аорти є наслідком аксіального спондилоартриту, що уразив попереково-крижовий відділ хребта.

На час написання статті пацієнтка є гемодинамічно стабільною, запропоновані періодична візуалізація аорти шляхом проведення магнітно-резонансної томографії аорти з метою раннього виявлення можливого початку дисекції.

Звісно, артеріальна гіпертензія в цієї пацієнтки може мати різне походження: від есенціальної гіпертонії (як і в будь-якої людини) до наслідків застосування лікарських засобів (наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів). Засоби корекції артеріального тиску в цих ситуаціях добре відомі. Втім, у даному клінічному випадку ми маємо змогу спостерігати високу артеріальну гіпертензію в молодій пацієнтки, що виявилася стійкою до стандартних підходів до лікування.

Якщо відійти від гіпотези формування кальцинозу, то механізм формування високої гіпертензії в пацієнтки практично не відрізняється від такого у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією, а саме збільшення жорсткості артерій еластичного типу, до яких належить і аорта. У такому випадку успіх використання антагоністів кальцію в пацієнтки виявляється абсолютно закономірним.

Другий пацієнт: чоловік віком 47 років, що звернувся по допомогу у 2018 році через головний біль. З анамнезу відомо, що він страждає на аксіальний спондилоартрит з 20 років. Захворювання мало повільно прогресуючий перебіг. Пацієнт періодично отримув



Рисунок 3. 3D-реконструкція КТ-зображень демонструє зливні неоднорідні ділянки звапнення низхідної частини грудної аорти та частини черевної аорти до рівня відходження черевного стовбура й обох ниркових артерій

кортикостероїди та сульфасалазин. Поступово прогресувало анкілозування. Ефекту від протизапальної терапії не було. Врешті-решт пацієнт самостійно відмінив усі протизапальні препарати, інколи приймає нестероїдні протизапальні препарати в разі болю в хребті. На час огляду повністю іммобілізовані шийний, грудний та поперековий відділи хребта – «бамбукова палиця». Артеріальний тиск під час первинного огляду становив 170/90 мм рт. ст. Під час ультразвукового дослідження серця виявлені гіпертрофія лівого шлуночка, ущільнення стулок аортального клапана, діастолічна дисфункція I ступеня. Патології нирок та щитоподібної залози не зафіксовано. Відзначено поодинокі кальцинати стінки низхідної аорти. Першочергово пацієнту була запропонована терапія телмісартаном у дозі 80 мг 1 раз на добу, що не дала ефекту. До терапії було додано бісопролол у дозі 5 мг 1 раз на добу, що дало маловиражений ефект. Згодом пацієнту призначено монотерапію антагоністом кальцію (ніфедипін подовженої дії по 40 мг двічі на добу). Досягнуто стійкої нормотензії (110/80 мм рт. ст.) та зникнення головного болю.

У другого пацієнта, як і в першому випадку, кальциноз низхідної аорти співіснує з артеріальною гіпертензією, але вираженість кальцинозу не настільки значна, щоб говорити про нього, як про основний механізм розвитку гіпертонічної хвороби.

Цікавим є той факт, що в обох пацієнтів з кальцинозом аорти нормотензії вдалося досягти лише при включенні у схему антигіпертензивної терапії дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів.

Огляд клінічних випадків з літератури. У літературі ми знайшли описи лише двох клінічних випадків [12,13], у яких пацієнти мали поєднання рентгено-

графічного аксіального спондилоартриту та ураження низхідного відділу аорти (таблиця 1). На відміну від описаних нами клінічних випадків, жоден з цих пацієнтів не мав зафіксованої артеріальної гіпертензії, відповідно не отримував антигіпертензивної терапії. Також в одного з пацієнтів фіброзне ураження низхідної аорти було виявлене на аутопсії, а не методами прижиттєвої візуалізації. Незважаючи на неповну відповідність випадків, що описані в літературі, та наших клінічних випадків, ми навели їх у цьому огляді, щоб продемонструвати можливість розвитку у хворих з рентгенографічним аксіальним спондилоартритом патології низхідної аорти у вигляді фіброзу та кальцинозу стінки.

Щодо теми нашого дослідження, а саме: пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, кальцинозом низхідної аорти та високим артеріальним тиском, ми не знайшли жодних рандомізованих досліджень, експертних статей чи метааналізів, які б описували методи корекції артеріального тиску у таких хворих чи необхідні заходи щодо візуалізації низхідної аорти.

