

УДК 616.127-005.4-071- 072.7

А. Р. Кутайні
В. К. Тащук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ДИНАМІКА РІВНІВ ЛЕПТИНУ ТА СТАН КОРОНАРНОГО І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВІВ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Ключові слова: стабільна стенокардія, лептин, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

Резюме. З метою оцінки залежності рівнів лептину та стану коронарного і функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію обстежено 42 пацієнтів. Визначено, що лептин є предиктором вищого функціонального класу стенокардії та порушень серцевого ритму і може бути використаний як непрямий маркер системного запалення, оскільки зменшення його рівня передбачає більш часте зниження С-реактивного білка. Зниження рівня лептину супроводжується зростанням показників порогового навантаження та виконаної роботи під час стрес-тесту зі слабким вірогідним зворотним кореляційним зв'язком між рівнем лептину крові та пороговим навантаженням. Гіперлептинемія передбачає негативні зрушення ліпідного складу крові, оскільки супроводжується зростанням загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також рідшим зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Вступ

Лептин є адипокином, що виробляється в основному в жировій тканині. Згідно з результатами досліджень у кардіології за останні роки, даний показник запропонований, як маркер прогресії та прогнозу ішемічної хвороби серця (ІХС) [4]. Лептин активує імунні клітини та стимулює клітинну імунну відповідь, впливає на продукцію прозапальних цитокінів або шляхом прямої дії на судинну стінку, та може впливати на початок і прогресування атеросклерозу [1, 5], стимулює активність симпатичної нервової системи, розвиток оксидантного стресу, індукує активність атеросклеротичної бляшки та агрегацію тромбоцитів [3, 11]. Вірогідність впливу лептину на серцево-судинні захворювання доведена в клінічних дослідженнях, оскільки встановлена кореляція рівня даного показника з такими загальноприйнятими чинниками кардіоваскулярного ризику, як концентрація ліпідів, рівень артеріального тиску (АТ), з показниками порушень гемостазу, судинної дисфункції та запалення у хворих на ІХС [2]. Згідно з даними досліджень, лептин грає потенційну роль у розвитку гострого коронарного синдрому, є маркером для стратифікації ризику при нестабільній стенокардії [5], проте його вплив при стабільній стенокардії (СтСт) повною мірою не досліджений.

Мета дослідження

Оцінити залежність рівнів лептину та стану коронарного і функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію.

© А. Р. Кутайні, В. К. Тащук, 2012

Матеріал і методи

Обстежено 42 пацієнти відділення хронічної ІХС Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру з діагнозом СтСт II та III функціонального класу (ФК). Усіх пацієнтів розподілено на три клінічні групи – 1-а – хворі зі зростанням вихідного рівня лептину (50,0% випадків), 2-а – хворі з відсутністю будь-яких змін рівня лептину (11,90% випадків) та 3-я – пацієнти зі зниженням вихідного рівня лептину (38,10% випадків). На початку стаціонарного лікування та через три місяці усі хворі пройшли клінічне, лабораторне (з оцінкою ліпідного профілю крові, рівнів лептину та С-реактивного білка (СРБ) крові) та інструментальне дослідження (електрокардіографія (ЕКГ) за допомогою ЕКГ-реєстратора ЮКАРД-200 (Україна) з визначенням наявності аритмій, велоергометрія (ВЕМ) на велоергометрі ВЭ-02 (Україна) з оцінкою порогового навантаження (ПН) та виконаної роботи, ехокардіографія (ЕХОКГ) ультразвуковим сканером SAL 38AS (“Toshiba”, Японія) із вимірюванням кінцевого діастолічного об’єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевого систолічного об’єму (КСО) ЛШ та фракції викиду (ФВ) ЛШ. Статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням пакета програм «Microsoft Excel 97» (Microsoft) та «Statistica for Windows v. 5.0» (StatSoft Inc., США) з обрахуванням середніх значень, стандартних похибок середнього. Вірогідність різниці кількісних показників визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів груп із різною динамікою лептину крові

Показник	Рівень лептину зріс	Рівень лептину не змінився	Рівень лептину знизився
Вік, роки	49,62±1,26	46,60±3,14	49,24±1,45
Жінки, %	52,38±10,90	20,00±12,89	50,00±12,50
Чоловіки, %	47,62±10,90	80,00±12,89	50,00±12,50
СтСт III ФК, % випадків	71,43±9,86	20,00±12,89*	50,00±12,50
СтСт II ФК, % випадків	28,57±9,86	80,00±12,89*	50,00±12,50
АГ, % випадків	85,71±7,64	60,00±21,91	81,25±9,76
СН ІА, % випадків	52,38±10,90	20,00±12,89	31,25±11,59
Порушення ритму, % випадків	38,10±10,60	0*	18,75±9,76

