

УДК 616.24-036.12: 612.433.018-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-37-41



Концентрация адипокинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Я.Б. Ховаева, А.И. Панькова, Б.В. Головской, Е.И. Воронова, Н.П. Моисеенко, Д.Ю. Соснин

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Цель: изучить сывороточную концентрацию адипонектина и лептина у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ. **Материалы и методы:** в исследование были включены 116 человек, разделенных на две группы: основную ($n = 96$), которую составили пациенты с ХОБЛ, стратифицированных на 4 подгруппы, и контрольную ($n = 20$). Концентрацию адипонектина и лептина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). **Результаты:** выявлены статистически значимые различия в содержании сывороточного адипонектина между контрольной группой и больными ХОБЛ в стадиях В, С и D ($p = 0,0004$), но его концентрация не коррелировала с индексом массы тела и содержанием жировой ткани. Различия в концентрации лептина между группами отсутствовали ($p = 0,1288$), однако его содержание коррелировало с индексом массы тела ($R = -0,710871$) и содержанием жировой ткани ($R = -0,677900$). Между сывороточной концентрацией адипонектина и лептина не обнаружено заметной корреляции ($R = -0,098481$). **Заключение:** содержание индивидуальных адипокинов продемонстрировало различную зависимость от антропометрических показателей у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: адипокины, адипонектин, лептин, хронические обструктивные заболевания легких, индекс массы тела, содержание жировой ткани

Поступила в редакцию: 10.10.23. Получена после доработки: 18.10.23, 11.12.23. Принята к публикации: 07.02.24

Для цитирования: Ховаева Я.Б., Панькова А.И., Головской Б.В., Воронова Е.И., Моисеенко Н.П., Соснин Д.Ю. Концентрация адипокинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:37–41. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-37-41

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26); ORCID: 0000-0002-1232-8826; тел.: +7 (342) 230-22-37; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Concentration of blood adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ya.B. Khovaeva, A.I. Pankova, B.V. Golovskoy, E.I. Voronova, N.P. Moiseenko, D.Yu. Sosnin

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Aim. To study the serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with varying degrees of severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The study included 116 patients divided into two groups: the main group ($n = 96$) consisting of COPD patients and stratified into four subgroups and a control group ($n = 20$). The concentration of adiponectin (ng/ml) and leptin was determined by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA). **Results.** Statistically significant differences in serum adiponectin contents were revealed between the control group and COPD patients in stages B, C, and D ($p = 0.0004$); however, its concentration did not correlate with the body mass index and adipose tissue content. No differences were detected in the concentration of leptin between the groups ($p = 0.1288$); however, its content correlated with the body mass index ($R = -0.710871$) and adipose tissue content ($R = -0.677900$). No noticeable correlation was found between the serum concentrations of adiponectin and leptin ($R = -0.098481$). **Conclusions.** The content of individual adipokines demonstrated a different dependence on the anthropometric indicators in COPD patients.

Keywords: adipokines, adiponectin, leptin, chronic obstructive pulmonary diseases, body mass index, adipose tissue content

Received 10 October 2023; Revised 18 October, 11 December 2023; Accepted 7 February 2024

For citation: Khovaeva Ya.B., Pankova A.I., Golovskoy B.V., Voronova E.I., Moiseenko N.P., Sosnin D.Yu. Concentration of blood adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:37–41. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-37-41

Corresponding author: Dmitriy Y. Sosnin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of faculty therapy No. 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics, E.A. Vagner Perm State Medical University (26 Petropavlovskaya St., 614990, Perm, Russia); e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает ведущее место в структуре заболеваний органов дыхания взрослого населения [1, 2]. Среди причин патологических процессов, формирующихся при ХОБЛ, ведущее место занимает нарушение функции внешнего дыхания [3]. Одним из факторов,

приводящих к нарушению внешнего дыхания, является факт нарушения питания и развитие ожирения. Наибольшая распространенность ожирения характерна для пациентов с начальными стадиями ХОБЛ и значительно уменьшается в терминальных стадиях заболевания [4, 5].

Подтверждена взаимосвязь продолжительности жизни пациентов с ХОБЛ и индекса массы тела (ИМТ). Ожирение у таких пациентов способствует ухудшению функции внешнего дыхания, увеличивает одышку и потребность в бронходилатирующих препаратах, а также сопровождается увеличением смертности уже на ранних стадиях ХОБЛ [4, 6]. С другой стороны, у больных на терминальных стадиях ХОБЛ ожирение связано с улучшением выживаемости [7]. Это явление получило название «obesity paradox», или «парадокса ожирения» и активно изучается в настоящее время [8, 9, 10].

