

Роль маркеров ремоделирования сосудов в формировании остеопороза при идиопатической легочной артериальной гипертензии

В.А. НЕВЗОРОВА, Е.А. КОЧЕТКОВА, Л.Г. УГАЙ, Ю.В. МАЙСТРОВСКАЯ, Е.А. ХЛУДЕЕВА

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Резюме

Цель исследования — определить роль циркулирующих биомаркеров метаболизма коллагена, межклеточного вещества и ремоделирования сосудов в формировании остеопороза (ОП) при идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ).

Материалы и методы. Функционально-гемодинамические параметры, минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (LS) и шейке бедренной кости (FN), уровни металлопротеиназы-9 (ММР-9), ее тканевого ингибитора (ТМР-1) и комплекса ММР-9/ТМР-1, С-концевого телопептида коллагена I типа (СITP) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке определяли у 27 пациентов с ИЛАГ высокого риска и 30 здоровых добровольцев.

Результаты. ОП при ИЛАГ выявлен у 50% обследованных. Уровни CITP, ММР-9, ТМР-1 и ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с ИЛАГ высокого риска оказались выше, чем у здоровых добровольцев. Обнаружена прямая зависимость между МПКТ и тестом с 6-минутной ходьбой и обратная с общим легочным сосудистым сопротивлением (ОЛСС). Уровень ТМР-1 в сыворотке крови коррелировал с сердечным индексом и ОЛСС; концентрация ЭТ-1 прямо связана с показателями СДЛА, сердечного индекса и ОЛСС. Выявлены обратные связи между МПКТ и циркулирующими CITP, ММР-9, ТМР-1, комплекса ММР-9/ТМР-1 и ЭТ-1. При этом наблюдалась только тенденция к положительной корреляции между концентрацией CITP и уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови.

Заключение. Результаты исследования подтверждают ведущую роль дисрегуляции эндотелиновой системы в развитии стойких гемодинамических нарушений при ИЛАГ высокого риска и свидетельствуют об ее участии в развитии остеопенического синдрома. Повышенная секреция ЭТ-1 инициирует потерю костной ткани, возможно, через активацию распада соединительнотканного матрикса.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, остеопороз, эндотелин-1, металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы.

Role of vascular remodeling markers in the development of osteoporosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension

V.A. NEVZOROVA, E.A. KOCHETKOVA, L.G. UGAY, Yu.V. MAISTROVSKAYA, E.A. KHLUDEEVA

Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia

Aim. To define the role of circulating biomarkers for the metabolism of collagen and intercellular substance and vascular remodeling in the development of osteoporosis (OP) in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH).

Materials and methods. Functional hemodynamic parameters, bone mineral density (BMD) in the lumbar spine and femoral neck and the serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), MMP-9/TIMP-1 complex, C-terminal telopeptide of collagen type 1 (CITP), and endothelin-1 (ET-1) were determined in 27 high-risk IPAH patients and 30 healthy volunteers.

Results. OP in IPAH was detected in 50% of the examinees. The serum levels of CITP, MMP-9, TIMP-1, and ET-1 proved to be higher in the high-risk IPAH patients than in the healthy volunteers. There was a direct correlation between BMD and six-minute walk test and an inverse correlation with total pulmonary vascular resistance (TPVR). Serum TIMP-1 levels correlated with cardiac index and TPVR; ET-1 concentrations were directly related to pulmonary artery systolic pressure, cardiac index, and TPVR. Inverse relationships were found between BMD and circulating CITP, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, and ET-1. At the same time, there was only a tendency towards a positive correlation between serum CITP and ET-1 concentrations.

Conclusion. The results of the investigation confirm that endothelin system dysregulation plays a leading role in the development of persistent hemodynamic disorders in high-risk IPAH and suggest that it is involved in the development of osteopenic syndrome. Enhanced ET-1 secretion initiates bone loss possibly via activation of connective tissue matrix destruction.

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, osteoporosis, endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1.

