



О. Р. Слаба

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Адипонектин крові у хворих на бронхіальну астму

Вступ. Незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні бронхіальної астми (БА), тенденція до збільшення захворюваності спостерігається у всіх вікових групах [10]. Особливу увагу привертає ріст захворюваності на БА в економічно розвинутих країнах, де надзвичайної актуальності набула проблема ожиріння [6]. Зазначимо, що наявність численних і складних патогенетичних зв'язків БА та ожиріння призводить до формування так званого феномену взаємообтяження. З одного боку, обмежується досягнення контролю перебігу БА, а з іншого – малорухливий спосіб життя, потреба в системних глюкокортикостероїдах і наявність коморбідних захворювань поглиблюють проблему надлишкової маси тіла [3]. Це спонукає до більш докладного вивчення особливостей такої констеляції та розробки індивідуальних підходів до діагностики.

Жирова клітковина вже давно перестала вважатися пасивним депо енергії. Доведено, що вона відіграє важливу роль у формуванні метаболічних порушень і запальних процесів. Адипоцити синтезують низку цитокінів та гормонально активних речовин: фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену-1, інсуліноподібний фактор росту-1, лептин, адипонектин, резистин тощо [4, 7]. Жирова тканина через ендокринні, паракринні та аутокринні впливи включена в регулювання функції багатьох органів та систем організму [9].

Вплив надлишкової маси тіла у хворих на БА зумовлений не лише механічними перешкодами, які чинить жирова тканина під час дихання, але й біологічною активністю адипоцитів. Одним із найменш досліджених адипокінів є адипонектин, секреція якого зменшується в разі ожиріння [12]. Як відомо, адипонектин сприяє нормалізації обміну ліпідів, зменшує активність запалення, покращує чутливість тканин до інсуліну [1]. Його значення в патогенезі серцево-судинних хвороб та цукрового діабету описане частково [5, 8, 11]. Патогенетична роль адипонектину у виникненні та перебігу БА вивчена недостатньо.

Мета дослідження. Визначити рівень адипонектину в крові у хворих на БА та з'ясувати клініко-лабораторні й інструментальні показники залежно від нього.

Матеріал і методи дослідження. На базі алергологічного відділення 1-ї клінічної лікарні м. Львова проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 20 хворих на БА (12 чоловіків віком від 18 до 59 років та 8 жінок віком від 24 до 80 років). Діагноз хвороби та ступінь важкості БА з'ясували на основі наказу МОЗ України № 868 від 8.10.2013 («Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі»). Критерієм включення у дослідження була наявність клінічних симптомів БА, інструментального підтвердження бронхообструктивного синдрому добовою варіабельністю й тестом із бронхолітиком. У дослідження не включали пацієнтів із вираженою супутньою патологією (декомпенсовані хвороби серцево-судинної системи, печінки, нирок, цукровий діабет у стадії декомпенсації), важким загостренням БА із загрозою зупинення дихання, вторинним ожирінням, онкологічними хворобами, вагітних. Усім хворим проведено загальноклінічне дослідження (скарги, анамнез, повне фізикальне обстеження) та антропометричні обстеження: визначення маси тіла, зросту та індексу маси тіла (ІМТ). ІМТ обчислювали за формулою Кетле: маса тіла (кг)/зріст (м)². ІМТ від 18 до 24,9 кг/м² вважається нормальним, від 25 до 29,9 кг/м² – надмірна маса, понад 30 кг/м² – ожиріння.

Крім стандартних лабораторних досліджень на підставі показників загального аналізу крові визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації, зростання якого свідчить про ендogenous інтоксикацію та процеси тканинного розпаду. Рівень С-реактивного протеїну (СРП) визначали за допомогою діагностикуму «СРП – латекс-тест» («Гранум», Україна), вміст адипонектину плазми – ферментозв'язаним імуносорбентним аналізом за допомогою набору ІФА – адипонектин (ACRP30) (Orgenium, Фінляндія).

Швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа «Пневмоскрин».