Известно, что жировая ткань является метаболически активной, продуцирующей большое количество различных биологически активных веществ тканью. Среди них выделяется группа соединений белковой природы, так называемых адипокинов [11, 12]. На сегодня в литературе приводится ограниченное число публикаций, посвященных анализу концентрации таких основных адипокинов, как адипонектин и лептин при ХОБЛ.

Цель исследования – изучить сывороточную концентрацию адипонектина и лептина у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль», выполненное с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения.

В исследование были включены 116 человек, разделенных на две группы: основную ($n = 96$) и контрольную ($n = 20$).

Основную группу составили 96 больных с ХОБЛ, госпитализированных в ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля, разделенных по тяжести на четыре подгруппы (А, В, С, D).

Критерии включения в исследование: пациенты с ХОБЛ различной степени тяжести по GOLD (2017 г.) [13] в возрасте от 40 до 85 лет в состоянии

компенсации; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: туберкулез легких и бронхоэктазы; состояния, сопровождающиеся гипоксией, не связанной с ХОБЛ: анемии любого генеза со снижением концентрации гемоглобина менее 117 г/л, проживание в местности с низким парциальным давлением кислорода во вдыхаемом воздухе в течении последних шести месяцев (высокогорье, Крайний Север); печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IV ФК (NYHA); злокачественные опухоли; отказ от участия в исследовании.

Стратификация подгрупп ХОБЛ осуществлялась на основе интегральной оценки проявления симптомов и частоты обострений по классификации GOLD (2017 г.) [13].

Контрольную группу составили 20 человек, проходивших плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, но различались по возрасту (табл. 1).

В исследовании использовались остаточные образцы сыворотки крови, сохранившиеся в клиничко-диагностической лаборатории после выполнения всех исследований.

Концентрацию адипонектина (нг/мл) и лептина (нг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора ELISA Kit for Adiponectin (кат. No. SEA 605Hu;) («Cloud-Clone Corp.», Китай – США) с чувствительностью 0,069 нг/мл и диапазоном определений 0,156–10 нг/мл и набора ELISA Kit for Leprin (кат. No. SEA 084Hu;) («Cloud-Clone Corp.», Китай – США) с чувствительностью 0,054 нг/мл и диапазоном определений 0,156–10 нг/мл.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали только у пациентов основной группы по стандартной формуле, предложенной Адольфом Кетле в 1969 году: масса(кг)/рост(м)², абсолютное содержание жировой ткани оценивали по формуле, предложенной Я. Матейкой (1921): $D = d \times S \times k$, где D – вес жирового компонента

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель	Основная группа ($n = 102$)				Контрольная группа ($n = 20$)
	подгруппа А	подгруппа В	подгруппа С	подгруппа D	
Количество (мужчины / женщины), чел.	14 (12/2)	17(13/4)	35 (27/8)	30 (25/5)	20 (15/5)
Возраст, лет	56,6 ± 9,92	64,3 ± 8,74	64,5 ± 9,31	67,1 ± 8,04	56,8 ± 9,66
	59 (44–65)	63(59–70)	64 (58–71)	68 (62–73)	57,5 (48,5–64)
	42–70	42–77	40–80	45–81	41–74
H -критерий Краскела – Уоллиса	$H(4, n = 102) = 13,56164; p = 0,0088^*$				
Медианный тест (парные сравнения)	$p_{A,B} = 0,543510; p_{A,C} = 0,338200; p_{A,D} = 0,016166^*; p_{A, \text{контр. гр.}} = 0,999999;$ $p_{B,C} = 0,99999; p_{B,D} = 0,99999; p_{B, \text{контр. гр.}} = 0,904987; p_{C,D} = 0,99999;$ $p_{C, \text{контр. гр.}} = 0,773131; p_{D, \text{контр. гр.}} = 0,115172$				

Примечание: в числителе: среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Ме; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью Мин – Макс результаты
* – различие между группами по H -критерию Краскела – Уоллиса и результатам медианного теста.