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИМТ — индекс массы тела
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
МКВ — межклеточное вещество
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
ОЛСС — общее легочное сосудистое сопротивление
ОП — остеопороз
ОС — остеопенический синдром
СДЛА — среднее давление в легочной артерии
СИ — сердечный индекс

ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой
ФК — функциональный класс
ЭТ-1 — эндотелин-1
CITP — С-концевой телопептид коллагена I типа
FN — недоминантная шейка левой бедренной кости
LS — поясничный отдел позвоночника
ММР-9 — металлопротеиназа-9
ММРs — матриксные металлопротеиназы
SD — стандартное отклонение
ТМР — тканевый ингибитор металлопротеиназы

Остеопороз (ОП) относится к системным проявлениям хронической патологии легких и сердца [1]. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) активно обсуждается в современных проектах GOLD-2016 и GINA-2015 [2, 3], посвященных проблемам хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [4–7]. В связи с увеличением продолжительности жизни, а также вследствие расширения лечебных и диагностических возможностей растет внимание и к другим системным проявлениям заболеваний кардиореспираторной системы, в частности в популяции отмечается четкая тенденция к росту частоты регистрации случаев легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), в качестве как идиопатического поражения сосудов малого круга кровообращения, так и связанной с другими состояниями и заболеваниями. Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ), относящаяся по своему патогенезу к прекапиллярной легочной гипертензии, по распространенности от 2 (Российская Федерация) до 5,9 случая на 1 млн населения в странах Европы входит в группу редких заболеваний [8, 9]. Несмотря на появление в последние годы целой серии специфических для ЛАГ препаратов, способных в том числе отсрочить трансплантацию легких, обозначенный подход рассматривается как один из наиболее эффективных в увеличении продолжительности жизни пациентов с ИЛАГ. Сложность патогенеза ИЛАГ затрагивает в том числе раннюю потерю костной массы, что значительно затрудняет ведение пациентов в послеоперационном периоде, принимая во внимание использование препаратов, непосредственно влияющих на снижение МПКТ. Соответственно изучение аспектов патогенеза ОП при ИЛАГ относится к актуальной проблеме, требующей решения с различных сторон, в том числе исходя из требований современного этапа с выяснением роли молекулярных механизмов воспаления как одного из доказанных компонентов в потере МПКТ. В зоне дискуссии, в частности, находится роль системы цитокинов, факторов роста, транскрипционных факторов, регуляторных белков и ферментов. Несмотря на прогресс в изучении патофизиологических аспектов остеопенического синдрома (ОС) у больных с различной сердечно-легочной патологией, в литературе имеются только фрагментарные данные, свидетельствующие о состоянии метаболизма костной ткани у больных ИЛАГ [10, 11]. До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ИЛАГ. Современные теории патогенеза ИЛАГ фокусируются на повреждении эндотелия, приводящего к ремоделированию легочных сосудов, которое охватывает все слои сосудистой стенки и характеризуется пролиферативными и обструктивными изменениями с участием клеток нескольких типов, включая эндотелиальные, гладкие мышечные клетки и фибро-

бласты. Кроме того, в адвентиции повышается продукция межклеточного вещества (МКВ) [12]. Некоторые исследования продемонстрировали важную роль процессов деградации коллагена и ремоделированного МКВ не только в патофизиологии, но и в прогрессировании ИЛАГ [13]. В свою очередь показано, что нарушения синтеза протеинов костной ткани, включая коллаген и эластин, а также функции эндотелия одновременно приводят к структурным изменениям кости при различных заболеваниях [14–18]. В этой связи ремоделирование сосудов с устойчивыми изменениями МКВ может рассматриваться как один из патогенетических путей не только прогрессирования ИЛАГ, но и потери костной массы. Появляется все больше доказательств тесного взаимодействия между эндотелиальными клетками сосудов и костными клетками [14, 18, 19]. Однако нет опубликованных данных о наличии возможных взаимосвязей маркеров ремоделирования МКВ и сосудов с прогрессирующей потерей МПКТ при ИЛАГ.

Цель настоящего исследования: 1) оценить состояние костного статуса у пациентов с ИЛАГ высокого риска; 2) изучить содержание некоторых циркулирующих биомаркеров метаболизма коллагена, ремоделирования МКВ и сосудов в сыворотке крови и определить их роль в формировании ОС при данной патологии.

