

Кочеткова Е. А., Невзорова В. А., Угай Л. Г., Майстровская Ю. В., Бродская Т. А.
 ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток

ВОПРОСЫ АДИПОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИСТЕМНОЙ ОСТЕОПЕНИИ

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, остеопороз, эндотелин-1, лептин, адипонектин.

Ссылка для цитирования: Кочеткова Е. А., Невзорова В. А., Угай Л. Г., Майстровская Ю. В., Бродская Т. А. Вопросы адипокиновой регуляции при идиопатической легочной гипертензии и системной остеопении. Кардиология. 2018;58(2):17–23.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить роль адипокинов и сосудистого ремоделирования в формировании остеопороза (ОП) при идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ). *Материалы и методы.* В исследование были включены 27 пациентов с ИЛГ III–IV функционального класса и 30 здоровых добровольцев, у которых определяли функционально-гемодинамические параметры, минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, уровни лептина, адипонектина, висфатина и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови. *Результаты.* ОП установлен у 50% обследуемых пациентов с ИЛГ. Уровни лептина, адипонектина, висфатина и ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с ИЛГ были выше, чем у здоровых добровольцев. Обнаружена прямая зависимость между МПКТ и тестом с 6-минутной ходьбой и обратная связь с общим легочным сосудистым сопротивлением (ОЛСС). Уровни циркулирующего адипонектина и висфатина коррелировали с ОЛСС; концентрация ЭТ-1 прямо связана с уровнем среднего давления в легочной артерии, сердечным индексом и ОЛСС. Выявлены обратные связи между МПКТ и уровнем циркулирующих адипонектина, висфатина и ЭТ-1. При этом установлены положительные корреляции между концентрацией адипонектина, висфатина и уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови. *Заключение.* Результаты исследования подтверждают ведущую роль адипокиновой и эндотелиновой дисрегуляции в развитии стойких гемодинамических нарушений при ИЛГ III–IV ФК и свидетельствуют об ее участии в развитии остеопенического синдрома.

Kochetkova E. A., Nevsorova V. A., Ugay L. G., Maystrovskaya Y. V., Brodskaya T. A.
 Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia

ISSUES OF ADIPOKINE REGULATION IN IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND SYSTEMIC OSTEOPENIA

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension; osteoporosis; endothelin-1; leptin; adiponectin.

For citation: Kochetkova E. A., Nevsorova V. A., Ugay L. G., Maystrovskaya Y. V., Brodskaya T. A. Issues of Adipokine Regulation in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Systemic Osteopenia. Kardiologiya. 2018;58(2):17–23.

SUMMARY

Purpose: to determine the role of adipokines and vascular remodeling in formation of osteoporosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). *Materials and methods.* Functional and hemodynamic parameters, bone mineral density (BMD) T-score in lumbar spine (LS) and femoral neck (FN), blood serum levels of leptin, adiponectin, visfatin and endothelin-1 were measured in 27 patients with severe IPAH and 30 healthy volunteers. *Results.* Half of IPAH patients had osteoporosis. Serum levels of leptin, adiponectin, visfatin and endothelin-1 in IPAH group were higher than in healthy volunteers. BMD T-score was directly related to results of 6-minute walk test and inversely related to pulmonary vascular resistance (PVR). Circulating adiponectin and visfatin concentrations correlated with PVR; endothelin-1 concentration was directly related to pulmonary arterial systolic pressure, cardiac index and PVR. Relations between BMD T-score and circulating adiponectin, visfatin, and endothelin-1 were inverse. Positive correlations existed between serum adiponectin, visfatin and endothelin-1 levels. *Conclusion.* Results of our study confirm the important role of adipokine and endotheline dysregulation in development of hemodynamic disorders in severe IPAH and evidence for their possible involvement in formation of osteopenic syndrome.

