

УДК 616.36-004.4:577.17

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Михайлова Е. И., Першенкова О. С., Шафорост А. С., Яцук М. Н.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Целью этого исследования было изучение уровней лептина в сыворотке крови пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) в зависимости от тяжести поражения печени. Было проведено открытое исследование типа «случай-контроль», в котором приняли участие 130 пациентов с АБП, из которых с 91 (70 %) пациент имел признаки цирроза печени (ЦП) и 39 (30 %) пациентов признаки хронических стеатогепатитов. Группу контроля составил 41 здоровый донор. При АБП концентрация лептина оказалась существенно выше по сравнению с контролем. Однако значимых различий в концентрации маркера в зависимости от стадии АБП (стеатогепатит и ЦП) не обнаружено. В то же время уровень лептина резко снижался при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду–Пью. Прогрессивное увеличение лептина было тесно связано с возрастом, уровнями холестерина, триглицеридов и щелочной фосфатазы (ЩФ). Уровень маркера имел прямую положительную связь с массой тела и индексом массы тела (ИМТ) в группе пациентов с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП без асцита.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, лептин, стеатогепатит, цирроз печени, классы по Чайлду–Пью.

Введение. Проявлениями АБП принято считать стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз печени и ЦП. Одним из самых ранних и типичных проявлений АБП считают накопление в цитоплазме гепатоцитов большого количества липидных капель, которые делают печень восприимчивой к различным воспалительным медиаторам или иным токсическим агентам. Непосредственным результатом паренхиматозного липидоза является прогрессирование поражения печени с дальнейшей трансформацией стеатоза сначала в гепатит, а затем в фиброз печени и ЦП — терминальную стадию заболевания. Известно, что употребление алкоголя приводит к нарушению метаболизма липидов в печени, который реализуется несколькими путями, включая липогенез de novo, окисление жирных кислот, поглощение липидов и их экспорт в виде липопротеинов очень низкой плотности [1].

До недавнего времени полагали, что белая жировая ткань представляет собой лишь пассивную ткань для хранения дополнительной энергии в виде жира, однако не так давно появились сведения о том, что жировая ткань — это самостоятельный эндокринный и паракринный орган, который способен вырабатывать и секретировать различные гормоны, тем самым влияя на

функцию различных органов и систем организма [2]. Гормоны, выделяемые белой жировой тканью, называются адипокинами и являются разновидностью цитокинов (небольших пептидных информационных молекул), которые играют заметную роль в регуляции иммунной, эндокринной, нервной и выделительной систем организма. Наиболее важными представителями адипокинов считают адипонектин, лептин, резистин, апелин, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-2 и др.

Лептин — белковый гормон, близкий по своей структуре к первому классу цитокинов и секретируемый жировыми клетками. Он является одним из главных иммунонейроэндокринных регуляторов и способен в значительной степени влиять на гомеостаз липидов, приводя к снижению их накопления в клетках печени. Лептин оказывает важное влияние на энергетический обмен в организме. Передача сигнала лептина в печени происходит через лептиновый рецептор b (LepRb) и приводит к активации оси AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) и сигнального трансдуктора Stat3. Результатом активации пути AMPK/Stat3 является стимуляция окисления жирных кислот, уменьшение количества жирных кислот и подавление липогенеза de novo,

что в конечном итоге приводит к снижению содержания липидов в клетках печени [3]. Для иллюстрации можно привести результаты эксперимента на мышах, у которых в отсутствие лептина развивалось не только общее ожирение, но и жировая дистрофия печени [4].

Лептин усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода, то есть участвует в запуске оксидативного стресса как нового этапа в патогенезе АБП. Лептин может рассматриваться в качестве предиктора развития стеатоза, воспалительных изменений и фиброза при АБП, однако результаты проведенных исследований неоднозначны и требуют дальнейшего подтверждения.

Таблица 1 – Исходная характеристика исследуемой популяции

	Показатель	Группа 1 n=130	Группа 2 n=41
Возраст (Me, 95%ДИ)	Мужчины	52,00 (48,75–57,21)	32,00 (25,99–39,00)
	Женщины	48,00 (43,18–47,19)	40,00 (21,38–53,34)
Пол (абсолютное количество, %)	Мужчины	80 (61,53)	32 (78,05)
	Женщины	50 (38,47)	9 (21,95)

Диагноз АБП установлен в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54 [5]. Тяжесть поражений печени определялась по результатам подсчета баллов по шкале Чайлда–Пью. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 24.03.2021). Добровольное информированное согласие было получено у каждого субъекта до включения в исследование.

