

Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани

Л.Г.Угай¹, В.А.Невзорова¹, Е.А.Кочеткова¹, Ю.В.Майстровская¹, А.В.Шмыков²

1 – ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2;

2 – ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России: 690022, Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 161

Резюме

Целью исследования явилось изучение содержания лептина, адипонектина и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови и определение их роли в формировании остеопороза (ОП) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). *Материалы и методы.* Легочная функция, индекс массы тела (ИМТ), минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, уровни лептина, адипонектина и ЭТ-1 определялись у пациентов с ХОБЛ ($n = 126$) в зависимости от стадии по GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) и здоровых ($n = 86$). *Результаты и обсуждение.* ОП при ХОБЛ установлен у 43 % обследуемых, остеопения – у 34 %, у 23 % больных показатели были в норме. Остеопенический синдром выявлен у 35 % лиц группы контроля. Средние значения МПКТ в позвоночнике и шейке бедра в общей группе ХОБЛ при II стадии (GOLD) соответствовали остеопении, при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) – ОП. Обнаружена зависимость между МПКТ и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (позвоночник: $r = 0,38$; $p < 0,05$; шейка бедра: $r = 0,43$; $p < 0,05$) и рСО₂ (позвоночник: $r = -0,46$; $p < 0,05$; шейка бедра: $r = -0,39$; $p < 0,05$) в общей группе ХОБЛ. Содержание лептина и адипонектина при ХОБЛ I и II стадии (GOLD) не отличалось от контроля. При ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) уровень лептина снижался, а адипонектина – повышался по отношению к контролю ($p < 0,05$). Выявлены прямая связь между ИМТ и уровнем лептина ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и отрицательная корреляция с уровнем адипонектина ($r = -0,51$; $p < 0,01$). Связь между показателями ОФВ₁ и диффузионной способности легких определены только с лептином ($p < 0,001$). Показатель уровня лептина прямо коррелирует с МПКТ в шейке бедра и позвоночнике ($r = 0,66$; $p < 0,001$; $r = 0,49$; $p < 0,05$ соответственно), тогда как уровень адипонектина имеет негативную связь (шейка бедра: $r = -0,43$; $p < 0,05$; позвоночник: $r = -0,49$; $p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 и МПКТ в позвоночнике ($r = -0,51$; $p < 0,01$) и лептином ($r = -0,46$; $p < 0,05$) с ОФВ₁ ($r = -0,43$, $p < 0,05$) и рО₂ ($r = -0,54$, $p < 0,05$), прямая зависимость – с рСО₂ ($r = 0,68$; $p < 0,001$) и адипонектином ($r = 0,51$; $p < 0,05$). Взаимосвязи ЭТ-1 с адипокинами установлены только у больных ХОБЛ с ОП. *Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют об участии адипокинов и ЭТ-1 в патогенезе дыхательной недостаточности и потере плотности кости при ХОБЛ. Наиболее выраженный характер изменений и тесные корреляционные связи данных показателей с МПКТ отмечены у пациентов с ОП.

Ключевые слова: ХОБЛ, остеопороз, лептин, адипонектин, эндотелиальная дисфункция.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523

Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density

L.G.Ugay¹, V.A.Nevzorova¹, E.A.Kochetkova¹, Yu.V.Maystrovskaya¹, A.V.Shmykov²

1 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 2, Ostryakova av., Vladivostok, 690002, Russia;

2 – Federal State Far Eastern District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 161, 100 let Vladivostoku av., Vladivostok, 690022, Russia