Легочная гипертензия (ЛГ) относится к легочным васкулопатиям, при которых прогрессивное увеличение резистентности легочных сосудов приводит к формированию правожелудочковой дисфункции и сердечной недостаточности с ежегодным повышением смертности до 15% [1]. В связи с увеличением диагностических возможностей и проводимых организационных мероприя-

тий с созданием экспертных центров отмечается четкая тенденция к росту регистрации случаев ЛГ как в качестве идиопатического поражения сосудов малого круга кровообращения, так и связанной с другими состояниями и заболеваниями. Несмотря на появление в последние годы целой серии специфических для лечения ЛГ препаратов, способных в том числе отсрочить проведение

трансплантации легких, обозначенный подход рассматривается как один из наиболее эффективных в увеличении продолжительности жизни пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ). Сложность патогенеза ИЛГ затрагивает в том числе раннюю потерю костной массы, которая, в свою очередь, серьезно осложняет ведение пациентов в послеоперационном периоде в плане использования препаратов, непосредственно влияющих на снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Соответственно изучение аспектов патогенеза остеопороза (ОП) при ИЛГ относится к актуальной проблеме, требующей решения с различных сторон, в том числе исходя из требований современного этапа с выяснением роли молекулярных механизмов дисфункции эндотелия как одного из возможных компонентов в потере МПКТ.

В ряде исследований обращено внимание на связь утраты эндотелиального сосудистого резерва и нарушений адипокиновой регуляции, сопровождающих развитие ОП при различных заболеваниях [2–4]. Выяснено, что нарушение метаболизма адипокинов модифицирует функцию эндотелия за счет стимуляции и торможения NO-синтазы [5]. Не исключено, что сложные взаимодействия между регуляцией адипокинов и развитием дисфункции эндотелия могут играть роль в инициации и прогрессировании как самой ИЛГ, так и в потере костной массы.

Цель исследования: определить роль адипокинов и сосудистого ремоделирования в формировании ОП при ИЛГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 27 пациентов в возрасте от 27 до 46 лет (17 женщин и 10 мужчин) с ИЛГ III–IV функционального класса (ФК). Пациенты находились на обследовании в отделениях пульмонологии университетской больницы Страсбурга (Франция) и Приморской краевой клинической больницы №1 Владивостока. Контрольную группу составили 30 практически здоровых некурящих добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Этическое одобрение исследования получено независимым Этическим комитетом университетской больницы Страсбурга и независимым междисциплинарным Комитетом по этике ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России. Все участники подписали информированное добровольное согласие для участия в данном исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст > 18 лет; ИЛГ III–IV ФК согласно критериям рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015), Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, стабильное течение ИЛГ на фоне стандартной терапии в течение последних 3 мес; использование методов контрацепции у женщин детородного возраста.

Критерии исключения: возраст < 18 лет, наследственная ЛГ, ЛГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, лекарственными или токсическими воздействиями, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, шистосомозом; сахарный диабет, патология щитовидной железы, онкологические заболевания, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ЛА), тромбоз ЛА; наличие острого воспалительного процесса или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, беременность, лактация.

Диагноз ИЛГ устанавливали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015) [6]. Для характеристики ФК использовали рекомендации НУНА и ВОЗ (1998).

Для постановки диагноза ИЛГ использовали методы неинвазивной и инвазивной диагностики. Неинвазивную оценку гемодинамики проводили при помощи доплероэхокардиографии.

Катетеризацию правых отделов сердца осуществляли для точной оценки центральной гемодинамики. Непосредственную регистрацию кривых среднего давления в ЛА (СДЛА), давления в правом предсердии и правом желудочке, давления заклинивания в ЛА (ДЗЛА) осуществляли при помощи плавающих баллонных поливинилхлоридных катетеров типа Сван–Ганца (Edwards, США) на аппарате Philips Allure FD 10 с программным обеспечением Naemo Sphere. С помощью пакета программ автоматически проводили вычисление сердечного выброса по методу Фика, сердечного индекса (СИ) и ударного объема. Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и общее ЛСС (ОЛСС) рассчитывали по формулам:

$$СДЛА/МОС \text{ и } СДЛА/МОС \times 80 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5},$$

где МОС – минутный объем сердца.

Всем пациентам проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) с определением индекса одышки по Боргу, спирографию и газометрию. Спирографию и бодиплетизмографию с определением функциональных параметров легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и легочные объемы) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) выполняли на спирографе Master Screen PFT Jaeger GmbH (Вюрцбург, Германия). Газометрию артериальной крови выполняли с помощью аппарата ABL 725 radiometer (Дания).

МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L5) и доминантной шейке левой бедренной кости (FN), количество жировой массы оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA, Hologic, США). Результаты исследования оценивали в стандартных отклонениях (SD) (Т-критерий). Дефиниции проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ: Т-критерий (число SD от пиковой костной массы) в диапазоне –1 до

-2,5 SD расценивали как остеопению; при Т-критерии ниже -2,5 SD – как ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали Т-критерию > -1 SD.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

Индекс жировой массы (ИЖМ) рассчитывался по формуле:

$$ИЖМ = \text{жировая масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

Концентрацию лептина, адипонектина, висфатина и эндотелина-1 исследовали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных коммерческих наборов (ELISA, Quantikine, R&D Systems, Inc.).

Время забора крови, функциональное исследование совпадали с проведением денситометрического измерения МПКТ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли метод вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней величины (m) для количественных методов. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (%). Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа, при котором прямую или обратную связь оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов с ИЛГ III–IV ФК и группы контроля, результаты их клинического обследования и содержания адипокинов и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Согласно европейским рекомендациям (2015), все пациенты были отнесены к ИЛГ высокого риска [6]. Возраст, средние значения ИМТ и ИЖМ статистически значимо не различались между группами. МПКТ была снижена как в шейке бедренной кости (ШБК), так и в поясничном отделе позвоночника, что было достоверно ниже аналогичных показателей в контрольной группе (см. табл. 1). ОП был диагностирован у 15 (36%) пациентов в ШБК и у 14 (52%) в поясничном отделе позвоночника. Остеопения была выявлена у 9 (33%) больных в ШБК и у 10 (37%) лиц в поясничном отделе позвоночника. В контрольной группе у 4 (13%) добровольцев зарегистрирована остеопения, у остальных МПКТ (Т-критерий) находилась в пределах нормы.

Уровни адипонектина, лептина и ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с ИЛГ III–IV ФК были выше, чем у здоровых добровольцев. При ИЛГ отмечалась тенденция к повышению содержания висфатина в сыворотке крови (см. табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ИЛГ и здоровых добровольцев

Параметр	Контроль (n=30)	ИЛГ (n=27)	P
Возраст, годы	35,6±4,6	35,1±5,0	0,686
Пол, м/ж	12 (40) / 18 (60)	10 (37) / 17 (63)	–
ИМТ, кг/м ²	25,4±1,6	24,9±1,7	0,179
ИЖМ, кг/м ²	10,69±1,49	10,83±1,26	0,734
ОФВ ₁ , %	100,6±3,4	98,1±3,6	0,01
СДЛА, мм рт. ст.	–	74,19±8,33	–
ОЛСС, дин·с·см ⁻⁵	–	1882,02±340,13	–
Сердечный индекс, л/мин/м ²	–	1,91±0,26	–
ТШХ, м	597,07±28,08	293,29±52,36	<0,0001
Индекс по Боргу, баллы	–	4,21±1,06	–
ФК III/IV	–	13 (48) / 14 (52)	–
FN Т-критерий, SD	1,32±1,16	-2,46±1,17	<0,0001
LS Т-критерий, SD	1,16±1,01	-2,31±1,15	<0,0001
Лептин, нг/мл	10,38±1,57	11,08±2,13	0,007
Адипонектин, нг/мл	60,92±13,67	126,11±18,38	<0,0001
Висфатин, нг/мл	6,03±1,15	6,62±1,09	0,052
ЭТ-1, пг/мл	0,75±0,17	3,76±0,85	<0,0001

Данные представлены в виде средних величин (M) ± ошибка средней величины (m) или абсолютного числа больных (%). ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИЖМ – индекс жировой массы; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ФК – функциональный класс; FN – шейка бедренной кости; LS – поясничный отдел позвоночника; ЭТ-1 – эндотелин-1.

Не обнаружены корреляции между возрастом, полом и МПКТ в исследуемых зонах в группе пациентов с ИЛГ ($p > 0,05$). Корреляционный анализ между функционально-гемодинамическими параметрами и МПКТ показал наличие сильной взаимосвязи ТШХ и МПКТ в ШБК ($r = 0,605$; $p = 0,0008$) и менее значимой с МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r = 0,417$; $p = 0,030$). Нами не обнаружены достоверные корреляции между СДЛА, СИ, функциональными параметрами легких и МПКТ ($p > 0,05$). Среди гемодинамических показателей только ОЛСС было ассоциировано с МПКТ как в ШБК ($r = -0,522$; $p = 0,005$), так и в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,494$; $p = 0,008$).