Результати та їх обговорення. На момент написання статті механізм розвитку кальцинозу аорти та артеріальної гіпертензії при АС остаточно нез'ясований. На нашу думку, найбільш важлива роль у цьому процесі належить змінам у співвідношенні компонентів у системі ліганд рецептора активатора ядерного факто-

ру каппа-В / рецептор активатора ядерного фактору каппа-В / остеопротегерин. З огляду на відсутність загальнозрозумілої української аббревіатури, що позначала б елементи цієї системи, далі в тексті використовуватиметься англійська аббревіатура RANKL/RANK/OPG (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand / Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B / Osteoprotegerin) [14,15,16,17]. У зоні максимальної маніфестації спондилоартриту відбувається підвищення рівня RANKL та збільшення співвідношення RANKL/OPG. Зростання концентрації RANKL зумовлюється секрецією даного медіатора активованими Т-клітинами [18,19,20,21], що мігрують до зони запалення, а також ендотеліальними клітинами та остеобластами, як результат дії на них фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-альфа), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-17 (ІЛ-17) [18,22,23]. Внаслідок зростання концентрації RANKL збільшується активність взаємодії цієї молекули з RANK, що локалізується на мембрані остеокластів та їх попередників, що призводить до збільшення кількості остеокластів та зростання їхньої активності. Результатом є резорбція кісткової тканини у зоні запалення та зменшення концентрації кальцію в ній [16,17,24] (рисунок 4).

З іншого боку, у зоні анкілозування зростає рівень остеопротегерину [18,23,25,26], який секретується остеобластами та зв'язує RANKL, зменшуючи взаємо-

Таблиця 1

Демографічна, клінічна та терапевтична характеристика пацієнтів з кальцинозом низхідного відділу аорти, артеріальною гіпертензією та рентгенографічним аксіальним спондилоартритом

Автори публікації	Стать	Вік	Наявність рентгенографічного аксіального спондилоартриту	Тривалість перебігу АС	Показник артеріального тиску	Рентгенографічні зміни низхідного відділу аорти	Методи корекції артеріального тиску
Ansell et al. (1958) [12]	Ч	27	Наявна облітерація крижово-клубових суглобів, анкілозування між 2-м та 3-м поперековими хребцями	8 років (на момент смерті)	130/55 мм рт. ст.	Візуалізація аорти не проводилася, проте на аутопсії було виявлено заміщення еластичних та м'язових волокон медії аорти сполучною тканиною	Не описані
Takagi et al. (2003) [13]	Ж	68	Повне анкілозування суглобів хребта – «бамбукова палиця»	Не описано	Не описано	Кальцинована аневризма черевної аорти	Не описані
Випадок 1	Ж	36	Наявна облітерація крижово-клубових суглобів, анкілозування між 2–3, 3–4- та 4–5-м поперековими хребцями	15 років	170/60 мм рт. ст. (максимальний показник – 220/140 мм рт. ст.), 125/80 мм рт. ст. після лікування	Масивний кальциноз черевної відділу аорти – «порцелянова аорта»	Ніфедипін тривалої дії 40 мг 2 рази на добу
Випадок 2	Ч	47	Повне анкілозування суглобів хребта – «бамбукова палиця»	33 роки	170/90 мм рт. ст., 110/80 мм рт. ст. після лікування	Поодинокі вогнища кальцинозу низхідної аорти	Ніфедипін тривалої дії 40 мг 2 рази на добу