Материалы и методы

В исследование включили 27 пациентов с ИЛАГ высокого риска, находящихся на обследовании в отделениях пульмонологии университетской больницы г. Страсбург (Service de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница №1» (ГБУЗ ПККБ №1) Владивостока. Контрольную группу составили 30 практически здоровых некурящих добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Этическое одобрение проводимого исследования получено независимым этическим комитетом университетской больницы г. Страсбурга (Франция) и независимым междисциплинарным комитетом по этике ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие для участия в данном исследовании.

Критерии включения: наличие ИЛАГ II–IV функционального класса (ФК) согласно принятым критериям, а также получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: другие формы ЛАГ; сахарный диабет; онкологические заболевания; тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

Диагноз ИЛАГ устанавливали согласно рекомендациям диагностики и лечения ЛАГ Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015 г.) [9]. Для характеристики ФК использовали Рекомендации NYHA и ВОЗ (1998 г.). Для постановки диагноза ИЛАГ использовали методы неинвазивной и инвазивной диагностики. Неинвазивную оценку гемодинамики проводили при помощи доплероэхокардиографии (Echocardiography standard-m, 2D, color-Doppler). Катетеризацию правых отделов сердца выполняли для точной оценки центральной гемодинамики. Метод непосредственной регистрации кри-вых среднего давления в легочной артерии (СДЛА), давления в правом предсердии и правом желудочке, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) осуществлялся при помощи плаваю-

Сведения об авторах:

Невзорова Вера Афанасьевна — зав. каф. госпитальной терапии и инструментальной диагностики

Кочеткова Евгения Анатольевна — в.н.с. центральной научно-исследовательской лаб.

Майстровская Юлия Витальевна — доцент каф. факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней

Хлудеева Елена Альфредовна — ассистент каф. госпитальной терапии и инструментальной диагностики

Контактная информация:

Угай Людмила Григорьевна — доцент каф. факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: +7(914)703-3282; e-mail: lg.ugay@gmail.com

ших баллонных поливинилхлоридных катетеров Свана—Ганца («Edwards», США) на аппарате Philips Allure FD 10 с пакетным обеспечением Naemo Sphere. С помощью пакета программ автоматически вычисляли сердечный выброс по методу Фика, сердечный индекс (СИ) и ударный объем. Общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) рассчитывали по формулам: СДЛА/МОС и СДЛА/МОС·80 дин·с·см⁻⁵, где МОС — минутный объем сердца.

Всем пациентам проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и определением индекса одышки по Боргу. Спирография и бодиплетизмография с определением функциональных параметров легких и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) выполнялись на спирографе Master Screen PFT Jaeger GmbH (Вюрцбург, Германия). Газометрия артериальной крови проводилась с помощью аппарата ABL 725 radiometer (Дания).

МПКТ в поясничном отделе позвоночника (LS) и недоминантной шейке левой бедренной кости (FN) оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии (DEXA, Hologic, USA). Результаты исследования оценивали в стандартных отклонениях — SD (Т-критерий). Дефиниции ОС 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 — ОП. Норма соответствовала Т-критерию больше -1 SD.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)².

Уровень показателя метаболизма С-концевого телопептида коллагена I типа (СІТР) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA, СІТР EIA). Уровни маркеров МКВ — металлопротеиназы-9 (ММР-9), ее тканевого ингибитора (ТІМР-1) и комплекса ММР-9/ТІМР-1 в сыворотке крови определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов («R&D Diagnostics Inc.», США). Концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1) исследовали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью стандартного коммерческого набора (ELISA, «Quantikine, R&D Systems, Inc.»).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10. Применяли метод вариационной статистики с вычислением средних величин (*M*), ошибки средней величины (*m*). Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод

корреляционного анализа, при котором прямую или обратную связь оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона. Статистически достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинические и биохимические параметры пациентов с ИЛАГ и группы контроля представлены в **таблице**. Возраст и ИМТ не различались между группами. МПКТ была достоверно ниже как в FN, так и в LS (**см. таблицу**). ОП диагностирован у 15 (36%) пациентов в FN и у 14 (52%) в LS. Остеопения выявлена у 9 (33%) больных в FN и у 10 (37%) в LS. В контрольной группе у 4 (13%) добровольцев зарегистрирована остеопения, у остальных МПКТ находилась в пределах нормы. Уровни СІТР, ММР-9, ТІМР-1 и ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с ИЛАГ высокого риска были выше, чем у здоровых добровольцев. Отмечена тенденция к повышению содержания комплекса ММР-9/ТІМР-1 в сыворотке крови (**см. таблицу**).