Мы не обнаружили ассоциации между концентрацией лептина в сыворотке крови и гемодинамическими параметрами у пациентов с ИЛГ. В отличие от лептина, были установлены связи между концентрациями адипонектина, висфатина и функциональными и гемодинамическими параметрами: концентрация адипонектина слабо коррелировала с ОЛСС ($r = 0,391$; $p = 0,043$), более значимая связь установлена между повышенным уровнем висфатина и ОЛСС ($r = 0,511$; $p = 0,006$), а также с результатами ТШХ ($r = -0,469$; $p = 0,014$).

Как и ожидалось, исходя из доказанной роли адипокинов в регуляции статуса питания, выявлены прямые связи между ИМТ, ИЖМ и уровнем лептина в сыворотке ($r=0,393$; $p=0,042$ и $r=0,565$; $p=0,002$ соответственно) и положительные корреляции ИЖМ с содержанием адипонектина ($r=0,444$; $p=0,020$) и висфатина ($r=0,506$; $p=0,007$).

Исходя из цели исследования, представилось актуальным изучить связи между уровнем лептина, висфатина и адипонектина в сыворотке крови с МПКТ. Как оказалось, у больных ИАГ III–IV ФК существует отрицательная связь между концентрацией адипонектина, висфатина и МПКТ в ШБК и в позвоночнике (адипонектин: $r=-0,580$; $p=0,002$ и $r=-0,531$; $p=0,004$ соответственно; висфатин: $r=-0,646$; $p=0,0003$ и $r=-0,526$; $p=0,005$ соответственно). Высокий уровень лептина коррелировал с низкими показателями МПКТ в ШБК ($r=-0,395$; $p=0,041$). Данные корреляции оставались значимыми для адипонектина и висфа-

тина после поправки на ИМТ и ИЖМ. Следовательно, при более низком уровне адипонектина и висфатина у пациентов с ИАГ можно прогнозировать более высокую МПКТ.

Состояние вазоконстрикторного резерва у пациентов с ИАГ III–IV ФК, оцененное по содержанию ЭТ-1 в сыворотке крови, характеризовалось значительным повышением относительно группы контроля (см. табл. 1). Концентрация циркулирующего ЭТ-1 была связана с СДЛА ($r=0,462$; $p=0,015$), СИ ($r=-0,552$; $p=0,003$) и ОАСС ($r=0,856$; $p<0,0001$). Установлена обратная корреляция между повышенным содержанием ЭТ-1 и снижением МПКТ в ШБК ($r=-0,485$; $p=0,010$). Таким образом, ожидаемое повышение вазоконстрикторного резерва у пациентов с ИАГ оказалось связано как с ухудшением параметров внутрисердечной гемодинамики, так и с потерей МПКТ.

Результаты исследований [5, 7], указывающие на роль адипокинов в развитии сосудистой дисфункции, позволили нам попытаться установить наличие взаимосвязей между содержанием лептина, адипонектина, висфатина и ЭТ-1 у пациентов с ИАГ (см. рис. 1).

Итак, результаты нашего исследования еще раз подтверждают ведущую роль эндотелиновой дисрегуляции в развитии стойких гемодинамических нарушений при ИАГ. Результаты исследования свидетельствуют о сопряженном участии адипокинов и ЭТ-1 в развитии остеопенического синдрома при ИАГ III–IV ФК.

Обсуждение

ИАГ, относящаяся по своему патогенезу к прекапиллярной ЛГ, по частоте выявления (от 2 в Российской Федерации до 5,9 случая на 1 млн населения в странах Европы) входит в группу редких заболеваний [6]. Ввиду того что ИАГ соответствует критериям редких заболеваний, исследования, направленные на изучение костного статуса при данной патологии, единичны. Согласно О. Tschopp и соавт., около 60% пациентов с ИАГ, ожидающих пересадку легких, имели остеопенический синдром [8]. Аналогичные результаты представлены N. Malik и соавт. [9]. В нашем исследовании у более 50% обследованных пациентов с ИАГ показатели МПКТ соответствовали ОП, что согласуется с данными литературы.