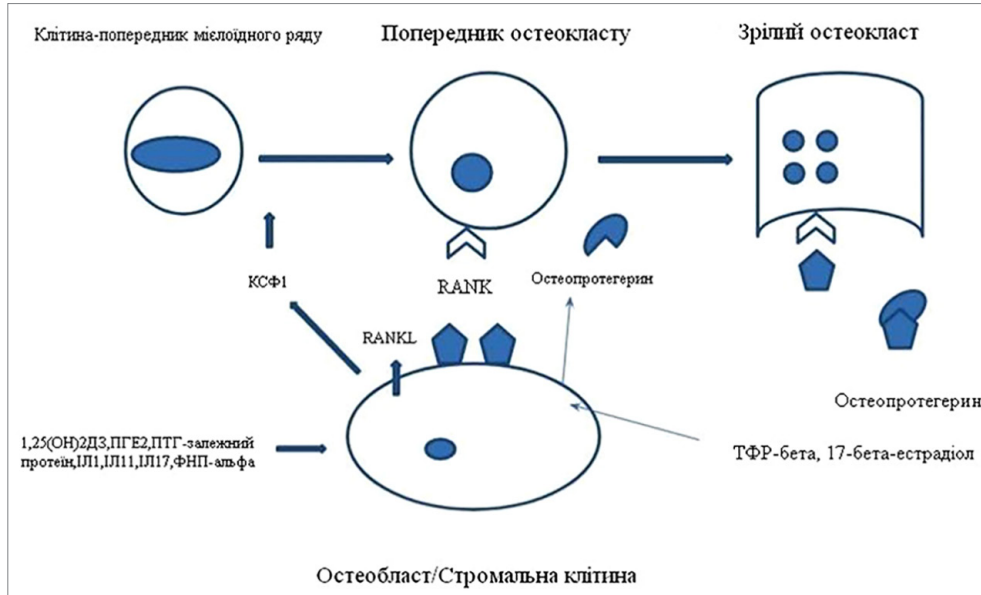


Рисунок 4. Схема регуляції формування зрілих остеокластів

Примітка. КСФ1 – колоніестимулюючий фактор росту 1, ПТГ-залежний протеїн – білок, залежний від гормонів прищитоподібних залоз, ТФР-бета – трансформуючий фактор росту бета, ПГЕ2 – простагландин Е2, 1,25(OH)2D3 – кальцитриол.

дію цієї молекули з RANK та концентрацію в сироватці крові розчинного RANKL [14,17,27]. Наслідком цього є зменшення активності кісткової резорбції та збільшення остеогенезу, що і призводить до анкілозування. У літературі наведено дані, які доводять, що зростання рівня OPG та зменшення рівня розчинної форми RANKL у сироватці крові хворого на аксіальний спондилоартрит відбувається паралельно зі зменшенням рухливості суглобів [14,21,25], значить ці показники можна використовувати як показники активності запального процесу. Незважаючи на велику кількість робіт, що ставили собі за мету дослідити вплив змін у системі RANKL/RANK/OPG на зміни у структурі кісткової тканини у хворих на аксіальний спондилоартрит, на момент написання статті ми не знайшли переконливих пояснень причини зростання рівня OPG у зоні анкілозування при паралельному перебігу зростання RANKL у зоні кісткової ерозії.

Водночас співвідношення компонентів у системі RANKL/RANK/OPG справляє великий вплив на процес кальцифікації судин, зокрема аорти [16,27,12,13,28,29,30]. Паралельне зменшення концентрації OPG у крові, зростання концентрації RANKL у судинній стінці та збільшення активності його взаємодії з RANK призводить до підвищення концентрації NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) у клітинах ендотелію та гладком'язових клітинах судинної стінки [16,29,31] (рисунок 5).

Зовнішні стимули, у вигляді запальної реакції та збільшення концентрації інтерлейкіну-1, -11, -17 та

фактору некрозу пухлин, активують ендотеліальні клітини та остеобласти, що призводить до виділення ними RANKL. Коли співвідношення RANKL/OPG високе, то RANKL зв'язується зі своїм рецептором RANK на поверхні гладком'язових клітин судин, активуючи NF-κB, що своєю чергою запускає каскад сигналів, результатом яких є трансформація гладком'язових клітин судин в остеобласт та депозиція мінералізованого матриксу. Це зумовлює кальциноз судинної стінки. За умови, що співвідношення RANKL/OPG низьке, RANKL не зв'язується зі своїм рецептором, відповідно процес трансформації гладком'язових клітин не запускається.

Наслідком цього є остеогенна трансформація гладком'язової клітини з подальшою кальцифікацією судинної стінки [30,32]. Збільшення концентрації RANKL у судинній стінці можна пояснити різними механізмами. Першим з них є збільшення концентрації розчинної форми RANKL у сироватці крові, як наслідок потрапляння цієї молекули у кровотік із зони запалення в хребті, та подальша взаємодія цієї молекули з RANK на поверхні ендотеліоцитів аорти [16,31] (рисунок 6).

