

УДК 616.24-007.271-036.12-072.7-079.44

О.М. Радченко, Л.І. Пилипів

ЛЕПТИН КРОВІ ТА ФУНКЦІЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Визначено рівень лептину у 26 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та встановлено, що у 70 % осіб його рівень перевищує норму. У хворих з нормальною масою тіла рівень лептину був істотно нижчим, ніж у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням. Із збільшенням рівня лептину прогресивно зменшувалися всі параметри функції зовнішнього дихання, вищий його рівень асоціювався із зни-

женням форсованої життєвої ємності легень та пікової об'ємної швидкості видиху. У пацієнтів з гіперлептинемією істотно зниженими були об'єм форсованого видиху за 1 секунду та життєва ємність легень, що може засвідчувати про більш виражені обструктивні та рестриктивні зміни.

Ключові слова: лептин, функція зовнішнього дихання, хронічне обструктивне захворювання легень.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) відноситься до актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що визначає необхідність пошуку нових шляхів усунення факторів ризику, вчасної та якісної діагностики, ефективного лікування [5]. Тяжкість перебігу ХОЗЛ та його прогноз часто визначаються коморбідністю, зокрема ожирінням, частота якого в пацієнтів із ХОЗЛ досягає 54 % і значно перевищує поширеність у популяції [7]. До ключових ланок, що пов'язують ХОЗЛ та ожиріння, відносяться системне запалення та порушення антиоксидантних механізмів. Значна васкуляризація легень, наявність рецепторів до лептину в альвеолярних та бронхіальних епітеліальних клітинах, клітинах гладеньких м'язів та підслизової оболонки бронхів, а також підвищення рівнів лептину не лише в сироватці крові, а і в мокротинні хворих із тяжким загостренням ХОЗЛ, дозволяють припустити патогенетичну участь лептину у прогресуванні хвороби [9, 10]. Лептин також активує виробництво муцину епітеліальними клітинами дихальних шляхів, що призводить до гіперсекреції слизу [8], стимулює синтез прозапальних медіаторів, зокрема інтерлейкіну-6, який сприяє збільшенню товщини стінки, субепітеліальному фіброзу, гіпертрофії та проліферації гладеньких м'язів бронхів [6]. Лептин гальмує апоптоз Т-лімфоцитів у підслизовій основі бронхів на тлі посилення запальної реакції, що сприяє хронізації бронхіального запалення через збільшення виживання запальних клітин, інфільтрація якими корелює з обмеженням швидкості повітряного потоку [1]. Підтримка лептином запального процесу пов'язана і з активацією нейтрофілів, макрофагів і вивільненням ними вільних радикалів, стимуляцією синтезу лейкотриєнів та простагландинів [2]. Підвищення рівня лептину розглядають як біомаркер розвитку емфізематозного фенотипу ХОЗЛ [4] та легеневої рестрикції у дітей чи підлітків з ожирінням [11]. У хворих на бронхіальну астму підвищення рівня лептину асоціювалось із зниженням життєвої ємності легень (ЖЄЛ), її форсованого значення (ФЖЄЛ), пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ) [3], проте дані

щодо ХОЗЛ є недостатніми, що і зумовило актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження. Оцінити рівень лептину у хворих на ХОЗЛ та проаналізувати зміни показників функції зовнішнього дихання залежно від нього.

Матеріал і методи. Обстежено 26 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (13 жінок та 13 чоловіків, медіана віку 58 років) згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013. Контрольну групу склали 20 осіб без ХОЗЛ, репрезентативних за статтю, віком та масою тіла. Рівень лептину сироватки крові визначали методом твердофазового ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу з використанням реактиву «DRG Лептин ELISA» (Німеччина); норма 2,05-5,63 нг/мл для чоловіків та 3,63-11,09 нг/мл для жінок. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле, масу тіла вважали нормальною при ІМТ 18-24,9 кг/м², надмірною – 25-29,9 кг/м², ожиріння діагностували при ІМТ >30 кг/м². Результати опрацьовані методами варіаційної статистики, подані як медіана [нижній; верхній кuartиль], кореляції оцінені за Кендаллом (τ).

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст лептину крові у хворих на ХОЗЛ становив 12,0[1,4;20,6] нг/мл, що істотно вище, ніж у групі контролю (6,9[1,9;9,3] нг/мл; $p < 0,01$). Рівень лептину залежав від маси тіла. Так, серед хворих на ХОЗЛ з нормальною масою тіла ($n=10$) рівень лептину становив 1,5[0,9;8,6] нг/мл, що істотно нижче, ніж в осіб з надмірною масою ($n=6$; 24,7 [14,0;40,0]; $p=0,007$) та ожирінням ($n=10$; 25,9 [10,8;45,9]; $p=0,0007$). Рівень лептину крові очікувано прямо корелював з ІМТ ($\tau=0,5$; $p=0,0006$), причому найбільш вираженою така кореляція була в чоловіків ($\tau=0,6$; $p=0,005$). Частота гіперлептинемії була істотно більшою серед пацієнтів із ожирінням, ніж в осіб з нормальною масою тіла (90,0±9,5 % проти 30,0±14,5 %; $p < 0,01$). Важливо, що проведений кореляційний аналіз показав, що рівень лептину асоціювався як з об'ємними, так і швидкісними параметрами: ФЖЄЛ ($\tau=0,4$, $p=0,007$), ЖЄЛ ($\tau=-0,3$, $p=0,02$), ПОШ ($\tau=-0,3$, $p=0,04$), а рівень лептину усіх пацієнтів прямо

Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з нормальним (I) та підвищеним (II) рівнями лептину

Показники ФЗД	I група	II група	p
ФЖЄЛ, %	75,4[72,2;90,0]	62,3[45,4;75,8]	0,07
ЖЄЛ, %	85,3[73,3;89,4]	63,2[45,6;77,0]	0,008
ОФВ ₁ , %	64,4[60,3;92,9]	48,0[33,6;73,4]	0,04
Індекс Генслера	70,2[60,3;94,1]	74,0[54,1;84,6]	>0,05
Індекс Тіффно	66,7[59,5;70,7]	61,5[50,8;82,0]	>0,05
СОШ ₂₅₋₇₅ , %	62,2[30,1;76,2]	33,9[22,3;60,2]	>0,05
ПОШ, %	63,4[48,6;85,8]	48,7[36,2;56,3]	0,06
МОШ ₂₅ , %	43,3[30,0;56,2]	38,8[23,9;53,1]	>0,05
МОШ ₅₀ , %	58,8[30,3;80,8]	29,8[21,0;56,3]	>0,05
МОШ ₇₅ , %	82,4[46,0;107,1]	48,0[31,0;70,8]	0,051

Примітка. СОШ₂₅₋₇₅ – середня об'ємна швидкість форсованого видиху за період 25-75 % ФЖЄЛ, МОШ₂₅₋₇₅ – максимальна об'ємна швидкість руху повітря на рівні 25, 50, 75 % ФЖЄЛ

корелював із ступенем тяжкості бронхіальної обструкції [$\tau=0,3$; $p=0,01$].

За вмістом лептину ми розподілили пацієнтів на дві групи: нормальний рівень лептину спостерігали у 30,0 \pm 9,1 % хворих на ХОЗЛ (I група), а підвищений – у 70,0 \pm 9,0 % ($p<0,01$; II група). Групи не відрізнялись істотно за віком ($p>0,05$), проте різниця була за ІМТ (23,0[20,7;23,8] кг/м² проти 30,5[27,0;35,1] кг/м²; $p=0,0005$). Важливо, що вміст лептину крові чітко асоціювався з функцією зовнішнього дихання. Аналіз відносних показників ФЗД показав, що зі збільшенням рівня лептину сироватки крові прогресивно зменшувались усі параметри з максимальним вираженням в основних скринінгових показниках — об'ємі форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) та ЖЄЛ (див. табл.), що може свідчити про більш виражені обструктивні та рестриктивні зміни за умов гіперлептинемії. Привертає увагу також чітко виражена тенденція до зменшення значень ФЖЄЛ, ПОШ та МОШ₇₅ в II групі (різниця на рівні істотності).

Також встановлено, що тяжкий ступінь обструктивних змін (ОФВ₁<49 %) траплявся істотно частіше серед пацієнтів з гіперлептинемією (52,9 \pm 12,1 % проти 11,1 \pm 10,5 %; $p<0,05$). Важливо, що тяжкий ступінь рестриктивних змін (ЖЄЛ<50 %) та дуже тяжкий ступінь обструктивних змін (ОФВ₁<30 %) діагностували виключно у пацієнтів із гіперлептинемією (23,5 %; $p<0,05$; 11,8 %; $p>0,05$).

Варто зазначити, що в пацієнтів із нормальним рівнем лептину показники ФЗД засвідчували про помірну бронхіальну обструкцію, тоді як у пацієнтів із гіперлептинемією ЖЄЛ, СОШ₂₅₋₇₅ та МОШ₇₅ були суттєво зниженими, що в сукупності з іншими показниками ФЗД може вказувати на змішаний генералізований обструктивний характер порушення вентиляційної функції легень із вираженою рестрикцією. Істотне зниження ЖЄЛ, яке ми спостерігали в пацієнтів II групи, може бути пояснено абсолютним зменшенням кількості функціонуючої легеневої тканини, втратою легень еластичних властивостей (емфізема). У

деяких випадках помірне зниження ЖЄЛ за умов бронхіальної обструкції може бути зумовлено зменшенням резервного об'єму видиху. Однак виявлення рестриктивних порушень передбачає визначення загальної ємності легень, що вимагає проведення додаткового обстеження. Те, що МОШ₇₅ була нижче норми лише у пацієнтів з гіперлептинемією, може вказувати на обструкцію у них бронхів малого калібру, що, з іншого боку, може бути зумовлено емфізематозними змінами в легенях, які викликають зниження еластичної ретракції легень.