Все пациенты, включенные в группу АБП, соответствовали критерию предшествующего и текущего употребления алкоголя, которое определялось как 21 или более порций в неделю для мужчин и 14 и более порций в неделю для женщин в течение 4 недель до включения в исследование (1 стандартная порция – 12 г абсентного алкоголя). Любые инфекционные процессы, гепатоцеллюлярная карцинома, гепатиты и ЦП иной, кроме алкогольной, этиологии явились критериями исключения.

Цель работы – изучить уровень лептина в сыворотке крови пациентов с АБП в зависимости от тяжести поражения печени.

Материалы и методы. Было проведено открытое исследование типа «случай-контроль», в котором приняли участие 130 пациентов с АБП, из которых с 91 (70 %) пациент имел признаки ЦП и 39 (30 %) пациентов – признаки хронических стеатогепатитов.

Группу контроля составил 41 здоровый донор. Среди обследованных было 113 (66,08 %) мужчин и 58 (33,92 %) женщин. Медиана возраста составила 48 лет (минимальный возраст – 20 лет, максимальный возраст – 76 лет). Исходная характеристика исследуемой популяции представлена в таблице 1.

У всех пациентов с АБП в лаборатории определяли показатели гематогаммы, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, содержание глюкозы, общего билирубина, общего белка, альбумина, ферритина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), креатинина, МНО, ПИ.

Концентрацию лептина определяли методом ИФА с использованием набора реагентов Elabscience® Human LEP (Leptin) ELISA Kit (Elabscience, США) на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета. Анализы проводились в образцах сыворотки, собранных после стандартного клинического обследования и хранившихся при температуре –80 °С. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12-часового голодания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Ввиду того что распределение совокупности данных было отличным от нормального, непрерывные переменные

представлялись в виде медианы (Me) с указанием 95 % доверительного интервала (95 %ДИ). Достоверность различий между 3 и более независимыми выборками оценивалась с помощью множественного сравнения с использованием для количественных признаков критерия Крускала–Уоллиса.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, использовался критерий Манна–Уитни. Для апостериорного сравнения групп применялся критерий

Данна. В качестве меры взаимозависимости между рядами рангов использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ). На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрация лептина у пациентов с АБП и здоровых добровольцев представлена в таблице 2. Оказалось, что при развитии АБП уровень лептина начинал значительно превышать таковой у здоровых добровольцев ($p=0,0001$).

Таблица 2 – Концентрация лептина у здоровых добровольцев и пациентов с алкогольными гепатитами и ЦП

Показатель	Здоровые добровольцы		Пациенты с АБП		Пациенты с гепатитом		Пациенты с ЦП	
	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ
Лептин, пг/мл	841,35	303,47–1544,82	2150,32	1656,57–3039,63	3003,50	1745,02–4161,23	1898,33	1414,81–2785,63

При множественном сравнении значений лептина у здоровых добровольцев и пациентов с АБП на разных стадиях ее развития (гепатиты и ЦП) обнаружены существенные различия ($p=0,0001$).

При последовательном сравнении концентрации лептина у пациентов с алкогольными гепатитами и ЦП оказалась существенно выше таковой у здоровых добровольцев ($p<0,0001$, $p=0,01$ соответственно). Значительные различия в значениях лептина у пациентов с алкогольными гепатитами и ЦП не наблюдались ($p=0,09$).

При распределении пациентов с алкогольным ЦП по тяжести заболевания согласно классификации Чайлда–Пью медиана значений лептина при классе А составила 1905,53 (95%ДИ: 1049,71–5230,34) пг/мл, классе В – 2614,76 пг/мл (95%ДИ: 1709,48–4420,32) пг/мл и классе С – 848,36 (95%ДИ: 579,15–1685,17) пг/мл. При множественном сравнении по уровням лептина между группами были выявлены существенные различия ($p=0,0001$). При последовательном сравнении лептин показал значительно более низкие значения при классе С по сравнению с таковыми при классе В и классах А и В в совокупности ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Концентрация лептина у пациентов с ЦП в зависимости от тяжести заболевания согласно классификации Чайлда–Пью представлена на рисунке 1. В группе пациентов с АБП лептин показал

положительную корреляцию с возрастом пациентов ($p=0,006$), ЦФ ($p=0,03$), холестерином ($p=0,02$) и триглицеридами ($p=0,03$).

Корреляционный анализ между уровнем лептина и характеристиками пациентов с АБП представлен в таблице 3.