Summary

The objective of this study was to investigate serum levels of leptin, adiponectin and endothelin-1 and to search their role in development of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Methods.* Lung function, body mass index (BMI), bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and the femoral neck, and serum concentrations of leptin, adiponectin and endothelin-1 were measured in 126 patients with COPD diagnosed according to GOLD and in 86 healthy subjects. *Results.* Among COPD patients, 43% had osteoporosis, 34% had osteopenia and 23% had normal BMD. Osteopenia was diagnosed in 35% of controls. The mean BMD value in stage 2 COPD patients corresponded to osteopenia; in stage 3 and IV COPD patients corresponded to osteoporosis. Generally, BMD correlated with FEV₁ ($r = 0.38$, $p < 0.05$ for the lumbar spine; $r = 0.43$, $p < 0.05$ for the femoral neck) and with pCO₂ ($r = -0.46$, $p < 0.05$ and $r = -0.39$, $p < 0.05$, respectively) in COPD patients. No significant difference was found for leptin and adiponectin concentrations between stages 1 and 2 COPD patients and controls. Leptin level decreased and adiponectin level increased in stages 3 and 4 COPD patients compared to controls ($p < 0.05$). There was a direct relationship between BMI and leptin ($r = 0.64$; $p < 0.001$) and an inverse relationship between BMI and adiponectin ($r = -0.51$; $p < 0.01$). FEV₁ and DLCO were related to leptin only ($p < 0.001$). Leptin was directly related to the femoral neck and the lumbar spine BMDs ($r = 0.66$, $p < 0.001$ and $r = 0.49$, $p < 0.05$, respectively), while adiponectin was inversely related to BMD ($r = -0.43$, $p < 0.05$ for the femoral neck; $r = -0.49$, $p < 0.001$ for the lumbar spine). We found inverse relationships between endothelin-1 and the lumbar spine BMD ($r = -0.51$, $p < 0.01$), leptin ($r = -0.46$, $p < 0.05$), FEV₁ ($r = -0.43$, $p < 0.05$) and PO₂ ($r = -0.54$, $p < 0.05$) and direct relationships between endothelin-1 and pCO₂ ($r = 0.68$, $p < 0.001$) and adiponectin ($r = 0.51$, $p < 0.05$). A relationship between endothelin-1 and adipokines was found only in osteoporotic COPD patients. *Conclusion.* Our results suggest that serum adipokines and endothelin-1 are involved in the pathogenesis of respiratory failure and bone density loss in COPD patients. The most pronounced changes in concentration of these biomarkers and close relationships between them and BMD were observed in patients with osteoporosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, leptin, adiponectin, endothelial dysfunction.

Согласно современным представлениям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается в качестве многофакторного заболевания, клинические проявления которого определяются в т. ч. многообразными системными эффектами и выделяемыми фенотипами, диктующими дифференцированный подход к лечению и реабилитации пациентов [1].

Потеря плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ относится как к системным проявлениям, так и к возможным фенотипам ХОБЛ. Тем не менее вопросы патогенеза остеопороза (ОП) у больных ХОБЛ активно дискутируются.

Так, в ряде исследований обращается внимание на изменения содержания адипокинов и развитие эндотелиальной дисфункции, сопровождающих развитие ОП при различных заболеваниях, в т. ч. ХОБЛ [2–4]. Установлено, при что нарушении метаболизма адипокинов модифицируется эндотелиальная функция за счет стимуляции и торможения NO-синтазы [5]. Сложные взаимодействия между регуляцией адипокинов и развитием дисфункции эндотелия могут играть роль в инициации и прогрессировании потери плотности костной массы при ХОБЛ.

Целью исследования явилось изучение содержания адипонектина, лептина и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и определение роли данных маркеров в формировании остеопенического синдрома.

Материалы и методы

В зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) пациенты с ХОБЛ ($n = 126$) были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 22$) – ХОБЛ I стадии, 2-я ($n = 45$) – ХОБЛ II стадии, 3-я ($n = 36$) – ХОБЛ III стадии и 4-я ($n = 23$) – ХОБЛ IV стадии по GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ). Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы ($n = 86$) соответствующих возраста и пола.

Критерии включения в исследование: наличие ХОБЛ в период стабильного течения, получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: другая легочная патология, заболевания, способствующие развитию вторичного ОП (сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, сахарный диабет 1-го типа, хроническая болезнь почек – скорость клубочковой фильтрации < 30 мл / мин); фармакотерапия ОП до начала исследования.

Рассчитывались индексы курения (ИК) и массы тела (ИМТ) по следующим формулам:

- $ИК = \text{число выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)} / 20$;
- $ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$.