Примітка. * - вірогідні відмінності між групами зі зростанням та незмінним рівнем лептину ($p < 0,05$)

Обговорення результатів дослідження

При міжгруповому порівнянні відмічено, що тяжкий ФК стенокардії та порушення серцевого ритму асоціювалися з наступним збільшенням рівня лептину крові, вірогідно при порівнянні пацієнтів зі зростанням та незмінним рівнем даного маркера ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно) та невірогідно при порівнянні групи зі зростанням та зниженням лептину крові (в обох випадках $p > 0,1$). Серцева недостатність (СН) II А ст. передбачає подальше зростання аналізованого показника невірогідно при співставленні всіх груп (в обох випадках $p > 0,1$). За даними літератури приріст рівня лептину щільно пов'язаний зі зростанням ризику розвитку СН у чоловіків незалежно від індексу маси тіла [12].

Динаміка рівня досліджуваного показника не залежить від віку та статі пацієнтів, а також наявності артеріальної гіпертензії (АГ) (в усіх випадках $p > 0,5$). Однак за результатами National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study тільки в жінок у постменопаузальному віці визначений зв'язок між рівнем лептину та АТ і АГ [8, 9].

Клінічна характеристика пацієнтів груп із різною динамікою лептину крові наведена в табл. 1.

При аналізі показників лабораторного дослідження зазначено наступне. Поряд із вірогідним зниженням рівня лептину ($p < 0,001$) визначене невірогідне зниження вмісту тригліцеридів (ТГ) ($p > 0,1$), холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($p > 0,1$) при тенденції до зниження загального ХС. Рівні СРБ та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в даній групі не змінилися (в обох випадках $p > 0,5$). При вірогідному зростанні лептину ($p < 0,001$) відмічено тенденцію до зростання СРБ ($p > 0,2$) та загального ХС ($p > 0,2$) при незмінній концентрації ХС ЛПНЩ ($p > 0,5$), ХС ЛПВЩ ($p > 0,5$) та ТГ ($p > 0,5$). При цьому позитивна динаміка асоціюється з вірогідно частішим зниженням СРБ (відповідно 62,5±12,1 та 28,57±9,86% випадків, $p < 0,05$), загального ХС

(відповідно 50,00±12,5 та 9,52±3,4% випадків, $p < 0,05$), невірогідно частішим зниженням ТГ (відповідно 50,00±14,43 та 22,22±9,80% випадків, $p > 0,1$) та з відсутністю жодного випадку зростання ХС ЛПНЩ.

У пацієнтів із незмінним рівнем лептину ($p > 0,5$) не відбулося істотних змін СРБ ($p > 0,5$) та загального ХС ($p > 0,5$), проте, з'ясована тенденція до зниження ХС ЛПНЩ ($p > 0,2$), ТГ ($p > 0,2$) та зростання ХС ЛПВЩ ($p > 0,2$). При порівнянні 1-ї та 2-ї груп лише за несприятливих змін рівня лептину відбулося зростання загального ХС та ХС ЛПНЩ, зниження ТГ визначено невірогідно рідше (відповідно 22,22±9,80 та 50,00±25,00, $p > 0,1$), зростання ХС ЛПВЩ вірогідно рідше (відповідно 33,33±15,71 та 100% випадків, $p < 0,001$). Лабораторна характеристика пацієнтів груп з різною динамікою лептину наведена в табл. 2.

Розгляд параметрів ЕхоКГ показав відсутність взаємовідношення між будь-якою динамікою рівня лептину та змінами об'ємів ЛШ і ФВ ЛШ, оскільки в усіх групах дані показники суттєво не змінилися (в усіх випадках $p > 0,5$). Це співпадає з деякими даними літератури, що рівень цього маркера не значно корелює із показниками діастолічної та систолічної функції ЛШ у чоловіків та жінок [6]. Проте, згідно з результатами Framingham Heart Study, концентрація лептину була зворотно пов'язана з масою та товщиною стінок ЛШ і розмірами лівого передсердя [7].

При аналізі даних ВЕМ-проби встановлено, що зниження рівня лептину крові співвідноситься з вірогідним приростом показників ПН ($p < 0,01$) та виконаної роботи ($p < 0,05$), тоді як за зростання лептину приріст даних показників є невірогідним (відповідно $p > 0,1$ та $p > 0,2$). Істотних розбіжностей у частоті виявлення вказаних змін не виявлено в жодній із груп – щодо ПН відповідно 53,85±13,83 та 50,00±11,79% випадків ($p > 0,5$) та щодо виконаної роботи відповідно 46,15±13,83 та 50,00±11,79% випадків ($p > 0,5$).

