

УДК 616.36

*А. С. Алексеева***НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Лептин — это недавно открытый белковый гормон, близкий по своей структуре к первому классу цитокинов, секретируемый жировыми клетками и контролируемый геном, обуславливающим тучность [1, 2]. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при нарушениях энергетического баланса [3, 4]. Так, содержание лептина повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожно-жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо [5, 6].

По современным представлениям, действие лептина основано на активации специфических лептиновых рецепторов в гипоталамусе, что изменяет экспрессию нейропептидов и приводит к снижению аппетита, повышению расхода энергии за счет изменения тонуса симпатической системы и обмена веществ в периферических органах и тканях [7, 8]. Другими словами, лептин выполняет роль циркулирующего в системном кровотоке химического сигнала насыщения, в результате чего происходит потеря веса, которая лишь приблизительно наполовину объясняется снижением аппетита и количества принимаемой пищи, в остальном она обусловлена повышением расхода энергии. Это подтверждается многочисленными исследованиями, в которых установлены факторы увеличения потребления кислорода, снижения дыхательного коэффициента, оптимизации метаболизма глюкозы и жиров под влиянием лептина [9–11].

У больных циррозом печени (ЦП) наблюдаются грубые метаболические нарушения и формируется энергетическая недостаточность. Так как печень служит центральным органом метаболизма белков, жиров и углеводов, то при ЦП происходит выраженное нарушение обмена основных питательных веществ и развивается трофологическая недостаточность (ТН). Клинические проявления ЦП во многом обусловлены ТН, к наиболее частым симптомам относятся слабость, анорексия, похудание, истощение подкожно-жирового слоя и мышц, распространенные отеки и асцит [5, 6, 12].

В связи с тем, что лептин влияет на механизмы регуляции аппетита, веса тела и энергетического баланса, изучение его уровня в крови у больных ЦП, учитывая наличие у них ТН, является актуальным.

Цель исследования — изучить энергетический обмен у больных ЦП вирусной и алкогольной этиологии в зависимости от выраженности трофологической недостаточности.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 60 человек: основная группа из 40 пациентов с циррозом печени (средний возраст 42 года) вирусной (В, С) и алкогольной этиологии и группа контроля из 20 здоровых лиц (средний возраст 37 лет). Группы были сопоставимы по возрасту, соотношению мужчин и женщин 1:1.

© А. С. Алексеева, 2009

Диагноз ЦП верифицировали, оценивая жалобы, анамнез, данные общеклинического обследования, включающего лабораторные анализы, вирусологическое исследование (обнаружение в крови методом иммуноферментного анализа вирусных маркеров ВГВ, ВГС) и инструментальные методы (ЭГДС, УЗИ, сканирование (сцинтиграфия) печени). Алкогольный генез ЦП устанавливался в тех случаях, когда имелись анамнестические данные о злоупотреблении алкоголем и отсутствовали другие этиологические факторы.

Оценка трофологического статуса проводилась с помощью антропометрических показателей, включающих индекс массы тела (ИМТ), окружность мышц плеча (ОМП), толщину кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), и лабораторных методов исследования, состоящих из определения сывороточного уровня альбумина и абсолютного числа лимфоцитов. Уровень лептина определялся в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (норма для худощавых мужчин 2,0–5,6 нг/мл, для женщин — 3,7–11,1 нг/мл).

Результаты исследования. Развитие ЦП как исхода хронического вирусного гепатита (ВГВ, ВГС) наблюдалось у 16 (40 %) больных, а у 24 (60 %) пациентов был диагностирован алкогольный ЦП. Показатели уровня лептина в сыворотке крови у здоровых и больных ЦП представлены в табл. 1.

Таблица 1

Обмен лептина у здоровых и больных циррозом печени, Me (Q₁; Q₃)

Показатель	Здоровые (n = 20)	Больные циррозом печени (n = 40)	p
Лептин, нг/мл	8,9 (3,1; 12,8)	12,4 (4,5; 17,3)	0,14

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: Me – медиана, Q₁ – нижний квартиль, Q₃ – верхний квартиль.