Всем пациентам проведена спирометрия с использованием спирографа *Master Screen PFT Jaeger*

GmbH (Вюрцбург, Германия), степень бронхиальной обструкции уточнена с помощью бронходилатационного теста с сальбутамолом 400 мкг и атровентом 15 мкг. Исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}) выполнено с использованием бодиплетизмографии на аппарате *Master Screen Body Jaeger* (Jaeger, Германия). Газометрия артериальной крови проводилась с помощью аппарата *ABL 725 radiometer* (Radiometer Medical ApS, Дания) в положении сидя в условиях комнатного воздуха.

Фармакологическая терапия всех пациентов с ХОБЛ проводилась в соответствии с критериями GOLD и зависела от тяжести заболевания.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и недоминантной шейке левой бедренной кости (FN) оценивалась с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорциометрии (*Hologic*). Результаты исследования оценивались в стандартных отклонениях (SD) (Т-критерий). Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: показатель Т-критерия (количество SD от пиковой костной массы) в диапазоне от –1 до –2,5 SD расценивался как остеопения; при значении Т-критерия ниже –2,5 SD – как ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали значению Т-критерия выше –1 SD.

Концентрация лептина, адипонектина и ЭТ-1 исследовалась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных коммерческих наборов (ELISA, *Quantikine, R&D Systems, Inc., США*).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы *Statistica 6*. Применялся метод вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и ошибки средней величины (m). Достоверность различий определялась с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов с ХОБЛ и группы контроля, результаты их клинического обследования и содержания адипокинов и ЭТ-1 в сыворотке крови представлены в табл. 1. Достоверных отличий от контроля среднего значения ИМТ в общей группе ХОБЛ, а также при ХОБЛ I и II стадии (GOLD) не установлено. Заметное снижение ИМТ отмечалось при III стадии ХОБЛ, максимальное снижение данного показателя регистрировалось при ХОБЛ IV стадии (GOLD) (табл. 1).

Число активных курильщиков было наименьшим при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), однако достоверной разницы ИК между стадиями заболевания не выявлено (см. табл. 1).

В контрольной группе у 56 (65 %) больных зарегистрированы нормальные показатели МПКТ. Одна-

ко при отсутствии очевидных факторов риска у 24 (28 %) обследуемых выявлена остеопения и у 6 (7 %) – ОП согласно критериям исключения (см. табл. 1).

В группе ХОБЛ у 54 (43 %) обследуемых установлен ОП, у 43 (34 %) – остеопения, и только у 29 (23 %) больных ХОБЛ показатели МПКТ были в пределах нормальных значений.

Средние значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в общей группе пациентов с ХОБЛ, а также при ХОБЛ II стадии (GOLD) соответствовали остеопении, в то время как при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) среднее значение Т-критерия в зонах интереса соответствовали уровню ОП (см. табл. 1).

Установленные значительные проявления потери плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ с выраженным ограничением скорости воздушного потока (ХОБЛ III и IV стадии) позволили провести корреляционный анализ между данными МПКТ, ОФВ₁ и показателями газового состава крови.

Обнаружена умеренная зависимость между показателями МПКТ и ОФВ₁ ($r = 0,38$; $p < 0,05$ – в L2–L4 и $r = 0,43$; $p < 0,05$ – в FN) и обратная корреляционная связь с рСО₂ артериальной крови ($r = -0,46$; $p < 0,05$ – в L2–L4 и $r = -0,39$; $p < 0,05$ – в FN). Иными словами, чем более выражены ограничения воздушного потока, тем с большей степенью вероятности можно прогнозировать развитие ОП. При этом именно вентиляционный вариант дыхательной

недостаточности может играть роль в развитии ОП при ХОБЛ.

Сывороточная концентрация лептина и адипонектина в общей группе больных ХОБЛ, а также при ХОБЛ I и II стадии (GOLD) не отличалась от контрольных значений. Содержание лептина при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) было достоверно ниже, чем в контрольной группе, в то время как содержание адипонектина имело противоположную тенденцию, характеризуясь повышением по отношению к контролю также при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) (см. табл. 1).

Как и ожидалось, исходя из доказанной роли адипокинов в регуляции питательного статуса, выявлены прямая связь между ИМТ и уровнем сывороточного лептина ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и отрицательная корреляция – с содержанием адипонектина ($r = -0,51$; $p < 0,01$).