(кг); d – средняя толщина кожно-жировой складки (мм); S – поверхность тела (м^2); k – коэффициент, равный 0,13. Относительное содержание жировой ткани (%ЖТ) определяли в процентах, используя уравнение Deurenberg: $\%ЖТ = 1,2 \times \text{ИМТ} + 0,23 \times \text{возраст} - 10,8 \times \text{пол} - 5,4$; где возраст – число полных лет, а пол – коэффициент, равный 1 для мужчин и 0 – для женщин.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 («StatSoft Inc.», США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики. С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали распределение результатов внутри выборки, на основании этих расчетов для дальнейшей статистической обработки применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения концентрации несвязанных между собой групп – критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью медианного теста. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

исследованными группами выявлены статистически значимые различия в уровне сывороточной концентрации адипонектина; в то же время статистически значимые различия в концентрации лептина отсутствовали (табл. 2).

У обследованных пациентов уровень адипонектина статистически значимо превышал результаты обследования между контрольной группой и пациентами ХОБЛ стадии В, С и D (рис. 1А). Сывороточная концентрация адипонектина у пациентов основной группы практически не коррелировала с ИМТ ($R = -0,136775$; $p = 0,183908$) и относительным содержанием жировой ткани ($R = -0,020715$; $p = 0,841226$) (рис. 1).

В отличие от адипонектина концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ статистически значимо не отличалась ни со здоровыми, ни между пациентами с различной тяжестью течения ХОБЛ (табл. 2). Однако сывороточная концентрация лептина у пациентов основной группы коррелировала с ИМТ ($R = -0,710871$; $p < 0,000001$) (рис. 2А) и относительным содержанием жировой ткани ($R = -0,677900$; $p < 0,000001$) (рис. 2Б).

При сравнительном анализе концентрации адипонектина и лептина среди всех групп обследованных пациентов с ХОБЛ не выявили корреляции между сывороточными концентрациями адипонектина и лептина. Коэффициент корреляции Спирмена между адипонектином (адипонектин/лептин) составил $R = -0,098481$ и описывается уравнением: лептин (нг/мл) = $25,5637 - 0,0851x$ (концентрация адипонектина (нг/мл)).

Результаты исследования

Параметры описательной статистики, характеризующие концентрацию адипокинов в исследованных группах, представлены в таблице (табл. 2). Между

Таблица 2

Концентрация адипокинов (адипонектина, лептина) в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ

Показатель	Основная группа ($n = 106$)				Контрольная группа ($n = 20$)
	A ($n = 14$)	B ($n = 17$)	C ($n = 35$)	D ($n = 30$)	
Концентрация адипонектина (нг/мл)	$31,53 \pm 18,97$ 26,9 (22,6–32,2) 12,0–73,9	$46,18 \pm 30,03$ 46,0 (29,0–57,8) 0,5–106,6	$46,41 \pm 23,88$ 47,5 (24,4–63,7) 9,2–96,4	$53,29 \pm 33,07$ 46,65 (28,7–66,3) 6,5–134,1	$42,34 \pm 27,29$ 32,65 (5,30–24,4) 0,5–134,1
W-критерий Шапиро – Уилка	0,72077 $p = 0,0061$	0,94210 $p = 0,34394$	0,94908 $p = 0,10616$	0,92890 $p = 0,04591$	0,89802 $p = 0,03786$
H-критерий Краскела – Уоллиса	$H(4, n = 116) 20,36631$ $p = 0,0004^*$				
Медианный тест (попарные сравнения)	$p_{A,B} = 0,99999$; $p_{A,C} = 0,535682$; $p_{A,D} = 0,207401$; $p_{A,\text{контр. гр.}} = 0,999999$; $p_{B,C} = 0,99999$; $p_{B,D} = 0,99999$; $p_{B,\text{контр. гр.}} = 0,032241^*$; $p_{C,D} = 0,99999$; $p_{C,\text{контр. гр.}} = 0,003804^*$; $p_{D,\text{контр. гр.}} = 0,000854^*$				
Концентрация лептина (нг/мл)	$8,79 \pm 8,11$ 8,1 (2,0–12,0) 0,1–24,8	$24,43 \pm 25,14$ 14,6 (4,6–27,5) 0,3–80,1	$23,02 \pm 23,84$ 12,3 (6,7–38,5) 1,8–87,4	$24,47 \pm 28,35$ 13,75 (6,1–33,4) 0,5–125,5	$19,65 \pm 22,78$ 19,65 (5,30–24,4) 0,1–125,5
W-критерий Шапиро – Уилка	0,85582 $p = 0,02667$	0,82090 $p = 0,00398$	0,76883 $p = 0,00001$	0,76515 $p = 0,00002$	0,89802 $p = 0,03786$
H-критерий Краскела – Уоллиса	$H(4, n = 116) 7,136764$ $p = 0,1288$				
Медианный тест (попарные сравнения)	$p_{A,B} = 0,526349$; $p_{A,C} = 0,253136$; $p_{A,D} = 0,487468$; $p_{A,\text{контр. гр.}} = 0,999999$; $p_{B,C} = 0,99999$; $p_{B,D} = 0,99999$; $p_{B,\text{контр. гр.}} = 0,99999$; $p_{C,D} = 0,99999$; $p_{C,\text{контр. гр.}} = 0,99999$; $p_{D,\text{контр. гр.}} = 0,99999$				