Не найдено корреляций между возрастом, полом и МПКТ в исследуемых зонах в группе с ИЛАГ. Корреляционный анализ между функционально-гемодинамическими параметрами и показателями плотности кости показал наличие взаимосвязи и ТШХ с МПКТ в FN ($r=0,605$; $p=0,0008$) и LS ($r=0,417$; $p=0,030$). Среди гемодинамических показателей только ОЛСС ассоциировано с МПКТ как в FN ($r=-0,522$; $p=0,005$), так и LS ($r=-0,494$; $p=0,008$). Мы не обнаружили ассоциации между концентрацией СІТР, ММР-9 и комплекса ММР-9/ТІМР-1 в сыворотке крови и гемодинамическими параметрами. Уровень ТІМР-1 в сыворотке крови коррелировал с СИ ($r=-0,422$; $p=0,028$) и ОЛСС ($r=0,385$; $p=0,047$).

Корреляционный анализ выявил обратные связи между МПКТ и циркулирующими ММР-9, ТІМР-1 и комплекса ММР-9/ТІМР-1. Обратная корреляция между концентрацией циркулирующим СІТР и МПКТ выявлена только в FN ($r=0,684$; $p=0,0001$). Состояние вазоконстрикторного резерва у пациентов с ИЛАГ, оцененное по

Характеристика пациентов с ИЛАГ высокого риска и здоровых добровольцев

Параметр	Контроль (n=30)	ИЛАГ (n=27)	p
Возраст, годы	35,6±4,6	35,1±5,0	0,686
Пол м/ж, абс. (%)	12 (40)/18 (60)	10 (37)/17 (63)	
ИМТ, кг/м ²	25,4±1,6	24,9±1,7	0,179
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	
СИ, 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 (ВОЗ) III/IV, абс. (%)	—	13 (48)/14 (52)	
FN T-score, SD	1,32±1,16	-2,46±1,17	<0,0001
LS T-score, SD	1,16±1,01	-2,31±1,15	<0,0001
ММР-9, нг/мл	169,97±40,22	571,41±42,97	<0,0001
ТІМР-1, нг/мл	107,62±19,68	196,96±22,03	<0,0001
ММР-9/ТІМР-1, нг/мл	8,73±0,99	9,41±1,52	0,054
СІТР, нг/мл	1,71±0,58	5,37±0,67	<0,0001
ЭТ-1, пг/мл	0,75±0,17	3,76±0,85	<0,0001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

содержанию ЭТ-1 в сыворотке крови, характеризовалось значительным повышением относительно группы контроля (см. таблицу). Концентрация ЭТ-1 связана с СДЛА ($r=0,462$; $p=0,015$), СИ ($r=-0,552$; $p=0,003$) и ОЛСС ($r=0,856$; $p<0,0001$). Установлена обратная корреляция между содержанием ЭТ-1 и МПКТ в FN ($r=-0,485$; $p=0,010$). Таким образом, совершенно ожидаемое повышение вазоконстрикторного резерва у пациентов с ИЛАГ оказалось связанным с ухудшением параметров внутрисердечной гемодинамики и сопряжено со снижением МПКТ.

Корреляционный анализ показал наличие прямой связи между повышенными уровнями MMP-9, TIMP-1 и C1PTP в сыворотке крови. При этом наблюдалась только тенденция к положительной корреляции между концентрацией C1PTP и уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови ($r=0,373$; $p=0,056$).

Итак, результаты нашего исследования еще раз подтверждают ведущую роль дисрегуляции эндотелиновой системы в развитии стойких гемодинамических нарушений при ИЛАГ высокого риска и свидетельствуют об ее участии в развитии ОС. При этом повышенная секреция ЭТ-1 инициирует потерю костной ткани, возможно, через активацию распада соединительнотканного матрикса (базальная мембрана сосудов), о чем свидетельствуют изученные нами маркеры, в частности C1PTP, MMP-9 и TIMP-1.