В группе пациентов с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП без асцита системный лептин показал положительную корреляцию с массой тела пациентов ($\tau=0,23$; 95ДИ: $-0,05-0,41$; $p=0,01$) и ИМТ ($\tau=0,21$; 95ДИ: $-0,03-0,39$; $p=0,03$). Таким образом, при АБП концентрация лептина оказалась существенно выше по сравнению с контролем. Однако значимых различий в концентрации маркера в зависимости от стадии АБП (стеатогепатит и ЦП) не обнаружено. В то же время уровень лептина резко снижался при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду–Пью. Прогрессивное увеличение лептина было тесно связано с возрастом, уровнями холестерина, триглицеридов и ЦФ. Уровень циркулирующего лептина имел прямую связь с массой тела и ИМТ в группе пациентов с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП без асцита. Однако ИМТ вряд ли связан с жировой тканью, даже в отсутствие асцита, поскольку обычно, как уже доказано, пациенты с ЦП часто истощены и могут быть чрезмерно гидратированы. Таким образом, это отношение может, по крайней мере частично, быть отражением тяжести заболевания.

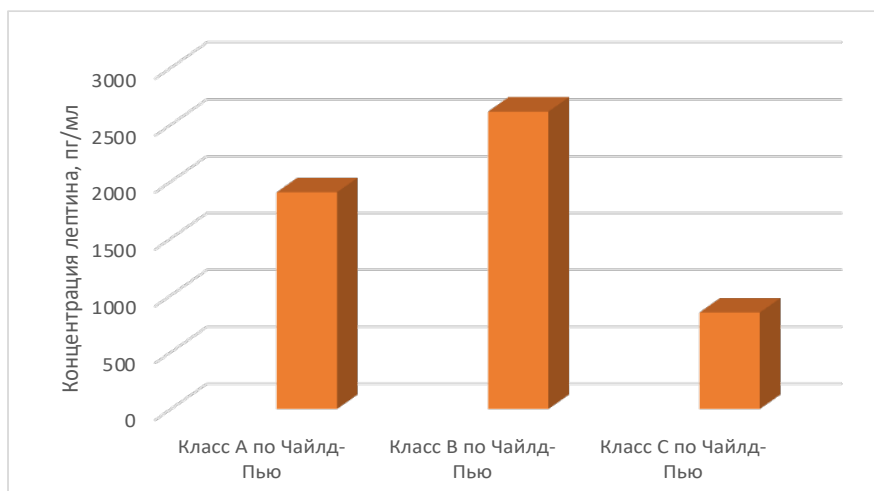


Рисунок 1 – Концентрация лептина у пациентов с ЦП в зависимости от тяжести заболевания согласно классификации Чайлда–Пью

Таблица 3 – Корреляционный анализ между уровнем лептина и характеристиками пациентов с АБП

Показатель, единица измерения	τ (коэффициент корреляции по Кендаллу)	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,163	0,034–0,274	0,0055
Билирубин общий, мкмоль/л	-0,0090	-0,206–0,0057	0,0900
АСТ, Ед/л	-0,0469	-0,0162–0,0744	0,4254
АЛТ, Ед/л	-0,00271	-0,01370–0,08600	0,6442
ЩФ, Ед/л	-0,135	-0,234 – -0,025	0,0259
ГГТП, Ед/л	-0,0115	-0,136–0,102	0,8485
Общий белок, г/л	-0,0059	-0,122–0,114	0,9191
Альбумин, г/л	0,076	-0,580–0,209	0,2383
ПИ	0,099	-0,0345–0,216	0,0988
Креатинин, мкмоль/л	0,111	0,00369–0,24000	0,0664
Холестерин, ммоль/л	0,142	0,00388–0,25000	0,0232
Ферритин, мкг/л	-0,0201	-0,155–0,0896	0,7345
ЛПНП, ммоль/л	-0,00926	-0,186–0,152	0,9069
Триглицериды, ммоль/л	0,163	-0,00711–0,29100	0,0349
МНО	-0,101	-0,2500–0,0305	0,1816
Глюкоза, ммоль/л	0,0654	-0,0503–0,1680	0,2743
Лейкоциты, 10^9 /л	-0,0737	-0,1890–0,0507	0,2130
СОЭ, мм/ч	-0,00895	-0,1300–0,0947	0,8788

Несмотря на то что литературные данные по лептину весьма противоречивы, результаты нашего исследования совпадают с некоторыми из них. Так, в ряде исследований продемонстрировано, что для алкогольного ЦП свойственны более высокие уровни лептина. Предполагается, что это может быть связано с тем, что алкоголь может увеличивать массу жировой ткани и стимулировать секрецию лептина. Повышенные значения маркера при АБП могут служить индикаторами степени воспаления, окислительного стресса и резистентности к инсулину. В других исследованиях, напротив, показано, что уровень лептина при ЦП или понижался, или вообще не отличался