Многочисленные работы демонстрируют, что нарушение адипокиновой регуляции сопровождается не только метаболическую, но легочную и сердечно-сосудистую патологию. Опубликованы результаты, указывающие на возможную роль адипокинового дисбаланса в развитии воспаления, а также в формировании дисфункции и структурных изменений костной ткани, сосудов, поперечнополосатой мускулатуры и подкож-

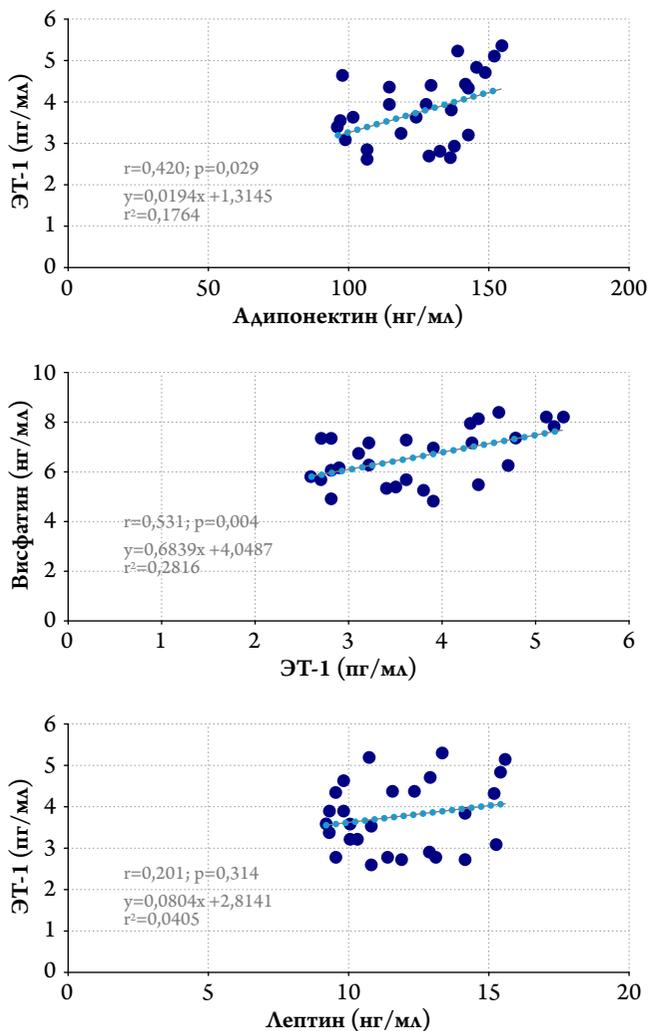


Рис. 1. Взаимосвязи ЭТ-1 и адипокинов у пациентов с ИАГ III–IV ФК.

ЭТ-1 – эндотелин-1; ИАГ – идиопатическая легочная гипертензия; ФК – функциональный класс.

ной жировой клетчатки у пациентов с кардиореспираторной патологией [7, 10–12]. Показано, что компоненты адипокиновой регуляции наряду с иными молекулярными маркерами цитокинового и эндотелинового гомеостаза влияют на ряд патофизиологических звеньев ЛГ, включая сосудистое воспаление, дилатацию сосудов и пролиферацию гладких мышечных клеток [13, 14].

В ряде исследований продемонстрированы изменения адипокинового статуса у пациентов с ЛГ, включая ИЛГ [15, 16]. Так, М. Santos и соавт. отмечают повышение уровня адипонектина в сыворотке крови у больных ЛГ, включая 14 пациентов с ИЛГ различного ФК, в то время как концентрация лептина, резистина и висфатина не отличалась от аналогичных показателей здоровых лиц [15]. Однако результаты в отношении содержания лептина в сыворотке крови у пациентов с ЛГ остаются противоречивыми. В ряде работ, напротив, установлено достоверное повышение содержания лептина при ЛГ и ЛГ, ассоциированной со склеродермией, по сравнению с контрольной группой [16]. В нашем исследовании в группе ИЛГ наблюдаются достоверное повышение уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови, а также достоверная корреляция между содержанием адипонектина, висфатина и гемодинамическими показателями. Таким образом, повышение концентрации висфатина и адипонектина в сыворотке крови у больных ИЛГ позволяет обсуждать вклад данных адипокинов в формирование гемодинамических нарушений.