Обсуждение

Существуют убедительные данные, что прогрессирование тяжелых сердечно-легочных заболеваний сопровождается изменением метаболизма костной ткани. Ввиду того что ИЛАГ соответствует критериям редких заболеваний, исследования, направленные на изучение состояния костного статуса при данной патологии, единичны. Согласно данным O. Tschopp и соавт. [10], почти у 60% пациентов с ИЛАГ, ожидающих пересадку легких, имелся ОС. Аналогичные результаты представлены N. Malik и соавт. [11]. В нашем исследовании у более 50% обследованных пациентов с ИЛАГ МПКТ соответствовала ОП.

Костный гомеостаз регулируется сложным комплексом внешних определяющих, гормональных, молекулярных и генетических факторов, которые тесно связаны между собой.

Одним из механизмов формирования ОС считается снижение уровня физической активности. ТШХ, широко используемый в диагностике ИЛАГ, а также для оценки эффективности терапии и прогноза выживаемости, определяет также толерантность к физическим нагрузкам. В нашем исследовании показана ассоциация между тестом ТШХ и снижением МПКТ в FN у больных ИЛАГ. Аналогичные результаты продемонстрированы ранее [10, 11]. Среди гемодинамических параметров только ОЛСС обратно коррелировал с МПКТ в FN. Вероятно, толерантность к физическим нагрузкам является более стабильным, чем гемодинамические нарушения, индикаторами снижения МПКТ при ИЛАГ.

В настоящее время активно обсуждается роль дисфункции эндотелия в процессах остеогенеза. Развитие ИЛАГ, относящейся по патогенезу к группе прекапиллярной ЛАГ, напрямую сопряжено с развитием структурных изменений сосудистого русла. В свою очередь при по-

вреждении эндотелиального слоя выделяются факторы роста, индуцирующие миграцию к интиму и пролиферацию сосудистых гладких мышечных клеток, отличающихся своей способностью активно синтезировать коллаген, преимущественно I и III типов. В эксперименте установлена выраженная экспрессия мРНК белков цепи $\alpha 1$ коллагена I и IV типов в интерстициальной ткани легких и адвентиции мелких кровеносных сосудов у крыс с моделированной легочной гипертензией [20]. В свою очередь избыточное поступление продуктов распада коллагена в кровь может вызывать периферические гемоваскулярные нарушения с высвобождением системных медиаторов, включая матриксные металлопротеиназы (MMPs), тканевые и сосудистые факторы роста. Z. Safdar и соавт. [13] продемонстрировали, что повышение уровня циркулирующих пропептидов коллагена I и III типов тесно связано с тяжестью и худшим прогнозом ИЛАГ. Ускорение ремоделирования с усилением резорбции кости сопряжено с деградацией коллагенового матрикса и гиперпродукцией коллагена, преимущественно I типа. Согласно результатам нашего исследования повышенный уровень C1PTP в сыворотке крови сопровождался снижением МПКТ в FN. Вероятно, избыток поступления фрагментов коллагена I типа в кровь при ИЛАГ дополнительно можно объяснить и усиленным распадом коллагенового матрикса кости в результате высокой резорбции костной ткани.

Важным аспектом в патофизиологии ИЛАГ считается дисфункция МКВ. Протеолитическими ферментами МКВ являются MMPs, которые не только участвуют в разрушении коллагена, но и выполняют важные функции в формировании и обмене параваскулярного МКВ, миграции клеток и регулировании роста [21–24]. Показана способность MMPs и их тканевых ингибиторов регулировать осаждение белков МКВ на ригидных сосудах, что углубляет процессы ремоделирования сосудов [25]. Кроме того, циркуляция различных MMPs в крови может отражать состояние белкового обмена в костной ткани. Точная роль MMP-9 в костном гомеостазе неизвестна. Однако установлено, что ее отсутствие у инактивированных MMP-9 мышей приводит к нарушению роста костей у экспериментальных животных [26]. В свою очередь MMP-9 не только секретируется остеокластами и их предшественниками, но и способствует дифференцировке и активации остеокластов, что приводит к усилению резорбции кости [27]. Нарушение равновесия между активностью MMP-9 и ее тканевого ингибитора может оказывать глубокое воздействие на состав параваскулярного МКВ и влиять на различные функции сосудистых и костных клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [28]. В нашем исследовании пациенты с ИЛАГ высокого риска имели достоверно повышенный уровень MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых, что согласуется с другими исследованиями [22, 29]. При этом выявлена связь между гиперпродукцией MMP-9, TIMP-1, маркера деградации коллагена, и снижением МПКТ. Кроме того, выявлена связь между гиперпродукцией MMP-9, TIMP-1 и повышенным уровнем циркулирующего маркера деградации коллагена C1PTP, и снижением МПКТ.