Примечание: в числителе: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Ме; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью Мин – Макс результаты.

* – различие между группами по H-критерию Краскела – Уоллиса и результатам медианного теста.

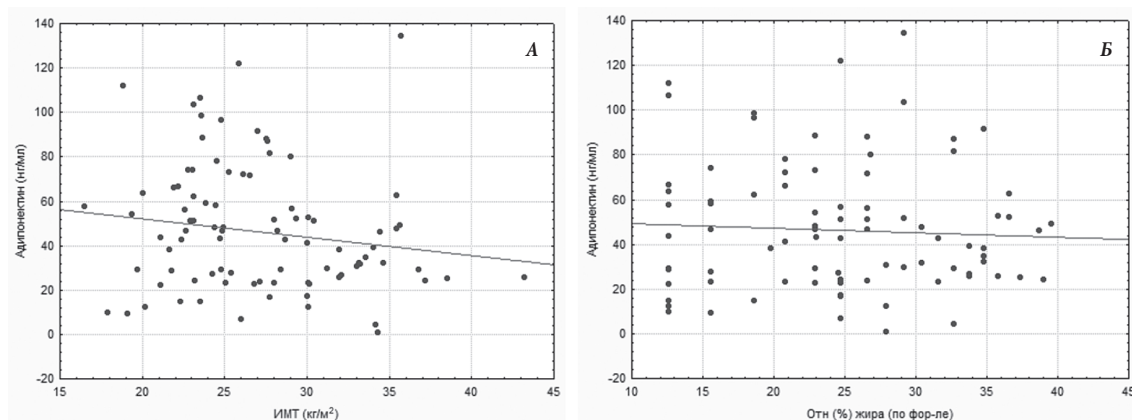


Рис. 1. Связь концентрации адипонектина (нг/мл) сыворотки крови с антропометрическими показателями обследованных основной группы ($n = 96$) (А – с индексом массы тела; Б – с относительным содержанием жировой ткани).

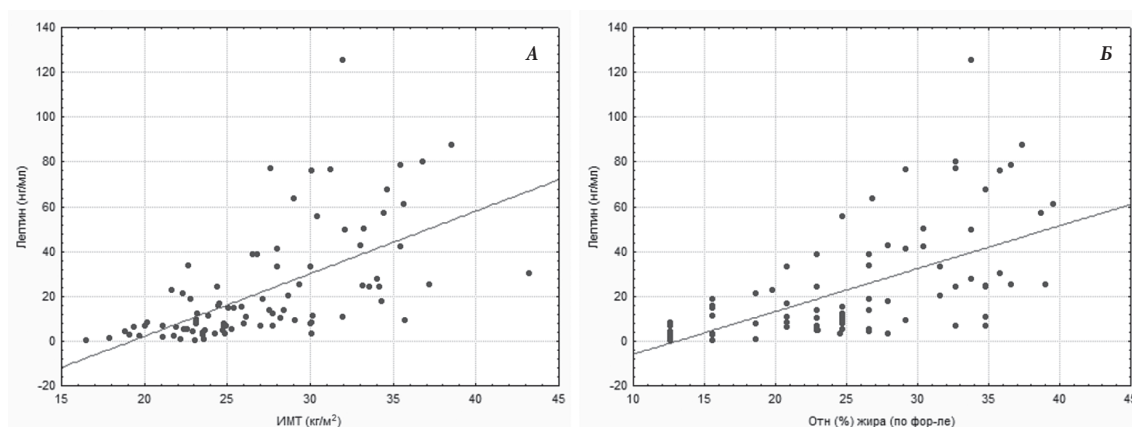


Рис. 2. Связь концентрации лептина (нг/мл) сыворотки крови с антропометрическими показателями обследованных (А – с индексом массы тела; Б – с относительным содержанием жировой ткани).