Ряд исследователей обсуждают роль адипокинового звена в поддержании гомеостаза костной ткани. Так, J. Mohiti-Ardekani и соавт. не нашли различий между уровнями лептина в зависимости от костного статуса у женщин в постменопаузе без сахарного диабета [17]. Однако в других исследованиях установлены прямые корреляции между содержанием лептина и МПКТ в различных отделах скелета у женщин в постменопаузе, а у мужчин только в ШБК [10]. Напротив, уровень адипонектина в большинстве исследований достоверно различался между группами с ОП и без, и негативно коррелировал с МПКТ [2, 17].

В нашем исследовании у пациентов с ИЛГ и ОП выявлено повышение содержания адипонектина и висфатина. Кроме того, между показателями МПКТ у пациентов с ИЛГ установлена негативная связь с содержанием лептина, адипонектина и висфатина в сыворотке крови. Однако полученные корреляции оставались статистически значимыми только для адипонектина и висфатина после поправки на показатели статуса питания.

Таким образом, при повышении концентрации адипонектина и висфатина в сыворотке крови у пациентов

с ИЛГ высокого риска с достаточной степенью вероятности можно прогнозировать снижение МПКТ в ШБК и поясничном отделе позвоночника.

До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ИЛГ. Современные теории патогенеза ИЛГ фокусируются на повреждении эндотелия, что приводит к ремоделированию легочных сосудов, которое охватывает все слои сосудистой стенки и характеризуется пролиферативными и обструктивными изменениями с участием нескольких типов клеток, включая эндотелиальные, гладкие мышечные и фибробласты.

Механизмы, посредством которых адипокины влияют на МПКТ, до конца не изучены. Существует мнение [5, 18], что их участие реализуется через регуляцию сосудистой функции на уровне адвентициальных клеток, что в большей степени определяет развитие процессов эндотелийнезависимого ремоделирования, опосредованно влияющего на процессы потери костной массы. Количество исследований, направленных на изучение роли сосудистого компонента в формировании остеопенического синдрома у больных ЛГ, ограничено.

ЭТ-1 как мощный вазоконстриктор и митоген, мишенью которого является интима сосудов, активно участвует в ремоделировании сосудов при ЛГ [19]. Более того, в ряде экспериментальных и клинических работ обсуждается вклад дисфункции сосудов в формирование остеопенического синдрома. На примере взаимосвязи жесткости артерий и некоторых маркеров сосудистого ремоделирования с МПКТ продемонстрирована роль эндотелия в поддержании гомеостаза костной ткани [4, 20–22]. В частности, показано, что подавление продукции оксида азота, а также синтеза оксида азота у крыс ассоциировалось с заметной потерей костной массы [23]. Нарушение физиологической функции оксида азота в условиях поврежденного эндотелия сопровождается ослаблением его положительных эффектов на костное формирование. Вместе с тем в ряде клинических исследований установлены более высокие показатели жесткости плечевой артерии у пациентов, находящихся на хроническом диализе, у больных артериальной гипертензией (АГ), а также у здоровых женщин в постменопаузе с установленным ОП по сравнению с теми же пациентами, но с нормальной МПКТ [4, 20, 24, 25]. Следует отметить, что в группе пациентов с ИЛГ, ожидающих пересадку легких, показатели ригидности легочных сосудов коррелировали с МПКТ [9]. Следовательно, утрата вазодилатационной функции эндотелия может служить фактором как сосудистого, так и костного ремоделирования. В то же время роль вазоконстрикторного резер-

ва в изменении МПКТ при ИЛГ не изучена. В нашем исследовании выявлено отчетливое увеличение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с ИЛГ и ОП. При этом отмечена прямая зависимость между содержанием ЭТ-1 и СДАА и ОАСС, и обратная – с параметрами СИ, что еще раз подтверждает участие вазоконстрикторов в формировании гемодинамических нарушений у пациентов с ИЛГ.

Известно, что регуляция сосудистого тонуса обеспечивается не только ресурсами эндотелия, но и клетками адвентициального слоя [18], одним из новых механизмов которого, возможно, являются адипокины.