Активовані клітини імунної системи та остеобласти продукують остеопротегерин, основне завдання якого є взаємодія з RANKL, що дозволяє запобігти розвитку реакцій, що ведуть до остеогенної трансформації гладком'язових клітин судин і кальцифікації судинної стінки. Водночас активовані імунні клітини та остеобласти під дією механічного фактору («shear stress») продукують RANKL, що зв'язуючись з RANK на поверхні гладком'язової клітини судинної стінки,

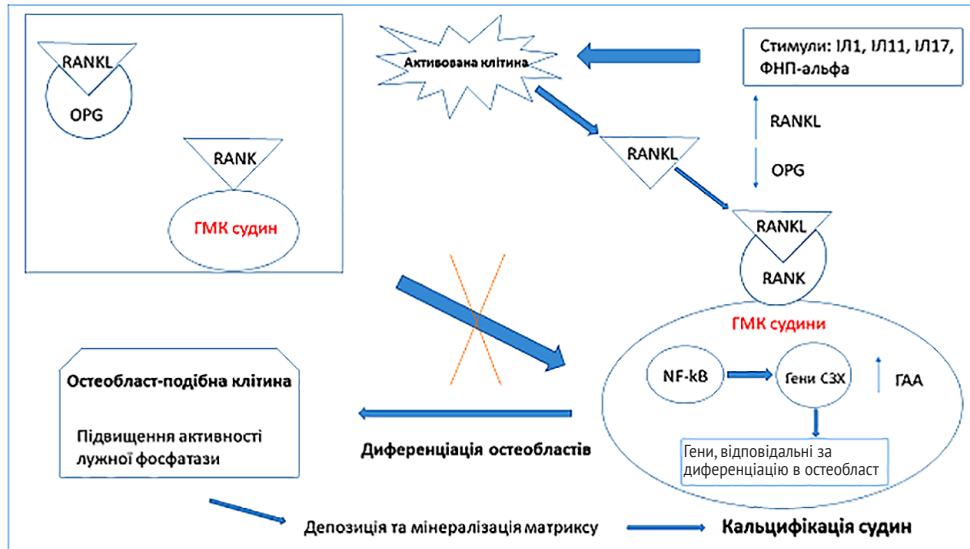


Рисунок 5. Схема зростання рівня RANKL у відповідь на активацію клітини цитокінами

Примітка. ГМК судин – гладком’язова клітина судин, гени СЗХ – гени структурного забезпечення хромосом, ГАА – гладком’язовий актин альфа.

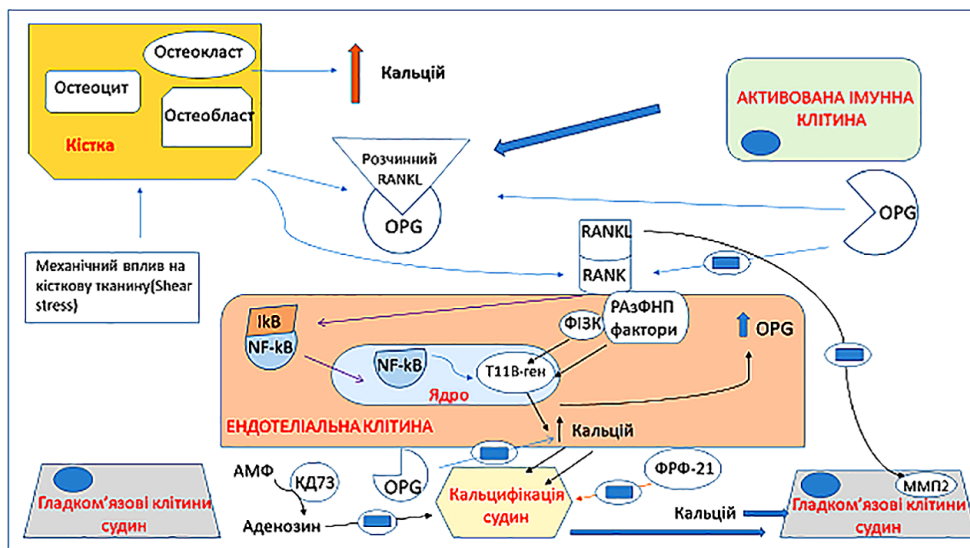


Рисунок 6. Роль системи RANK/RANKL/OPG у патогенезі запалення та кальцифікації судин

Примітка. ФІЗК – фосфоінозитид-3-кіназа, MMP2 – матрична металопротеїназа 2, КД73 – кластер диференціації 73, ФРФ-21 – фактор росту фібробластів 21, T11B-ген – ген тензину 11 бета, ІкВ – інгібітор ядерного фактору каппа-В, РАЗФНП фактори – рецептор-асоційовані з фактором некрозу пухлин фактори, АМФ – аденозинмонофосфат.