По представленным данным, статистически значимых различий содержания лептина в сыворотке крови у здоровых и больных ЦП не наблюдалось. Выявлена средняя прямая корреляционная зависимость как у здоровых ($r = 0,61$; $p = 0,005$), так и у больных ЦП ($r = 0,56$; $p = 0,0002$) между ИМТ и уровнем лептина, т. е. с нарастанием ИМТ увеличивалось содержание лептина в крови. У здоровых женщин уровень лептина был статистически значимо более высоким ($p < 0,05$), чем у здоровых мужчин.

Показатели обмена лептина при ЦП различной этиологии у мужчин и женщин представлены в табл. 2.

По приведенным в табл. 2 данным наблюдались достоверные различия между уровнем лептина в крови и полом обследуемых пациентов как с вирусной, так и с алкогольной этиологией заболевания. При вирусном ЦП уровень лептина был статистически значимо выше ($p = 0,02$) у женщин, чем у мужчин. При алкогольном ЦП у женщин также имел место более высокий уровень лептина (в 1,6 раза) по сравнению с мужчинами.

Что касается трофологического статуса, то у женщин с алкогольным ЦП отмечалось достоверное уменьшение толщины КЖСТ, ОМП и содержания альбумина, чем у женщин с вирусным ЦП. Этот факт свидетельствует о наличии у них ТН, характеризующейся снижением запаса жировой ткани в организме и белково-синтетической функции печени, которая достоверно ($p = 0,02$) подтверждалась снижением содержания лептина в крови. Это объясняется, с одной стороны, выраженной у женщин с ЦП алкогольной этиологии ТН, с другой стороны, большим ИМТ, а значит, и запасом жира у женщин с ЦП вирусного генеза.

Результаты, представленные в табл. 3, отражают нарушение обмена лептина у больных ЦП с трофологической недостаточностью.

Таблица 2

Обмен лептина и трофологический статус у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии в зависимости от пола, Ме (Q₁; Q₃)

Показатель	Вирусный ЦП		Алкогольный ЦП		p
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
	1 (n = 7)	2 (n = 9)	3 (n = 11)	4 (n = 13)	
Лептин, нг/мл	9,8 (6,2; 13,4)	21,1 (9,2; 29,8)	6,9 (2,4; 10,9)	10,9 (4,5; 16,1)	p ₁₋₂ = 0,02 p ₂₋₄ = 0,02
ИМТ, кг/м ²	25,3 (23,5; 27,2)	28,3 (22,1; 33,4)	25,8 (23,5; 29,0)	25,7 (23,0; 28,8)	> 0,05
КЖСТ, мм	8,0 (5,5; 10,5)	14,4 (8,0; 18,0)	6,5 (4,5; 8,5)	8,3 (6,0; 10,0)	p ₂₋₄ = 0,006
ОМП, см	24,4 (23,9; 24,8)	25,1 (21,4; 26,9)	24,5 (22,7; 26,2)	21,4 (20,1; 22,3)	p ₂₋₄ = 0,03
Альбумины, г/л	33,5 (30,0; 37,0)	38,0 (34,0; 40,0)	38,0 (34,0; 40,0)	31,4 (28,0; 34,0)	p ₂₋₄ = 0,01
Лимфоциты, г/л	1,67 (0,9; 2,43)	1,35 (0,8; 1,59)	1,98 (1,49; 2,59)	1,79 (1,06; 2,38)	> 0,05
БЭН*, баллы	4,0 (1,5; 6,5)	4,0 (3,0; 6,0)	4,6 (2,0; 7,0)	5,2 (3,0; 7,0)	> 0,05

*Белково-энергетическая недостаточность.

Таблица 3

Обмен лептина у больных циррозом печени в зависимости от выраженности трофологической недостаточности (Ме [95 % ДИ]*)

Уровень лептина	ИМТ > 25 кг/м ² , КЖСТ > 6 мм, БЭН 1-й степени		ИМТ < 25 кг/м ² , КЖСТ ≤ 6 мм, БЭН 2-й степени	
	n	Ме [95 % ДИ]	n	Ме [95 % ДИ]
В зависимости от ИМТ				
Лептин, нг/мл	22	18,5 [13; 23,8]	18	7,4 [5,3; 8,6]
В зависимости от толщины КЖСТ				
Лептин, нг/мл	21	17,2 [13; 21,5]	19	5,1 [3,5; 6,7]
В зависимости от БЭН				
Лептин, нг/мл	25	16,3 [12; 20,5]	15	5,9 [3,3; 8,5]

* 95 % ДИ — 95%-ный доверительный интервал медианы распределения.