Ряд исследований, посвященных васкулярным эффектам адипокинов, отмечают активизацию адипонектинового звена в ответ на повреждение тканей и энергетический дефицит [18, 26]. Имеются результаты, доказывающие вазорегуляторные и противовоспалительные эффекты адипонектина, его способность стимулировать ангиогенез в условиях тканевой гипоксии [5]. На сегодняшний день *in vitro* продемонстрирована роль лептина и висфатина в биологических процессах, влияющих на ремоделирование легочных сосудов. Так, отмечены разнонаправленные васкулярные эффекты лептина – обсуждаются как его вазорелаксирующий, так и вазоконстрикторные эффекты, не вызывает сомнений проатерогенное и стимулирующее пролиферативное действие на гладкие мышечные клетки сосудов [27]. У пациентов с ЛГ наблюдается повышенная экспрессия лептина на эндотелии, что определяет роль данного адипокина в патофизиологических звеньях ЛГ [16]. Однако реализация тех или иных функций лептина зависит от степени гиперлептинемии и имеет дозозависимый характер. Большинство исследований обсуждают роль висфатина в сосудистом ремоделировании при АГ. Висфатин, обладая инсулиноподобными эффектами, может потенцировать сосудистое воспаление и вазоконстрикцию [1].

Нами выявлены изменения адипокинового статуса и содержания ЭТ-1 в сыворотке крови, наличие взаимных корреляций, связей с МПКТ и гемодинамическими пара-

метрами у пациентов с ИЛГ высокого риска, что не только подтверждает их совместный вклад в развитие ремоделирования костной ткани, но и позволяет утверждать, что сосудистая дисфункция является одним из компонентов прогрессирования ИЛГ.

Согласно нашему предположению, существует связь между адипокиновой регуляцией, реализующейся посредством адвентиции, и ЭТ-1, мишенью которого является интима сосудов. Таким образом, гиперпродукция эндотелина и дисбаланс адипокинов вносят совокупный вклад в генерализованные процессы неоангиогенеза и сосудистого ремоделирования, которые, в свою очередь, могут рассматриваться как один из патогенетических путей прогрессирования ИЛГ и потери костной массы. В нашем исследовании мы получили определенные связи между содержанием адипокинов и ЭТ-1, указывающие на сопряженное действие адипонектина, висфатина и ЭТ-1.

Очевидно, что в регуляцию костного метаболизма у пациентов с ИЛГ вносят вклад повышенный уровень адипонектина, висфатина и ЭТ-1. Наиболее выраженные изменения и тесные корреляции данных показателей с МПКТ отмечены у пациентов с остеопорозом (данные не показаны).

Малая выборка пациентов, включенных в наше исследование, обоснована низкой распространенностью ИЛГ. Соответственно, выдвинутые нами предположения, с одной стороны, носят гипотетический характер, но с другой, с учетом сопоставления наших данных с имеющимися в литературе сведениями других авторов, нацеливают на необходимость ранней диагностики и профилактики остеопенического синдрома при ИЛГ.

Благодарности

Выражаем особую благодарность профессорам медицинского факультета Страсбургского Университета Жильберу Массару и Рома Кесслеру за помощь в организации настоящего исследования.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № № 14-33-00009-П.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток

Кочеткова Е. А. – д. м. н., вед. н. с. центральной научно-исследовательской лаборатории.

Кафедра госпитальной терапии и инструментальной диагностики

Невзорова В. А. – д. м. н., зав. кафедрой.

Бродская Т. А. – д. м. н., проф. кафедры.

Кафедра факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней

Угай А. Г. – к. м. н., доцент кафедры.

Майстровская Ю. В. – к. м. н., доцент кафедры.

E-mail: lg.ugay@gmail.com

Information about the author:

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia

Lyudmila G. Ugay – PhD.