призводить до активації NF-kB і запуску каскаду сигналів, результатом яких є кальцифікація судинної стінки. Фактор росту фібробластів-21, кластер диференціації 73 та аденозин чинять протективну дію проти остеогенної трансформації ГМК судинної стінки та кальцифікації судини. У такому разі незрозуміло, чому у хворих на АС уражається лише обмежена ділянка аорти.

Аортит, що передують кальцифікації аорти, є доволі частим ускладненням у хворих на АС [33,34,35,36,37] і може слугувати іншим механізмом, що зумовлює збільшення концентрації RANKL у стінці судин. Наслідком запального процесу є збільшення вмісту RANKL у судинній стінці через секрецію цієї молекули активними Т-клітинами та ендотеліоцитами, на які впливають цитокіни, та подальший процес остеогенної

трансформації гладком'язових клітин аорти. За таких умов потребує пояснення причина виникнення аортиту на обмеженій ділянці аорти. У дослідженої нами пацієнтки ми побачили, що зона кальцинозу аорти збігається із зоною найбільшого анкілозування хребта. Якщо взяти за основу дослідження, що показують значущість ORP, як індикатора активності запалення у хворих на АС [14,21,25], то можна припустити, що найактивнішою ділянкою запалення є зона найбільшого анкілозування. У такому випадку імовірність виникнення запального процесу в зоні аорти, що прилягає до зони анкілозування, зростає. Це спричинює аортит з подальшим кальцинозом судини. Ця думка є лише гіпотезою, що потребує подальшого підтвердження. До того ж інші автори, які досліджували цю тему, в своїх статтях не акцентували увагу на співвідношенні зони анкілозування та зони кальцинозу аорти [12,13,28]. На сьогодні беззаперечно зрозумілим є лише те, що більша тривалість аксіального спондилоартриту, вищий рівень швидкості осідання еритроцитів та С-реактивного білка, як широкодоступних показників активності запалення, є сильними предикторами розвитку кальцинозу аорти та артеріальної гіпертензії.

Також потребує уваги підхід до підбору антигіпертензивної терапії в пацієнтів з АС, кальцинозом аорти та артеріальною гіпертензією. Залежно від механізму розвитку артеріальної гіпертензії у хворих з АС (есенціальна артеріальна гіпертензія, вторинна артеріальна гіпертензія внаслідок кальцинозу аорти, гіпертензія внаслідок вживання нестероїдних протизапальних препаратів або кортикостероїдів) препарати для корекції тиску будуть різнитися. З огляду на те що в молодих пацієнтів з кальцинозом аорти та пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією, підвищення тиску виникає внаслідок зростання жорсткості судин, то і підходи до підбору антигіпертензивної терапії в таких пацієнтів можуть бути схожими. У пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією як препарати першої лінії для зниження тиску використовуються дигідропіридинові антагоністи кальцієвих каналів [38], тому, на думку авторів статті, для пацієнтів з АС та кальцинозом аорти ця група препаратів, наприклад, ніфедипін тривалого вивільнення, також може бути першим вибором для більш ефективною корекції артеріального тиску, що і було продемонстровано на прикладі двох пацієнтів.

Висновки

1. Кальциноз аорти може розвиватися в пацієнтів з аксіальним спондилоартритом на різних його стадіях, а також бути однією з причин розвитку високої артеріальної гіпертензії в таких хворих.
2. Ми вважаємо за доцільне рутинне дослідження аорти в пацієнтів з рентгенографічним аксіальним спондилоартритом у разі виявлення у них

артеріальної гіпертензії, адже саме в цієї групи пацієнтів є патофізіологічне підґрунтя для кальцифікації судин еластичного типу, що наведено вище. Це дасть змогу правильно оцінити серцево-судинні ризики пацієнта, скласти більш коректний план його довготривалого ведення кардіологом сумісно з ревматологом та кардіохірургом, а також підібрати більш дієву терапію для корекції артеріального тиску.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