Изучена взаимосвязь с МПКТ между уровнем лептина и адипонектина в сыворотке крови. Учитывая более выраженную динамику адипокинов в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), изучена также взаимосвязь между содержанием лептина, адипонектина и показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

Особый интерес вызывает позитивная корреляция между содержанием лептина в сыворотке крови и ОФВ₁ ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Что касается других параметров ФВД, то продемонстрирована прямая

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с ХОБЛ и группы контроля
Table 1
Clinical characteristics of COPD patients and control subjects

Параметр	Группа контроля	Общая группа ХОБЛ	Стадия ХОБЛ по GOLD			
			I	II	III	IV
<i>n</i>	86	126	22	45	36	23
Возраст, годы	57,8 ± 6,3	62,9 ± 6,9	57,5 ± 6,5	64,7 ± 6,4	65,2 ± 7,2	64,2 ± 7,4
Мужчины / женщины	38 / 48	89 / 37	12 / 10	31 / 14	29 / 7	17 / 6
Статус курения (курильщики / бывшие курильщики / никогда не курившие)	29 / 32 / 25	90 / 33 / 3	22 / 0 / 0	39 / 6 / 0	21 / 12 / 3	8 / 15 / 0
ИК, пачко-лет	47,2 ± 34,6	60,5 ± 37,9	66,3 ± 46,4	59,5 ± 36,7	62,4 ± 34,1	53,6 ± 34,2
ОФВ ₁ , %	98,3 ± 7,3	50,1 ± 7,8*	79,6 ± 12,3*	58,2 ± 7,6*	38,2 ± 5,4*	24,2 ± 5,8*
ФЖЕЛ, %	98,8 ± 12,3	69,2 ± 7,5*	86,5 ± 10,2	78,4 ± 7,3*	64,2 ± 5,2**	47,6 ± 7,2**
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	83,7 ± 4,8	51,2 ± 5,8	66,1 ± 4,2*	55,8 ± 5,3*	44,3 ± 6,1*	38,7 ± 7,8*
DL _{со} , %	94,7 ± 14,2	54,3 ± 16,1*	71,7 ± 16,1*	62,1 ± 18,6*	46,2 ± 14,2**	37,3 ± 15,6**
ИМТ, кг / м ²	26,2 ± 3,7	22,2 ± 2,1	25,2 ± 2,8	23,2 ± 1,6	21,6 ± 2,3	18,6 ± 1,4*
Лечение, <i>n</i> (%):						
ингаляционными ГКС	–	54 (43)	6 (27,3)	14 (31)	22 (61)	12 (52)
системными ГКС	–	24 (19)	–	4 (8)	13 (36)	7 (30)
оксигенотерапия	–	29 (23)	–	5 (11 %)	11 (31)	13 (57)
Т-критерий, L2–L4, SD	1,4 ± 0,5	-2,7 ± 0,5*	-1,4 ± 0,3*	-1,9 ± 0,4*	-3,3 ± 0,6**	-4,2 ± 0,7**
Т-критерий, FN, SD	1,7 ± 0,7	-2,4 ± 0,5	-1,6 ± 0,2	-2,1 ± 0,6	-2,7 ± 0,6**	-3,1 ± 0,4**
Лептин, нг / мл	14,6 ± 6,2	10,1 ± 2,5	15,2 ± 2,6	11,4 ± 3,1	7,2 ± 2,4***	6,7 ± 1,8***
Адипонектин, нг / мл	65,2 ± 16,3	117,5 ± 22,6	69,7 ± 18,6	95,7 ± 16,2	146,4 ± 32,4**	158,2 ± 23,3**
ЭТ-1, пг / мл	0,72 ± 0,21	1,9 ± 0,4	1,58 ± 0,48*	1,72 ± 0,52*	2,15 ± 0,43**	2,18 ± 0,38**

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$): * – между группой контроля, общей группой и стадиями ХОБЛ, ** – между I, III и IV стадиями ХОБЛ; *** – II и III стадиями ХОБЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ГКС – глюкокортикостероиды.