ЭТ-1 активно участвует в ремоделировании сосудов при ЛАГ [30]. Более того, в экспериментальных и клини-

ческих работах обсуждается вклад дисфункции сосудов в формирование ОС. На примере взаимосвязи жесткости артерий и МПКТ продемонстрирована роль эндотелия в поддержании гомеостаза костной ткани [15—18, 31, 32]. В группе пациентов с ИЛАГ, ожидающих пересадку легких, показатели ригидности легочных сосудов коррелировали с МПКТ [11]. Следовательно, утрата вазодилатационной функции эндотелия может служить фактором ремоделирования как сосудов, так и кости. В то же время роль вазоконстрикторного резерва в изменении МПКТ при ИЛАГ недостаточно изучена. В нашем исследовании выявлено отчетливое увеличение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с ИЛАГ высокого риска и ОП, а также наблюдалась тенденция к положительной корреляции между уровнями С1ПР и ЭТ-1 в сыворотке крови.

Таким образом, пациенты с ИЛАГ имеют высокий риск развития ОП. Установленные в нашем исследовании корреляции между функциональными и гемодинамическими параметрами и МПКТ позволяют рассматривать ОЛСС и результаты ТШХ в качестве возможных прогностических факторов развития ОП, инициированного ИЛАГ. Однако формирование ОС при ИЛАГ высокого риска является результатом сложного каскада реакций, в которых следует учитывать роль эндотелиальных и гладкомышечных клеток, принимающих активное участие в генезе фиброза сосудистой стенки и нарушениях микроциркуляции. Так, гиперпродукция ЭТ-1 и дисбаланс маркеров паравазального МКВ в сочетании с избытком кол-

лагена вносят совокупный вклад в генерализованные процессы патологического ремоделирования сосудов и кости при ИЛАГ.

Малая выборка пациентов, включенных в наше исследование, обоснована низкой распространенностью ИЛАГ. Соответственно, с одной стороны, выдвинутые нами предположения 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 ОС при ИЛАГ.

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 РФФИ №14-33-00009 «Разработка научно-технических основ формирования новых антикоррозионных биоактивных/биорезорбируемых остеогенерирующих покрытий на металлических имплантатах для медицины».

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Wang TK, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients — a longitudinal study. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2357-2365. doi:10.1016/j.transproceed.2012.09.117
- 2016 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (updated 2016). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/Updated_GOLD_2016.pdf
- 2015 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Bon JM, Zhang Y, Duncan SR, Pilewski JM, Zaldonis D, Zeevi A, McCurry KR, Greenspan SL, Sciruba FC. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. *COPD.* 2010;7:186-191. doi:10.3109/15412555.2010.482114
- Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int.* 2007;18(9):1197-1202.
- Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CA, Boguszewski CL, Borba VZ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1881-1887. doi:10.1007/s00198-009-0890-5
- Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest.* 2002;122:1949-1955.
- Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан. *Системные гипертензии.* 2008;4:25-36. [http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG4\(2008\).pdf](http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG4(2008).pdf)
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I 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. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- Tschopp O, Schmid C, Speich R, Seifert B, Russi EW, Boehler A. Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1002-1008.
- Malik N, McCarthy K, Minai OA. Prevalence and significance of decreased bone density in pulmonary arterial hypertension. *South Med J.* 2012;105(7):344-349. doi:10.1097/SMJ.0b013e31825b8117
- Peled N, Shitrit D, Fox BD, Shlomi D, Amital A, Bendayan D, Kramer MR. Peripheral arterial stiffness and endothelial dysfunction in idiopathic and scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 2009;36(5):970-975. doi:10.3899/jrheum.081088
- Safdar Z, Tamez E, Frost A, Guffey D, Minard CG, Entman ML. Collagen Metabolism Biomarkers and Health Related Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Cardiovasc Res.* 2015;4(2). doi:10.4172/2324-8602.1000198