На нашу думку, патогенетична роль лептину в перебігу ХОЗЛ не обмежується його прозапальним впливом, а пов'язана з прогресуючими функціональними порушеннями вентиляційної функції легень. Результати нашого дослідження вказують на негативний вплив гіперлептинемії на перебіг бронхобструктивного синдрому в пацієнтів із ХОЗЛ. Експресія лептину клітинами альвеолярної стінки легень і участь його в розвитку емфіземи при ХОЗЛ [9] пояснює виявлене нами зниження ЖЄЛ у пацієнтів із гіперлептинемією.

Висновки

1. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень рівень лептину істотно перевищував вміст у здорових осіб ($p<0,01$).
2. Виявлено достовірне підвищення рівня лептину крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з надмірною масою тіла та ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла ($p<0,01$) в обох випадках.
3. У хворих з гіперлептинемією встановлено зниження усіх показників функції зовнішнього дихання, істотно – об'єму форсованого видиху за 1 секунду та життєвої ємності легень.
4. Тяжкий ступінь обструктивних та рестриктивних змін траплявся істотно частіше в пацієнтів із гіперлептинемією, його рівень, що асоційований із ступенем бронхіальної обструкції, може бути маркером тяжких порушень функції зовнішнього дихання.

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу видозміни маси тіла на функцію зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Література

1. Бичкова С. А. Цитокінсинтезуюча функція імункомпетентних клітин периферичної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом / С.А. Бичкова // Імунол. та алергол.: наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 47-51.
2. Приступа Л.Н. Исследование провоспалительного действия лептина при ассоциации бронхиальной астмы и висцерального ожирения / Л.Н. Приступа, А.А. Фадеева // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 112-117.
3. Радченко О.М. Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму / О.М. Радченко, О.Р. Слаба // Львів. клін. вісник. – 2013. – № 1. – С. 20-22.
4. Association of plasma adipokines with chronic obstructive pulmonary disease severity and progression / Y.M. Oh, B.H. Jeong, S.Y. Woo [et al.] // Annals of the American thoracic society. – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 1005-1012.
5. Comorbidities of COPD / A. Cavallès, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier [et al.] // European Respiratory Review. – 2013. – Vol. 22, № 130. – P. 454-475.
6. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function [electronic resource] / W.A. Neveu, J.L. Allard, D.M. Raymond [et al.] // Respiratory Research. – 2010. – Vol. 11, № 28. – Access mode: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-28>
7. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes / C. Hanson, E.P. Rutten, E.F.M. Wouters [et al.] // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2014. – Vol. 5, № 9. – P. 723-733.
8. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: Involvement in respiratory diseases / J.H.J. Vernooij, N.D.J. Ubags, G.G. Brusselle [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 464-472.
9. Liang R. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models / R. Liang, W. Zhang, Y.M. Song // Molecular medicine reports. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 1470-1476.
10. Mancuso P. Obesity and lung inflammation / P. Mancuso // J. of Applied Physiology. – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 722-728.
11. Plasma leptin levels and a restrictive lung in obese Thai children and adolescents / W. Khrisanapant, P. Sengmeuang, U. Kukongviriyapan [et al.] // Southeast Asian J. of tropical medicine and public health. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 116-124.

ЛЕПТИН КРОВИ И ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.М. Радченко, Л.И. Пылыпив

Резюме. Определен уровень лептина у 26 больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Установлено, что у 70% больных его уровень превышает норму. У больных с нормальной массой тела уровень лептина был существенно ниже, чем у пациентов с избыточной массой и ожирением. С увеличением уровня лептина прогрессивно уменьшались все параметры функции внешнего дыхания, повышенный его уровень ассоциировался со снижением форсированной жизненной емкости легких и пиковой объемной скорости выдоха. У пациентов с гиперлептинемией существенно сниженными были объем форсированного выдоха за 1 секунду и жизненная емкость легких, что может свидетельствовать о более выраженных обструктивных и рестриктивных изменениях.

Ключевые слова: лептин, функция внешнего дыхания, хроническое обструктивное заболевание легких.

BLOOD LEPTIN AND RESPIRATORY FUNCTION TESTS IN PATIENTS WHO SUFFER FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.M. Radchenko, L.I. Pylypiv

Abstract. The leptin level was determined in 26 patients who suffered from chronic obstructive pulmonary disease and it was discovered that the leptin level was above the line in 70 % of the patients. In patients whose body weight was normal the leptin level occurred to be considerably lower than in those who suffered from excess body weight and obesity. With the leptin level increase all of the respiratory function parameters progressively decreased, its higher level was associated with reduction of forced vital capacity of lungs and peak expiratory flow. Patients who suffered from hyperleptinemia had significantly impaired forced expiratory volume in 1 second and vital capacity of lungs that may indicate more apparent obstructive and restrictive changes.

Key words: leptin, lung function, chronic obstructive pulmonary disease.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 164-166

Надійшла до редакції 30.11.2016 року