Из представленных данных видно, что содержание лептина в сыворотке крови было статистически значимо ниже у больных ЦП с ИМТ < 25 кг/м², КЖСТ ≤ 6 мм и БЭН средней степени. Отмечалась корреляционная зависимость между уровнем лептина и изучаемыми показателями: умеренная прямая ($r = 0,559$; $p < 0,001$) с ИМТ (что уже было отмечено выше), высокая прямая ($r = 0,813$; $p < 0,001$) с КЖСТ и умеренная обратная ($r = -0,537$; $p < 0,001$) с БЭН. Это свидетельствует о том, что при уменьшении массы жировой ткани и нарастании энергетической недостаточности у больных ЦП содержание лептина в их крови снижается.

Обсуждение. Отсутствие различий в уровне лептина у здоровых добровольцев и больных ЦП может свидетельствовать о незначительном влиянии на его обмен

функционального состояния гепатоцитов, что несколько противоречит положению о ключевой роли печени в энергетическом обмене. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят подтвердить или опровергнуть полученные нами данные.

В результате проведенного анализа было установлено, что содержание лептина в сыворотке крови и связанный с ним энергетический обмен зависят от ИМТ обследованных пациентов. Имела место прямая корреляционная зависимость между ИМТ и секрецией лептина, с нарастанием массы тела увеличивалось содержание лептина в сыворотке крови. Данный факт отражен в ряде литературных источников. Отмечено, что секреция лептина четко коррелирует с массой тела [13]. Уровень лептина отражает количество накопленного жира: при переедании он повышается, при голодании значительно снижается [2, 5, 14].

Достоверно ($p = 0,02$) наблюдались различия между уровнем лептина в крови и полом обследованных пациентов как с вирусной, так и с алкогольной этиологией заболевания. При вирусном ЦП у женщин ИМТ был выше, и поэтому отмечалось значительное увеличение содержания лептина в их крови в отличие от мужчин ($21,1 \pm 3,76$ и $9,8 \pm 2,55$ нг/мл соответственно). При алкогольном ЦП различий ИМТ у женщин и мужчин не было, однако у них также отмечался более высокий уровень лептина ($10,9 \pm 2,14$ и $6,9 \pm 1,57$ нг/мл соответственно). Полученные нами результаты соответствуют и объясняются данными других исследований. Даже после внесения поправок на массу жировой ткани уровень лептина у женщин оказался выше, чем у мужчин, что может быть связано с иным распределением жира в организме, стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона или подавляющим действием андрогенов [14, 15].

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных ЦП с признаками трофологической недостаточности (ИМТ < 25 кг/м², КЖСТ ≤ 6 мм и БЭН 2-й степени) уровень лептина достоверно ($p < 0,001$) ниже, отмечалась корреляционная зависимость между уровнем лептина и изучаемыми показателями. Это свидетельствует о том, что при истощении запасов жировой ткани и дефиците белков в организме у больных ЦП содержание лептина в их крови снижается. По данным литературы была выдвинута гипотеза об участии лептина в адаптации организма к частичному и полному голоданию (что отчасти наблюдается при ТН). При этом основными функциями лептина должны быть снижение расхода энергии за счет уменьшения синтеза гормонов щитовидной железы и теплообразования, а мобилизация энергетических ресурсов — за счет повышенной продукции глюкокортикоидов и подавления репродуктивной функции [16, 17]. Результаты исследований, выполненных в последние годы, позволяют предположить, что, возможно, именно низкий уровень лептина лежит в основе метаболических и эндокринных сдвигов, характерных для кахексии, нервной анорексии, лечебного голодания и неспецифических расстройств аппетита.