Notes: $p < 0,05$ for statistically significant difference; * between COPD patients and controls and between different COPD stages; ** between stage 1 COPD and stages 3–4 COPD patients; *** between stage 2 COPD and stage 3 COPD patients.

зависимость с содержанием сывороточного лептина ($r = 0,78$; $p < 0,001$) только показателей DL_{CO} при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD). Следовательно, при более высоком уровне лептина можно прогнозировать лучшие показатели ФВД, включая DL_{CO} .

В отличие от лептина, у пациентов с ХОБЛ не установлены связи между концентрацией адипонектина и показателями ФВД, а именно – с данными $ОФВ_1$ и DL_{CO} .

Как оказалось, у больных ХОБЛ существует прямая связь между содержанием лептина в сыворотке крови и МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника ($r = 0,66$; $p < 0,001$; $r = 0,49$; $p < 0,05$ соответственно) и отрицательная связь между концентрацией адипонектина и МПКТ в шейке бедра и в позвоночнике ($r = -0,43$; $p < 0,05$; $r = -0,49$; $p < 0,001$ соответственно), т. е. при более высоком уровне лептина и при соответственно низком уровне адипонектина у пациентов с ХОБЛ можно прогнозировать более высокую плотность костной ткани.

Согласно полученным денситометрическим данным, отдельно была выделена группа пациентов с ХОБЛ с ОП ($n = 54$) и без ОП ($n = 72$). В указанной группе сывороточная концентрация лептина была ниже по сравнению с пациентами ХОБЛ без ОП, а концентрация адипонектина, напротив, была большей в группе пациентов с ОП (табл. 2).

Отмечена негативная корреляция уровня адипонектина с МПКТ в шейке бедра при ОП ($r = -0,53$; $p < 0,01$) и в позвоночнике ($r = -0,61$; $p < 0,01$); напротив, у пациентов без ОП выявленные корреляционные связи между данным адипокином и МПКТ были недостоверными (шейка бедра: $r = -0,16$; $p > 0,05$; позвоночник: $r = -0,21$; $p > 0,05$).

Состояние вазоконстрикторного резерва, оцененное по содержанию ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов в общей группе ХОБЛ, характеризовалось значительным повышением относительно группы контроля (см. табл. 1). Наиболее высокая концентрация ЭТ-1 отмечена у пациентов с ХОБЛ III и IV стадий (GOLD).

Таблица 2
Характеристика функционально-биохимических параметров в зависимости от наличия или отсутствия ОП у пациентов с ХОБЛ

Table 2
Functional and blood biochemical parameters in patients with or without osteoporosis

Параметр	ОП, n = 54	Без ОП, n = 72
Возраст, годы	63,2 ± 6,1	59,6 ± 7,2
ИМТ, кг / м ²	18,6 ± 1,9	25,3 ± 2,2*
Т-критерий, шейка бедра, SD	-2,9 ± 0,6	-1,3 ± 0,4*
Т-критерий, позвоночник, SD	-3,9 ± 0,7	-1,6 ± 0,7*
Лептин, нг / мл	6,6 ± 1,7	13,3 ± 2,4*
Адипонектин, нг / мл	152,3 ± 24,6	82,7 ± 19,3*
ЭТ-1, пг / мл	2,18 ± 0,48	0,87 ± 0,21*

Примечание: * – разница с контролем статистически значима ($p < 0,05$).
Note: * $p < 0,05$ for comparison with controls.

Установлены наличие взаимосвязей между МПКТ, показателями ФВД и газового состава крови и содержанием ЭТ-1 в сыворотке крови, а также обратная корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 и МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,51$; $p < 0,01$).

При оценке содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от МПКТ показано его заметное повышение у пациентов с проявлениями ОП (см. табл. 2).

Концентрация циркулирующего ЭТ-1 в сыворотке крови была негативно связана с показателями $ОФВ_1$ ($r = -0,43$; $p < 0,05$) и pO_2 ($r = -0,54$; $p < 0,05$), но имела прямую корреляционную зависимость с pCO_2 ($r = 0,68$; $p < 0,001$). В отличие от показателей $ОФВ_1$, достоверная корреляционная зависимость между ЭТ-1 и показателями газового состава крови наблюдалась только при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD).