Обсуждение полученных данных

Известно, что адипокины характеризуются множеством эффектов на ткани, а также их продукция определяется различными факторами [11, 12]. В последние годы появились публикации о роли различных адипокинов при заболеваниях легких. Некоторые из них (апелин, резистин, адипонектин, лептин, хемерин или висфатин) играют роль в развитии и патогенезе заболеваний дыхательных путей, например ХОБЛ, астмы, легочной гипертензии или рака легких [14, 15].

Известны различные эффекты адипонектина в иммунных реакциях, в частности его противовоспалительное и кардиопротективное действие. Обнаруженное нами статистически значимое его увеличение в подгруппах с тяжелым течением ХОБЛ (подгруппы С и D) в сравнение контрольной группой может рассматриваться как один из компенсаторных механизмов.

В отношении лептина, наоборот, отмечается провоспалительный эффект. Учитывая, что пациенты обследовались в состоянии ремиссии, мы не обнаружили статистически значимых различий между группами. Установленная нами умеренная обратная корреляционная зависимость между ИМТ и сывороточной концентрацией лептина подтверждает

многочисленные литературные данные о связи концентрации лептина и содержания жировой ткани организме.

Заключение

Содержание адипонектина и лептина изменяются независимо друг от друга. У пациентов с ХОБЛ в стадии ремиссии концентрация лептина не коррелирует с тяжестью заболевания, а коррелирует с ИМТ и содержанием жировой ткани. Концентрация адипонектина, наоборот, увеличена у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ, что может рассцениваться как компенсаторный механизм.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ХЯБ, ГБВ

Сбор и обработка материала – ПАИ, ВЕИ, МНП

Статистическая обработка – СДЮ

Написание текста – ХЯБ, ПАИ, СДЮ

Редактирование – ГБВ

Литература / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15–54. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR, Belevskij AS, Leshchenko IV, Meshherjakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2014;(3):15–54 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
2. Lindberg A, Linder R, Backman H, Eriksson Ström J, Frølich A, Nilsson U et al. From COPD epidemiology to studies of pathophysiological disease mechanisms: challenges with regard to study design and recruitment process: respiratory and cardiovascular effects in COPD (COLIN). *Eur Clin Respir J*. 2017;17(4):1415095. doi: 10.1080/20018525.2017.1415095
3. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушение функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология*. 2017; 27(3):410–8. [Shustov SB, Kurenkova IG, Haritonov MA, Asjamov KV. Violation of the function of external respiration in various forms of pulmonary pathology. *Pulmonologiya*. 2017; 27(3):410–8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418
4. Wu TD, Ejike CO, Wise RA, McCormack MC, Brigham EP. Investigation of the Obesity Paradox in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, According to Smoking Status, in the United States. *Am J Epidemiol*. 2019;188(11):1977–83. doi: 10.1093/aje/kwz185
5. Čekerevac I, Lazić Z. [Obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(5–6):322–7. (in Serbian)]. doi: 10.2298/SARH1106322C
6. Lian Smulders, Anniek van der Aalst, Erik D. E. T. Neuhaus, Sharona Polman, Frits M. E. Franssen, M. van Vliet & Martijn D. de Kruif (2020) Decreased Risk of COPD Exacerbations in Obese Patients, COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;17(5):485–91. doi: 10.1080/15412555.2020.1799963
7. Chittal P, Babu AS, Lavie CJ. Obesity paradox: does fat alter outcomes in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD*. 2015;12(1):14–8. doi: 10.3109/15412555.2014.915934
8. DeLapp DA, Glick C, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Patients with Obesity Have Better Long-Term Outcomes after Hospitalization for COPD Exacerbation. *COPD*. 2020;17(4):373–7. doi: 10.1080/15412555.2020.1781805
9. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2018;23(1):15–22. doi: 10.1007/s40519-017-0456-z
10. Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Takami K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1337–46. doi: 10.2147/COPD.S75175
11. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461–70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014
12. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):744–53. doi: 10.1152/japplphysiol.00838.2009
13. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–82. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
14. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме – использование интегральных индексов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015;1:30–4. [Mineev VN, Lalaeva TM, Kuz'mina AA. Association of apelin-12, adiponectin, leptin and resistin in allergic bronchial asthma evaluated with integral indices. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015;1:30–4 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2015.1.30
15. Chwalba A, Machura E, Ziora K, Ziora D. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):504–10. doi: 10.5603/EP.a2019.0051