Результати опрацьовані методами варіаційної статистики. Показники подані як «медіана [перший; четвер-

тий] квартилі». Непараметричні показники порівнювали за U-критерієм Манна–Вітні. Силу та спрямованість кореляцій між параметрами визначали за критерієм Кендалла (τ). Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною за умови $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Медіана адипонектину в обстежених хворих на БА становила 114,6 [90,0; 139,1] нг/л. Істотно різнилися значення адипонектину у хворих з різним ступенем важкості хвороби. Так, у хворих із важким перебігом БА виявляли найнижчий рівень адипонектину крові – 83,5 [66,8; 110,5] нг/л, що істотно нижче, ніж за умов легкого персистентного перебігу (132,3 [111,8; 171,8] нг/л; $p = 0,03$). При персистентній БА середнього ступеня важкості медіана адипонектину становила 95,5 [90,0; 130,9] нг/л, що також істотно нижче, ніж у хворих із легким перебігом БА ($p = 0,04$).

Ожиріння у хворих на БА супроводжувалося найнижчим рівнем адипонектину крові (103,6 [84,5; 132,3] нг/л проти 120,0 [90,6; 171,8] нг/л, $p > 0,05$ у хворих з надмірною масою тіла та 137,7 [109,1; 166,4] нг/л за умов нормальної маси тіла, $p = 0,049$). Незважаючи на збільшення маси адипоцитів, які активно синтезують адипонектин, його рівень вірогідно знижується внаслідок пригнічувального ефекту ФНП- α та ІЛ-6, які продукує жирова клітковина [13].

Провівши ранговий кореляційний аналіз Кендалла, ми виявили, що у хворих із нижчим рівнем адипонектину важчий перебіг мала БА ($\tau = -0,4$; $p = 0,02$) і частіше траплялася емфізема легень ($\tau = -0,4$; $p = 0,049$). Зі збільшенням маси тіла хворих пропорційно знижувався рівень адипонектину ($\tau = -0,31$; $p = 0,049$). Також із адипонектином обернено корелювала кількість паличкоядерних нейтрофілів ($\tau = -0,3$; $p = 0,048$), моноцитів ($\tau = -0,3$; $p = 0,049$) та С-реактивного протеїну (СРП) ($\tau = -0,75$; $p = 0,009$). Крім цього, виявлено обернений зв'язок між адипонектином та життєвою місткістю легень на вдиху (ЖМЛ_{вд}).

З метою оцінки клініко-лабораторних показників у хворих на БА залежно від рівня адипонектину обстежених пацієнтів ми поділили на дві підгрупи – із рівнем адипонектину нижче та вище медіани. У 80,0 \pm 12,6 % хворих із ожирінням спостерігався рівень адипонектину нижче медіани, на відміну від пацієнтів із нормальною масою тіла, серед яких низький адипонектин зафіксовано лише у третини (33,0 \pm 14,8 %, $p < 0,05$). Серед хворих із надмірною масою тіла частота вищого та нижчого рівнів адипонектину була однаковою (по 50,0 \pm 15,2 %).

У підгрупі з нижчим рівнем адипонектину істотно частіше, ніж за умов вищого рівня, БА мала перебіг важкого ступеня (77,8 \pm 9,7 % проти 40,0 \pm 6,9 %, $p < 0,05$). В усіх пацієнтів виявляли емфізему легень (100,0 % проти 10,0 \pm 9,5 %, $p < 0,05$) та пневмосклероз (100,0 % проти 33,3 \pm 14,9 %, $p < 0,05$). Це свідчить про важчий перебіг БА у хворих із нижчим рівнем адипонектину. Такі особливості можуть бути зумовлені тим, що адипонектин бере активну участь у синтезі сурфактанту та навіть структурно до нього підб-

ний, тому гіпоадипонектинемія через дефіцит сурфактанту може впливати на появу легеневих ускладнень БА [2].