E-mail: lg.ugay@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lourenco A., Fontoura D., Henriques-Coelho T. et al. Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012;155:350–361. doi: 10.1016/j.ijcard. 2011.05.066
2. Kochetkova E.A., Ugay L.G., Maystrovskaya Yu.V. et al. New mechanisms of osteoporosis formation in case of terminal lung disease. *Pacific Medical J* 2013;4:72–75. Russian (Кочеткова Е. А., Угай Л. Г., Майстровская Ю. В. и др. Новые механизмы формирования остеопороза при терминальной легочной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2013;4:72–75.)
3. Uzum A.K., Aydin M.M., Tutuncu Yi. et al. Serum grelin and adiponectin are increased but serum leptin level is unchanged in low weight Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Eur J Internal Medicine* 2014;25:364–369. doi: 10.1016/j.ejim. 2013.02.012
4. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. et al. Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Circ J* 2007;71:1555–1559.
5. Alangiakrishman K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors in osteoporosis. *J Gerontol* 2003;58:362–366.
6. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37 (1):67–119.
7. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice. Implications for therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1164–1175. doi: 10.1164/rccm. 201007-1091OC
8. Tschopp O., Schmid C., Speich R. et al. Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1002–1008.
9. Malik N., McCarthy K., Minai O.A. Prevalence and significance of decreased bone density in pulmonary arterial hypertension. *South Med J* 2012;105 (7):344–9. doi: 10.1097/SMJ. 0b013e31825b8117
10. Vondracek S. F., Voelkel N.F., McDermott M. T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:267–277.
11. Zheng Y., Ma A., Wang Q. et al. Relation of leptin, ghrelin and inflammatory cytokines with body mass index in pulmonary tuberculosis patients with and without type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2013;8 (11):e80122. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080122>
12. Pobeha P., Ukropec J., Skyba P. et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2011;48 (5):1008–1014. doi: 10.1016/j.bone. 2011.02.017
13. Summer R., Fiack C.A., Ikeda Y. et al. Adiponectin deficiency: a model of pulmonary hypertension associated with pulmonary vascular disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297: L432 – L438. doi: 10.1152/ajplung. 90599.2008
14. Kistorp C., Faber J., Galatius S. et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756–1762.
15. Santos M., Reis A., Gonçalves F. et al. Adiponectin levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Cardiol* 2014;37 (1):21–25. doi: 10.1002/clc. 22210.
16. Huertas A., Tu L., Gambaryan N. et al. Leptin and regulatory Tlymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:895–904.
17. Mohiti-Ardekani J., Soleymani-Salehabadi H., Owlia M.B., Mohiti A. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab* 2014;32:400–404. doi: 10.1007/s00774-013-0511-4
18. Julia C., Czernichow S., Charnaux N. et al. Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105 (2):231–238. doi: 10.1016/j.diabres. 2014.05.001
19. Benza R. L., Gomberg-Maitland M., Demarco T. et al. Endothelin-1 Pathway Polymorphisms and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192 (11):1345–1354. doi: 10.1164/rccm. 201501-0196OC
20. Delgado-Frías E., López-Mejías R., Genre F. et al. Relationship between endothelial dysfunction and osteoprotegerin, vitamin D, and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33 (2):241–249.
21. Serizawa K., Yogo K., Tashiro Y. et al. Eldecalcitol prevents endothelial dysfunction in postmenopausal osteoporosis model rats. *J Endocrinol* 2016;228 (2):75–84. doi: 10.1530/JOE-15-0332.
22. Mestek M.L., Weil B.R., Greiner J.J. et al. Osteopenia and endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in postmenopausal women. *Bone* 2010;47 (3):542–545. doi: 10.1016/j.bone. 2010.05.041.
23. Funada Y., Nishimura Y., Youkoyama M. Imbalance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 is associated with pulmonary emphysema in Klotho mice. *Kobe J Med Sci* 2004;50:59–67.
24. Prasad M., Reriani M., Khosla S. et al. Coronary microvascular endothelial dysfunction is an independent predictor of development of osteoporosis in postmenopausal women. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:533–538. doi: 10.2147/VHRM. S63580.
25. Madonna R., Novo G., Balistreri C.R. Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in aging and age-related diseases: As biomarkers and targets for new treatments. *Mech Ageing Dev* 2016 Mar 15. pii: S0047–6374 (16) 30026–4. doi: 10.1016/j.mad. 2016.03.005.
26. Withers S.B., Bussey C.E., Saxton S.N. et al. Mechanisms of adiponectin-associated perivascular function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34 (8):1637–1642. doi: 10.1161/ATVBAHA. 114.303031.
27. Oda A., Taniguchi T., Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001;47:141–150.

Поступила 20.08.16 (Received 20.08.16)