от контроля. Важно отметить, что эти исследования включали только здоровый контроль и не изучали, в отличие от нашего исследования, уровень маркера при алкогольных стеатогепатитах. Одной из возможных причин таких противоречивых результатов могут явиться различия исследуемых групп по гендерному составу, так как часть исследований указывает гендерные различия в уровнях системного лептина при АБП, хотя другие, напротив, такую связь не подтверждают. С другой стороны, системный лептин положительно коррелирует с ИМТ у пациентов с ЦП. Показано, что у пациентов с ЦП, получающих недостаточное питание, уровень лептина в сыворотке

ниже, чем у пациентов, получающих соответствующее питание. Это говорит о том, что антропометрические переменные и статус питания тесно связаны с уровнем сывороточного лептина, что следует учитывать при его анализе у пациентов с ЦП. Не менее противоречивые результаты получены при изучении корреляции уровней циркулирующего лептина с тяжестью заболевания и дисфункцией печени. В некоторых исследованиях повышенный уровень лептина был выявлен у пациентов мужского пола с более высоким классом по Чайлду–Пью [6]. Другое исследование описывает преходящее повышение уровней лептина на ранних стадиях поражения печени, которые опускаются до нормальных значений у пациентов с далеко зашедшим заболеванием. Существуют

исследования, которые вообще не выявили никаких ассоциаций лептина с классом ЦП по шкале Чайлда–Пью [7] или демонстрировали более низкие значения у пациентов с печеночной декомпенсацией.

Заключение. Лептин может стать новым биомаркером прогрессирования АБП. При злоупотреблении алкоголем по мере формирования и увеличения тяжести АБП отмечается прогрессивный рост уровней лептина, которые достигают максимальных значений при алкогольном гепатите, а затем снижаются на стадии декомпенсации алкогольного ЦП.

Следует отметить, что этот адипокин тесно связан с ИМТ и состоянием питания, а не только с функцией печени.

Список цитированных источников

1. Gao, B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets / B. Gao, R. Bataller // *Gastroenterology*. – 2011. – 141. – P. 1572–1585.
2. Leptin Deficiency Contributes to the Pathogenesis of Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice / T. Xiaobing [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2012. – N. 181(4). – P. 1279–1286.
3. Balasubramanian, V. Role of leptin on alcohol-induced oxidative stress in Swiss mice / V. Balasubramanian, N. J. Kalaivani Sailaja // *Nalini Pharmacol/ Res.* – 2003. – N 47(3). – P. 211–216.
4. Association of Serum Adiponectin, Leptin, and Resistin Concentrations with the Severity of Liver Dysfunction and the Disease Complications in Alcoholic Liver Disease / B. Kasztelan-Szczerbinska [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. – 2013. – N 1. – P. 12.
5. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения : клинический протокол : утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54. – Минск. – 167 с.
6. Serum leptin is a biomarker of malnutrition in decompensated cirrhosis / V. Rachakonda [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – N 11. – P. 142–148.
7. Plasma cytokine levels imbalance in cirrhotic patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. A prospective study / D. Garcia-Compean [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2014. – N 13. – P. 403–410.

Serum leptin content in patients with alcoholic liver disease depending on the stage and severity of the disease

Mikhailova E. I., Pershenkova O. S., Shaforost A. S., Jatsuk M. N.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The aim of this study was to investigate serum leptin levels in ALD patients depending on the severity of liver damage. The study material was 130 patients with ALD, of which 91 (70 %) patients had signs of liver cirrhosis and 39 (30 %) patients had signs of chronic steatohepatitis. The control group consisted of 41 healthy donors.

Leptin concentrations were significantly higher in ALD compared to controls. However, no significant differences in the marker concentration depending on the stage of ALD (steatohepatitis and cirrhosis) were found. At the same time, leptin level was sharply decreased in liver cirrhosis decompensation, which corresponded to Child–Pugh class C. The progressive increase in leptin was closely related to age, cholesterol, triglyceride and alkaline phosphate levels. Marker levels had a direct positive relationship with body weight and BMI in the group of patients with ALD at the steatohepatitis stage and liver cirrhosis without ascites.

Keywords: alcoholic liver disease, leptin, steatohepatitis, cirrhosis, Child-Pugh classes.

Поступила 05.06.2024