Аналіз показників ФЗД показав, що всі показники були нижчими у хворих із низьким рівнем адипонектину (див. таблицю). Рівня істотності досягли різниці між показниками ЖМЛ_{вд} (58,3 [42,3; 62,2] % та 73,3 [69,4; 87,3] %; $p = 0,03$) та СОШ₂₅₋₇₅ (26,3 [21,6; 33,4] % проти 30,5 [29,5; 36,6] %; $p = 0,049$). Отже, за умов нижчого рівня адипонектину гіршими виявились як об'ємні, так і швидкісні параметри ФЗД. Імовірно, це зумовлено поглибленням запального процесу в бронхіальному дереві, де розміщені рецептори до адипонектину, що своєю чергою призводить до посилення як обструктивних, так і рестриктивних змін за умов гіпоадипонектиемії [2].

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму залежно від рівня адипонектину

| Показники ФЗД, % | Підгрупа 1 | Підгрупа 2 | p |
|------------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| ФЖМЛ | 62,1 [58,8; 62,9] | 72,4 [56,3; 98,1] | $> 0,05$ |
| ЖМЛ _{вд} | 58,3 [42,3; 62,2] | 73,3 [69,4; 87,3] | 0,04 |
| ОФВ ₁ | 48,0 [33,5; 51,4] | 53,1 [41,8; 87,3] | $> 0,05$ |
| ОФВ ₁ /ФЖМЛ | 76,8 [73,4; 88,0] | 81,9 [71,6; 112,9] | $> 0,05$ |
| ІТ | 76,4 [73,9; 81,7] | 76,4 [74,4; 81,7] | $> 0,05$ |
| СОШ ₂₅₋₇₅ | 26,3 [21,6; 33,4] | 30,5 [29,5; 36,6] | 0,049 |
| МОШ ₂₅ | 27,1 [18,2; 37,3] | 28,3 [25,5; 38,0] | $> 0,05$ |
| МОШ ₅₀ | 25,0 [22,9; 34,2] | 33,1 [28,4; 36,4] | $> 0,05$ |
| МОШ ₇₅ | 40,2 [24,5; 51,9] | 50,1 [42,0; 58,1] | $> 0,05$ |

Примітки: ФЖМЛ – форсована життєва місткість легень; ЖМЛ_{вд} – життєва місткість легень на вдиху; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; ІТ – індекс Тіффно; СОШ₂₅₋₇₅ – середня об'ємна швидкість руху повітря на рівні 25,0–75,0 % ФЖМЛ; МОШ₂₅₋₅₀₋₇₅ – максимальна об'ємна швидкість руху повітря на рівні 25,0, 50,0 та 75,0 % ФЖМЛ.

Аналіз кореляційних зв'язків адипонектину в підгрупах хворих з його рівнем нижче та вище медіани показав, що в пацієнтів із нижчим рівнем вміст адипонектину корелював із найбільшою кількістю клінічних, лабораторних та інструментальних показників. Процес зменшення адипонектину асоціюється з більшою тривалістю хвороби та чоловічою статтю. За кореляційним аналізом, подальше зменшення адипонектину за умов початково низького рівня супроводжуватиметься збільшенням маси тіла ($\tau = -0,6$; $p = 0,01$), ендогенною інтоксикацією (за лейкоцитарним індексом інтоксикації $\tau = -0,5$; $p = 0,04$), погіршенням функції печінки (за аланінамінотрансферазою $\tau = -0,9$; $p = 0,02$ та осадовою білковою тимоловою пробою $\tau = -0,7$; $p = 0,01$), активацією запального процесу (за СРП $\tau = -0,7$; $p = 0,04$) та погіршенням ФЗД (за ЖМЛ_{вд} $\tau = 0,6$; $p = 0,049$ та МОШ₂₅ $\tau = 0,5$; $p = 0,04$). Активацію запалення можна пояснити підвищенням у крові кількості молекул адгезії у випадку гіпоадипонектиемії, що своєю чергою провокує за-

пальний процес. Крім цього, адипонектин здатний інактивувати прозапальні цитокіни [14], що також мають важливе значення у патогенезі БА.