References

1. Poddubnyy D, Sieper J, Akar S, Muñoz-Fernández S, Haibel H, Hojnik M, et al. Characteristics of patients with axial spondyloarthritis by geographic regions: PROOF multicountry observational study baseline results. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3299-3308. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab901>
2. Boel A, van Lunteren M, López-Medina C, Sieper J, van der Heijde D, van Gaalen FA. Geographical prevalence of family history in patients with axial spondyloarthritis and its association with HLA-B27 in the ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2022;8(1):e002174. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002174>
3. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59 Suppl 4:iv18-iv24. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa422>
4. Diekhoff T, Lambert R, Hermann KG. MRI in axial spondyloarthritis: understanding an 'ASAS-positive MRI' and the ASAS classification criteria. *Skeletal Radiol*. 2022;51(9):1721-1730. <https://doi.org/10.1007/s00256-022-04018-4>
5. Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e547-e560. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001575>
6. Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA. Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2499-2508. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.007>
7. Toussiot E. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. *Current Insights*. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:782150. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782150>
8. Hintenberger R, Affenzeller B, Vladychuk V, Pieringer H. Cardiovascular risk in axial spondyloarthritis—a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2621-2633. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06655-z>
9. Larsen AI. Aortic calcification; from innocent bystander to independent predictor; the delicate balance in biology; da aaaCapo: Editorial accompanying 'Abdominal aortic calcification – from ancient friend to modern foe'. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(17):e20-e24. <https://doi.org/10.1177/2047487320937130>

10. Madhur MS, Elijovich F, Alexander MR, Pitzer A, Ishimwe J, Van Beusecum JP, et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ Res.* 2021;128(7):908-933. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318052>
11. Barna OM, Kirzhner GD, Smarovoz YaI. [Arterial hypertension in patient with ankylosing spondyloarthritis]. *Actual problems of higher medical education and science: Proceedings of the All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation*; 2021 Apr 8; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2021. p. 22-23. Ukrainian.
12. Ansell BM, Bywaters EG, Doniach I. The aortic lesion of ankylosing spondylitis. *Br Heart J.* 1958;20(4):507-515. <https://doi.org/10.1136/hrt.20.4.507>
13. Takagi H, Mori Y, Umeda Y, Fukumoto Y, Kato Y, Shimokawa K, et al. Abdominal aortic aneurysm with arteritis in ankylosing spondylitis. *J Vasc Surg.* 2003;38(3):613-616. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00231-3](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00231-3)
14. Wang CM, Tsai SC, Lin JC, Wu YJ, Wu J, Chen JY. Association of Genetic Variants of RANK, RANKL, and OPG with Ankylosing Spondylitis Clinical Features in Taiwanese. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:8029863. <https://doi.org/10.1155/2019/8029863>
15. Loddenkemper K, Burmester GR. What is the Rank of RANKL in Spondylarthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):641-644. <https://doi.org/10.1002/art.23289>
16. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):705. <https://doi.org/10.3390/ijms20030705>
17. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
18. Saidenberg Kermanac'h N, Bessis N, Cohen-Solal M, De Vernejoul MC, Boissier MC. Osteoprotegerin and inflammation. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13(2):144-153.
19. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, Tak PP, Baeten D. The Abundant Synovial Expression of the RANK/RANKL/Osteoprotegerin System in Peripheral Spondylarthritis Is Partially Disconnected From Inflammation. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):718-729. <https://doi.org/10.1002/art.23290>
20. Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, et al. Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(12):1047-1054. <https://doi.org/10.1136/ard.61.12.1047>
21. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1197-1200. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei072>
22. Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:58. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00058>
23. Fassio A, Atzeni F, Rossini M, D'Amico V, Cantatore F, Chimenti MS, et al., On Behalf Of The Study Group On Osteoporosis And Skeletal Metabolic Diseases Of The Italian Society Of Rheumatology. Osteoimmunology of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14924. <https://doi.org/10.3390/ijms241914924>
24. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 2:ii32-ii39. https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii32
25. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1155-1161. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1543-y>
26. Cawley KM, Bustamante-Gomez NC, Guha AG, MacLeod RS, Xiong J, Gubrij I, et al. Local Production of Osteoprotegerin by Osteoblasts Suppresses Bone Resorption. *Cell Rep.* 2020;32(10):108052. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108052>
27. Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Fernández-Villabrille S, Ruiz-Torres MP, Dusso A, Cannata-Andía JB, et al.; European Renal Osteodystrophy (EUROD) Workgroup. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):439-451. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00803-2>
28. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1397-1404. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00393-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00393-3)
29. García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(1):33-42. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.008>
30. Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1078-1093. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313131>
31. Ndip A, Williams A, Jude EB, Serracino-Ingott F, Richardson S, Smyth JV, et al. The RANKL/RANK/OPG Signaling Pathway Mediates Medial Arterial Calcification in Diabetic Charcot Neuroarthropathy. *Diabetes.* 2011;60(8):2187-2196. <https://doi.org/10.2337/db10-1220>
32. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5694. <https://doi.org/10.3390/ijms20225694>
33. Eder L, Sadek M, McDonald-Blumer H, Gladman DD. Aortitis and Spondyloarthritis--An Unusual Presentation: Case Report and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):510-514. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.11.004>
34. Grewal GS, Leipsic J, Klinkhoff AV. Abdominal aortitis in HLA-B27+ spondyloarthritis: Case report with 5-year follow-up and literature review. *Semin Arthritis Rheum.*