Таким образом, повышение вазоконстрикторной активности у пациентов с ХОБЛ сопровождается потерей плотности костной массы и ухудшением ФВД. Наличие прямых корреляционных связей между содержанием ЭТ-1 и увеличением pCO_2 , и обратных – с уменьшением pO_2 может косвенно свидетельствовать об участии вазоконстрикторов в развитии вентилиционно-перфузионного дисбаланса как одного из ведущих факторов патогенеза дыхательной недостаточности при ХОБЛ.

По результатам исследований [5, 6], указывающих на роль адипокинов в развитии сосудистой дисфункции, установлено наличие взаимосвязей между содержанием лептина, адипонектина и ЭТ-1 у пациентов с ХОБЛ.

Выявлена отрицательная обратная связь между содержанием лептина и ЭТ-1 ($r = -0,46$; $p < 0,05$) и прямая связь между адипонектином и ЭТ-1 ($r = 0,51$; $p < 0,05$) в сыворотке крови. Указанные взаимосвязи установлены только в группе больных ХОБЛ с ОП.

Не обнаружено какой-либо достоверной корреляции между исследуемыми адипокинами и ЭТ-1 у пациентов без ОП.

Итак, результаты исследования свидетельствуют об участии адипокинов и ЭТ-1 в развитии стойких проявлений бронхиальной обструкции, патогенезе дыхательной недостаточности и потере плотности костной массы при ХОБЛ. При этом лептин и ЭТ-1 действуют разнонаправлено, адипонектин и ЭТ-1 – сопряженно.

По данным литературы, ОП и вертеброгенные переломы при ХОБЛ наблюдаются в 9–69 % [7] и в 24–63 % случаев [8] соответственно. При этом более выраженное снижение МПКТ наблюдалось при тяжелой и крайне тяжелой стадиях заболевания [2, 9]. Так, R. Watanabe *u et al.* показано превалирование атравматических переломов позвоночника у мужчин-японцев с ХОБЛ [9]. Однако опубликованы и противоположные результаты, демонстрирующие отсутствие какой-либо связи между стадией ХОБЛ и костными потерями [10, 11]. В данном

исследовании у 34 % пациентов с ХОБЛ установлен остеопенический синдром, из них у 43 % денситометрические показатели были снижены до уровня ОП; при этом наибольший процент лиц с ОП приходился на III и IV стадии ХОБЛ.

В многочисленных работах продемонстрировано, что нарушение адипокиновой регуляции сопровождается не только метаболическую и сердечно-сосудистую [12], но и легочную патологии. 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 подкожно-жировой клетчатки у пациентов с легочной патологией [2, 6, 13–15].

В большинстве исследований выявлено снижение сывороточной концентрации лептина и повышение адипонектина при ХОБЛ по сравнению со здоровыми, а также их достоверные корреляции с ИМТ [2, 3, 15]. Так, *M.Suzuki et al.* отмечено, что уровень адипонектина и соотношение показателей лептин / адипонектин у пациентов с ХОБЛ значительно зависит от годового снижения ОФВ₁ даже после поправки на возраст, пол и ИМТ [16]. Однако результаты в отношении содержания лептина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ остаются противоречивыми [3]. В ряде работ указано на повышение содержания лептина у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [17]. В противоположность этим данным, *M.K.Breyer et al.* не получено каких-либо изменений в показателях лептина у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми [18]. В данном исследовании в общей группе ХОБЛ наблюдается достоверное снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина в сыворотке с наиболее выраженными изменениями при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), а также достоверная позитивная корреляция между содержанием лептина и ОФВ₁. Интересно отметить, что только при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) выявлена достоверная связь лептина с показателями DL_{CO} ($r = 0,78; p < 0,001$). Таким образом, снижение концентрации лептина в сыворотке крови у больных ХОБЛ позволяет не только обсуждать вклад данных адипокинов в формирование вентиляционных и перфузионных нарушений, но и прогнозировать снижение показателей спирометрии и DL_{CO}.