Натомість серед хворих із вищим рівнем адипонектину не виявлено кореляційних зв'язків його вмісту з маркерами запального процесу, як за умов гіпоадипонектинемії. За кореляційним аналізом, за умов вихідного вищого рівня адипонектину несприятливим для перебігу БА є як зниження його вмісту, що асоціюється зі збільшенням ступеня важкості ($\tau = -0,5; p = 0,049$) та поглибленням ендогенної інтоксикації ($\tau = -0,5;$

$p = 0,049$), так і подальше підвищення кількості адипонектину, що супроводжується систолічною та діастолічною артеріальною гіпертензією ($\tau = 0,6; p = 0,02$ та $\tau = 0,6; p = 0,03$) і тахікардією ($\tau = 0,5; p = 0,04$).

Висновки. Виявлено, що найнижчі показники рівня адипонектину крові у хворих на БА спостерігаються за важкого перебігу хвороби та за умов ожиріння. Гіпоадипонектинемія часто супроводжується ускладненим перебігом БА та зниженням як об'ємних, так і швидкісних показників ФЗД.

Список літератури

1. Взаимосвязь уровней адипонектина и С-реактивного белка в крови при стабильном течении ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме / Е. М. Пальцева, А. В. Родина, Д. А. Андреев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – № 4. – С. 33–34.
2. Радченко Л. М. Адипонектин та його роль у внутрішній патології / Л. М. Радченко, О. Р. Слаба, Н. С. Бек // Медична гідрологія та реабілітація. – 2012. – № 1. – С. 11–18.
3. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, В. С. Берестовская [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 7. – С. 33–37.
4. Чубриева С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 1. – С. 32–43.
5. Adiponectin multimers, body weight and markers of cardiovascular risk in adolescence: Northern Ireland Young Hearts Project / Н. J. McCourt, S. J. Hunter, C. R. Cardwell [et al.] // Int. J. Obesity. – 2013. – Vol. 37, N 9. – P.1247–1253.
6. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma / A. Dixon [et al.] // Proceed. Amer. Thorac. Soc. – 2010. – Vol. 7. – P. 325–335.
7. Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women / A. Morisset, C. Huot, D. Légaré [et al.] // Obesity. – 2008. – Vol. 16. – P. 1487–1492.
8. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans / R. Nakashima, N. Kamei, K. Yamane [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2006. – Vol. 91. – P. 3873–3877.
9. Dixon A. E. Adipokines and asthma / A. E. Dixon // Chest. – 2009. – Vol. 135. – P. 255–256.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, updated 2010 [Electron resurse]. – Режим доступу : www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.
11. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study / W. S. Chow, B. M. Cheung, A. W. Tso [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 1455–1461.
12. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study / T. J. Sutherland, M. R. Sears, C. R. McLachlan [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2009. – Vol. 103, N 2. – P.101–107.
13. Relationship between metabolic syndrome and early stage coronary atherosclerosis / T. Hitsumoto, M. Takahashi, T. Lzuka [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2007. – Vol. 14. – P. 294–302.
14. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease / A. Sood // J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 108. – P. 744–753.

Стаття надійшла до редакції журналу 11 грудня 2014 р.

Адипонектин крові у хворих на бронхіальну астму

О. Р. Слаба

Вивчено показники адипонектину крові у хворих на бронхіальну астму. Найнижчий рівень адипонектину виявляли у хворих із важким перебігом хвороби та ожирінням. В усіх пацієнтів із нижчим рівнем адипонектину спостерігались ускладнення – емфізема легень та пневмосклероз. Зі зменшенням рівня адипонектину крові у хворих на бронхіальну астму зростали активність запалення та ендогенна інтоксикація (за показниками С-реактивного протеїну та лейкоцитарного індексу інтоксикації), знижувались як об'ємні, так і швидкісні параметри функції зовнішнього дихання.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, адипонектин, функція зовнішнього дихання.

Adiponectin in Patients with Bronchial Asthma

O. Slaba

Serum adiponectin levels were examined in patients with bronchial asthma. The lowest levels were observed in subjects with severe course of bronchial asthma and obesity. Besides, all these patients had complications, such as lung emphysema and pneumosclerosis. Decreasing levels of serum adiponectin were associated with higher activity of inflammation and more severe endogeneous intoxication (which were estimated based on the serum C-reactive protein levels and WBC's index of intoxication), and decreased both volume and velocity parameters of lung function test.

Keywords: bronchial asthma, obesity, adiponectin, lung function.