14. Alangiakrishman K, Juby A, Hanley D, Tymchak W, Sclater A. Role of vascular factors in osteoporosis. *J Gerontol: Med Sci.* 2003;58(4):362-366.
15. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Circulation J.* 2007;71(10):1555-1559.
doi:10.1253/circj.71.1555
16. Prasad M, Reriani M, Khosla S, Gössl M, Lennon R, Gulati R, Prasad A, Lerman LO, Lerman A. 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
17. Delgado-Frías E, López-Mejías R, Genre F, Ubilla B, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, de Vera-González AM, González-Rivero AF, Díaz-González F, González-Gay MA, Ferraz-Amaro I. 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.
18. Madonna R, Novo G, Balistreri CR. 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
19. Clarkin CE, Gerstenfeld LC. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? *Cell Biochem Funct.* 2013;31(1):1-11.
doi:10.1002/cbf.2911
20. Wang XM, Shi K, Li JJ, Chen TT, Guo YH, Liu YL, Yang YF, Yang S. Effects of angiotensin II intervention on MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and collagen expression in rats with pulmonary hypertension. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):1707-1717.
doi:10.4238/2015.March.6.17
21. Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, Selman M. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016;17(1):23.
doi:10.1186/s12931-016-0343-6
22. Schumann C, Lepper PM, Frank H, Schneiderbauer R, Wibmer T, Kropf C, Stoiber KM, Rüdiger S, Kruska L, Krahn T, Kramer F. Circulating biomarkers of tissue remodelling in pulmonary hypertension. *Biomarkers.* 2010;15(6):523-532.
doi:10.3109/1354750X.2010.492431
23. Jiang L, Zhou T, Liu H. Combined effects of the ATP-sensitive potassium channel opener pinacidil and simvastatin on pulmonary vascular remodeling in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Pharmazie.* 2012;67(6):547-552.
24. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А., Панченко Е.А., Вахрушева С.Е., Тилик В.В. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2011;2:9-13. Доступно по: http://www.tmj-vgmu.ru/files/old/PMJ_2009-2011/1509.pdf
25. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol.* 2000;2(10):737-744.
26. Anderson TL, del Carem Ovejero M, Kirkegaard T et al. A scrutiny of matrix metalloproteinases in osteoclasts: evidence for heterogeneity and for the presence of MMPs synthesized by other cells. *Bone.* 2004;35:1107-1119.
27. Li Y, Zhang Zh, Xu Yo et al. TNF- α Up-regulates Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Activity in Alveolar Macrophages from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Huazhong University of Science and Technology* 2006;26(6):647-650.
doi:10.1007/s 11596-006-0604-6
28. Song H, Cheng Y, Bi G, Zhu Y, Jun W, Ma W, Wu H. Release of Matrix Metalloproteinases-2 and 9 by S-Nitrosylated Caveolin-1 Contributes to Degradation of Extracellular Matrix in tPA-Treated Hypoxic Endothelial Cells. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149269.
doi:10.1371/journal.pone.0149269
29. Safdar Z, Tamez E, Chan W, Arya B, Ge Y, Deswal A, Bozkurt B, Frost A, Entman M. Circulating collagen biomarkers as indicators of disease severity in pulmonary arterial hypertension. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):412-421.
doi:10.1016/j.jchf.2014.03.013
30. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Demarco T, Frost AE, Torbicki A, Langleben D, Pulido T, Correa-Jaque P, Passineau MJ, Wiener HW, Tamari M, Hirota T, Kubo M, Tiwari HK. 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
31. Serizawa K, Yogo K, Tashiro Y, Takeda S, Kawasaki R, Aizawa K, Endo K. Eldecalcitol prevents endothelial dysfunction in postmenopausal osteoporosis model rats. *J Endocrinol.* 2016;228(2):75-84.
doi:10.1530/JOE-15-0332
32. Mestek ML, Weil BR, Greiner JJ, Westby CM, DeSouza CA, Stauffer BL. Osteopenia and endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in postmenopausal women. *Bone.* 2010;47(3):542-545.
doi:10.1016/j.bone.2010.05.041

Поступила 24.05.2016