В ряде исследований обсуждается роль адипокинового звена в поддержании гомеостаза костной ткани. Так, *J.Mohiti-Ardekani et al.* не обнаружено различия между уровнями лептина в зависимости от костного статуса у женщин в постменопаузе без диабета [19]. Однако в других исследованиях установлены позитивные корреляции между содержанием лептина и показателями МПКТ в различных отделах скелета у женщин в постменопаузе, а у мужчин — только в шейке бедра [13].

Напротив, показатели уровня адипонектина в большинстве исследований достоверно различались между группами с ОП и без такового и негативно коррелировали с МПКТ [2, 19].

В данном исследовании у пациентов с ХОБЛ и ОП выявлено снижение содержания сывороточного лептина и повышение содержания адипонектина, что согласуется с данными [13, 16, 19]. Необходимо отметить, что и в том, и в другом случае достоверные различия в показателях адипокинов по сравнению с контролем получены только при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) и наличии ОП. Кроме того, между показателями МПКТ у пациентов с ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) установлена прямая связь с ИМТ и содержанием лептина в сыворотке крови, и обратная — с сывороточной концентрацией адипонектина.

Таким образом, при снижении уровня лептина и повышении — адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ с достаточной степенью вероятности можно прогнозировать снижение показателя ИМТ и потерю плотности костной массы в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника.

Механизмы, посредством которых адипокины влияют на плотность костной массы, до конца не изучены. Существует мнение [5, 12], что их участие реализуется через регуляцию сосудистой функции и ремоделирование, причем на уровне адвентициальных клеток. Количество исследований, направленных на изучение роли сосудистого компонента в формировании остеопенического синдрома у больных ХОБЛ, ограничено.

В основном вклад васкулярной дисфункции в формирование остеопенического синдрома изучен в ряде экспериментальных и клинических исследований на примере взаимосвязи жесткости артерий с МПКТ [4, 6], где продемонстрирована роль эндотелия в поддержании гомеостаза костной ткани. В частности показано, что подавление продукции оксида азота (NO), а также NO-синтазы у крыс ассоциировалось с заметной костной потерей [6]. В клинических исследованиях показано, что у женщин-японок в постменопаузе с ОП жесткость плечевой артерии была выше по сравнению с группой с нормальной плотностью кости [4]. Следовательно, утрата вазодилатационной функции эндотелия может служить фактором как сосудистого, так и костного ремоделирования. В то же время роль вазоконстрикторного резерва в изменении МПКТ изучена мало. Выявлено отчетливое нарастание уровня ЭТ-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ, приобретающее достоверность при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD). При этом отмечена прямая зависимость между содержанием ЭТ-1 и рСО₂, и обратная — с рО₂, наблюдаемая при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), что еще раз подтверждает участие вазоконстрикторов в формировании перфузионно-вентиляционного дисбаланса у пациентов ХОБЛ с выраженной дыхательной недостаточностью.

Известно, что регуляция сосудистого тонуса обеспечивается не только ресурсами эндотелия, но и клетками адвентициального слоя [12], одним из новых механизмов которого, возможно, являются адипокины.

В ряде исследований, посвященных васкулярным эффектам адипокинов, отмечена активизация

адипонектинового звена в ответ на повреждение тканей и энергетический дефицит [12, 20]. Доказаны также вазорегуляторные и противовоспалительные эффекты адипонектина, его способность стимулировать ангиогенез в условиях тканевой гипоксии [5].

В большинстве исследований отмечены разнонаправленные васкулярные эффекты лептина — обсуждаются как его вазорелаксирующий, так и вазоконстрикторные эффекты, не вызывает сомнений проатерогенное и стимулирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов. Однако реализация тех или иных функций лептина зависит от степени гиперлептинемии и имеет дозозависимый характер.

Выявлены изменения адипокинового статуса и содержания ЭТ-1 в сыворотке крови, наличие взаимных корреляционных связей, связей с МПКТ и функциональными показателями легких при наличии ОП у пациентов с ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), что подтверждает их совместный вклад не только в ремоделирование костной ткани, но и позволяет утверждать, что сосудистая дисфункция является одним из компонентов прогрессирования нарушения дыхательной функции легких.