- 2014;44(3):305-308. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.012>
35. Lassalle C, Lonchamp MF, Puechal X, Dernis E. [Thoraco-abdominal aortitis in ankylosing spondylitis: A case report and review of literature]. *J Mal Vasc*. 2011;36(3):200-208. French. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2011.03.001>
36. Balčiūnaitė A, Budrikis A, Rumbinaitė E, Sabaliauskienė J, Patamsytė V, Lesauskaitė V. Ankylosing Spondyloarthritis Resulting Severe Aortic Insufficiency and Aortitis: Exacerbation of Ankylosing Spondyloarthritis and Stenosis of the Main Left Coronary Artery after Mechanical Aortic Valve Implantation with Cardiopulmonary Bypass. *Case Rep Rheumatol*. 2020;2020:9538527. <https://doi.org/10.1155/2020/9538527>
37. Mehdipour Dalivand M, Abdolazimi R, Manafi-Farid R, Jamshidi A, Kassaei K, Foolad S, et al. A case of ankylosing spondylitis presenting with fever of unknown origin diagnosed as aortitis: A case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(11):e8207. <https://doi.org/10.1002/ccr3.8207>
38. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo G, Reboldi G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(14):1713-1723. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1781092>

Descending Aorta Calcinosi and Hypertension in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis

Olena G. Aksonova¹, Gennadii D. Kirzhner², Yaroslav I. Smarovoz²

¹Medical centre "Medonlinecentre", Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. This article is the result of our own clinical observations and a literature search on the development of aortic calcification and hypertension syndrome in patients with axial spondyloarthritis, as well as the clinical significance of the combination of these pathologies and management thereof.

The aim. To increase the awareness of practicing doctors regarding the possible association of aortic calcification and hypertension in patients with axial spondyloarthritis, their diagnosis and possible development mechanisms.

Materials and methods. For this article we described two patients with axial spondyloarthritis, calcinosis of descending aorta and high blood pressure and conducted a case-based review of related literature.

Results. The article presents the results of studies, where authors tried to explain possible mechanisms of development of aortic calcification and hypertension in patients with axial spondyloarthritis. Despite the fact that the data of these studies are scattered and researchers have not yet reached a certain consensus, the available results allow us to believe that patients with axial spondyloarthritis are at increased risk for the development of aortic calcification and hypertension syndrome. Given the possible consequences of these lesions, this cohort of patients requires increased attention from clinicians of various profiles.

Conclusions. Aortic calcinosis can develop in patients with axial spondyloarthritis at its various stages, and also be one of the reasons for the development of high hypertension in such patients. We consider it expedient to conduct a routine examination of the aorta in patients with radiographic axial spondyloarthritis in case of detection of hypertension in them, because this group of patients has a pathophysiological basis for the calcification of vessels of the elastic type, which is given above. This will make it possible to correctly assess the patient's cardiovascular risks, to draw up more correct plan for their long-term management by a cardiologist in cooperation with a rheumatologist and a cardiac surgeon, as well as to choose more effective therapy for blood pressure correction.

Keywords: RANKL/RANK/OPG, dihydropyridine calcium channel blockers, vascular stiffness, blood pressure, ankylosing spondylitis.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 08.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.06.2024

Прийнято до друку / Accepted: 25.06.2024