По показателям ИМТ, КЖСТ и БЭН можно судить о запасах жира, соматического и висцерального белка в организме, а также о нарушении энергетического обмена, что подтверждается статистически значимым уменьшением уровня лептина в крови при уменьшении ИМТ, КЖСТ и БЭН.

Перспективным представляется динамический контроль уровня лептина в сыворотке крови у больных ЦП для оценки состояния жирового, белкового и энергетического обменов на фоне проводимого лечения. Представляет интерес и изучение прогностической значимости уровня лептина у больных ЦП.

Таким образом, уровень лептина в крови коррелирует с массой тела как у здоровых ($r = 0,607$; $p = 0,005$), так и у больных ЦП ($r = 0,559$; $p = 0,0002$). Чем больше ИМТ, тем

выше содержание лептина. Уровень лептина в крови достоверно был выше у женщин, как у здоровых, так и у больных ЦП, чем у мужчин, что, по-видимому, связано с иным распределением жира в организме и стимулирующим или подавляющим действием женских гормонов. Концентрация лептина в крови зависит от этиологии ЦП. У женщин с алкогольным ЦП он достоверно ниже, чем в случае вирусного ЦП, что, вероятно, обусловлено развитием тяжелой ТН и нарушением энергетического обмена. Количественный показатель лептина в крови зависит от степени выраженности трофологической недостаточности. Достоверно ниже он у больных с ТН (ИМТ < 25 кг/м², КЖСТ ≤ 6 мм и БЭН 2-й степени). По уровню лептина в сыворотке крови и показателям трофологического статуса (ИМТ, КЖСТ, БЭН) можно судить о запасах жира и белка в организме, а также о нарушении энергетического обмена у пациентов с ЦП.

Литература

1. Буклис Э. П. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клинич. персп. гастроэнтерол., гепатол. 2004. № 2. С. 10–15.
2. Tritos N., Mantzoros C. S. Leptin: Its role in obesity and beyond // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40. P. 1371–1379.
3. Инюшкина Е. Н. Лептин — анарексигенный регуляторный полипептид с респираторной активностью // Вестн. Самарск. гос. ун-та. Естесств. сер. 2006. № 2 (42). С. 168–174.
4. Ruffin M., Nicolaidis P. S. Intracerebroventricular injection of murine leptin changes the postprandial metabolic rate in the rat // *Brain. Res.* 2000. Vol. 874. P. 30–36.
5. Flier J. S. Leptin expression and action: new experimental paradigms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 94. P. 4242–4245.
6. Lonnqvist F., Nordfors L., Jansson M. e. a. Leptin secretion from adipose tissue in women: Relationship to plasma levels and gene expression // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 99. P. 2398–2404.
7. Mantzoros C. S. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake // *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 4. P. 8–12.
8. Schwartz M. W., Seeley R. J. Seminars in medicine of the Beth Israel Deacon-ess Medical Center: Neuroendocrine responses to starvation and weight loss // *New Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. P. 1803–1811.
9. Райхельсон К. Л., Земченков А. Ю., Эйдельштейн В. А. и др. Оценка нутриционного статуса // РДО, материалы, журнал. 1999. № 1. С. 1–17.
10. Шульпекова Ю. О., Ивашкин В. Т. Возможности коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии // *Рус. мед. журн.* 2005. Т. 7. № 2. С. 77–81.
11. Mantzoros C. S. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake // *Mol. Psychiatry*. 1999. Vol. 4. P. 8–12.
12. Madej T., Boguski M. S., Bryant S. H. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine // *FEBS Lett.* 1998. Vol. 373. P. 13–18.
13. Ronnema T., Karonen S. L., Rissanen A. Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in identical twins discordant for obesity // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 126. P. 26–31.
14. Kolarzynski J. W., Ohannesian J. P., Considine R. V. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 4162–4165.
15. Janik J. E., Cutri B. D., Considine R. V. Interleukin 1a increases serum leptin concentrations in humans // *Ibid.* 1997. Vol. 82. P. 3084–3086.
16. Golden P. L., Maccagnan T. J., Pardridge W. M. Human blood-brain barrier leptin receptor: Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 99. P. 14–18.
17. Larsson H., Ahren B. Short — term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of change in insulin sensitivity in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 4428–4432.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.