Выдвинуто предположение о связи 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 дыхательной дисфункции и потери костной массы. В данном исследовании получены определенные доказательства связи между содержанием адипокинов и ЭТ-1, указывающие на разнонаправленное действие лептина и ЭТ-1 и сопряженное действие адипонектина и ЭТ-1.

Заключение

Отмечено, что в регуляцию костного метаболизма у пациентов с ХОБЛ вносят вклад повышенный уровень адипонектина и ЭТ-1 и снижение содержания лептина. Наиболее выраженный характер изменений и тесные корреляционные связи данных показателей с МПКТ отмечены у пациентов с ОП.

Конфликт интересов, связанных с данной рукописью, отсутствует. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-33-00009 «Разработка научно-технических основ формирования новых антикоррозионных биоактивных / биорезорбируемых остеогенерирующих покрытий на металлических имплантатах для медицины».

Conflict of interests disclosure. The authors do not have any conflict of interests related to this article. The study was granted by the Russian Scientific Foundation, the grant N 14-33-00009 'Development of scientific and technical basis for producing novel corrosion resistant bioactive bone-synthesizing coats for medical metal implants'.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (updated 2013). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Reports_2013_Feb20.pdf

2. 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. / Kochetkova E.A., Ugay L.G., Maistrovskaya Yu.V. et al. Novel pathogenic mechanisms of osteoporosis in patients with an advanced pulmonary disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 4: 72–75 (in Russian).
3. Uzum A.K., Aydin M.M., Tutuncu Y.I. et al. Serum ghrelin and adiponectin are increased but serum leptin level is unchanged in low weight chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25: 364–369.
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. Alangiakrishnan K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors in osteoporosis. *J. Gerontol. Med. Sci.* 2003; 58: 362–366.
6. 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.
7. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W. et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 209–218.
8. Lehouck A., Bonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism and osteoporosis. *Chest*. 2011; 139: 648–657.
9. Watanabe R., Tanaka T., Aita K. et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33 (4): 392–400.
10. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeek F.W. et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 561–568.
11. Dennison E.M., Dhanwal D.K., Shahech S.O. et al. Is lung function associated with bone mineral density? Results from the Hertfordshire Cohort Study. *Arch. Osteoporos.* 2013; 8: 115–127.
12. Julia C., Czernichow S., Charnaux N. et al. Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (2): 231–238.
13. 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. Pulm. Dis.* 2009; 4: 267–277.
14. 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.
15. 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.
16. Suzuki M., Makita H., Östling J. et al. Lower leptin / adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (10): 1511–1519.
17. Kumor-Kisulewska A., Kierszniewska-Stepien D., Pietras T. et al. Assessment of leptin and resistin levels in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123 (5): 215–220.
18. Breyer M.K., Rutten E.P.A., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991.
 19. 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.
 20. 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.

Поступила 21.10.15

УДК 616.24-036.12-092

Received October 21, 2015

UDC 616.24-036.12-092

Информация об авторах

Угай Людмила Григорьевна – к. м. н., доцент, очный докторант кафедры терапии ФД и УЗД ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: lg.ugay@gmail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ФД и УЗД ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Кочеткова Евгения Анатольевна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: zkochetkova@mail.ru

Майстровская Юлия Витальевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: maistr30175@mail.ru

Шмыков Андрей Валерьевич – хирург, зав. операционным блоком ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России; тел.: (4232) 31-59-26; e-mail: shmikov1974@mail.ru

Authors information

Ugay Lyudmila Grigor'evna, PhD, Associate Professor, Doctoral Candidate at Department of Therapy, Functional and Ultrasound Diagnosis, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: lg.ugay@gmail.ru

Nevzorova Vera Afanas'evna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Functional and Ultrasound Diagnosis, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Kochetkova Evgeniya Anatol'evna, MD, Professor, Chief Scientist at Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: zkochetkova@mail.ru

Maystrovskaya Yuliya Vital'evna, PhD, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: maistr30175@mail.ru

Shmykov Andrey Valer'evich, surgeon, Head of Surgery Unit, Federal State Far Eastern District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (4232) 31-59-26; e-mail: shmikov1974@mail.ru