Таблиця 2

Лабораторна характеристика пацієнтів груп із різною динамікою лептину крові

Показник	Рівень лептину зріс			Рівень лептину не змінився			Рівень лептину знизився		
	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Закінчення спостереження
Лептин, нг/мл	9,65±1,38	23,2±4,06	11,74±4,29	11,04±3,98	4,14±2,58	26,18±4,17	9,53±2,41		
СРБ, мг/л	4,50±1,05	6,44±1,70	2,00±1,12	5,45±0,60	5,02±0,53	3,82±0,97	4,87±2,04		
Заг. ХС, ммоль/л	5,11±0,27	5,52±0,32	1,62±0,26	1,9±0,22	2,22±0,17	4,77±0,23	4,55±0,28		
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,72±0,16	1,6±0,22	4,99±1,43	3,00±1,46	4,84±0,36	2,14±0,24	2,14±0,24		
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,33	4,60±0,46	2,45±0,46	2,08±0,25	1,98±0,14	4,18±0,4	4,18±0,4		
ТГ, ммоль/л	2,27±0,19	2,39±0,13				1,72±0,17			

Таблиця 3

Характеристика результатів інструментальних досліджень пацієнтів груп з різною динамікою лептину крові

Показник	Рівень лептину зріс			Рівень лептину не змінився			Рівень лептину знизився		
	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Закінчення спостереження
КДО ЛШ, мл	113,92±6,12	108,81±3,81	103,84±11,94	103,84±11,94	37,68±6,04	116,14±8,09	116,14±8,09		
КСО ЛШ, мл	46,38±3,82	43,19±2,26	63,40±2,69	63,40±2,69	153,40±19,79	45,78±3,39	45,78±3,39		
ФВ ЛШ, %	59,62±0,97	60,14±0,80	84,75±9,83	125,40±17,73	59,68±12,08	59,88±0,78	59,88±0,78		
ПН, Вт	68,84±8,31	84,75±9,83	25,54±4,20	49,98±10,02	84,54±7,81	124,39±13,10*	84,54±7,81		
Робота, кДж	20,36±3,86				24,30±3,47	42,54±6,31*	24,30±3,47		

Примітка. * - вірогідні відмінності всередині групи (p<0,05).

Пацієнти з незмінним рівнем лептину мають невірогідний приріст ПН ($p > 0,1$), однак при цьому показник виконаної роботи не змінився ($p > 0,5$). При порівнянні 1-ї та 2-ї груп частота виявлення приросту вказаних параметрів не відрізняється – в обох випадках відповідно $50,00 \pm 11,79\%$ та $60,00 \pm 21,91$ випадків ($p > 0,5$).

Кореляційний аналіз виявив слабкий вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем лептину крові та ПН ($r = -0,3$, $p < 0,05$), як наведено на рисунку.

Характеристика результатів інструментальних досліджень пацієнтів груп із різною динамікою лептину наведена в табл. 3.

Таким чином, зростання рівня лептину відбувається вірогідно частіше за наявності вищого ФК стенокардії ($p < 0,05$) та порушень серцевого ритму ($p < 0,001$), що може пояснюватися стимуляцією симпатoadреналової системи та хронічною гіперактивацією нейрогуморальних систем [1].

Сприятлива динаміка у вигляді зниження вихідного рівня даного маркера відбувається паралельно з частішим, порівняно з несприятливими змінами, зниженням загального ХС ($p < 0,05$), відсутністю жодного випадку зростання ХС ЛПНЩ. Хоча, за власними даними, у цій групі зменшення ТГ є лише невірогідно частішим ($p > 0,1$), література свідчить про те, що гіперлептинемія у хворих на ІХС реалізує свій негативний вплив на ліпідний обмін шляхом зміни ліпідного складу крові в бік зростання рівня ТГ та зниження вмісту ХС ЛПВЩ [1,2]. Це збігається з власними даними, оскільки несприятлива динаміка у вигляді зростання вихідного рівня лептину, порівняно з відсутністю змін даного показника, супроводжується рідшим збільшенням ХС ЛПВЩ ($p < 0,001$), а також зростанням загального ХС, ХС ЛПНЩ. За даними Stanislas

study зростання концентрації лептину асоціюється зі збільшенням загального ХС та ТГ у чоловіків, та зі зниженням ХС ЛПВЩ у жінок [10].

За зниження вихідного рівня лептину зменшення концентрації СРБ відмічене частіше ($p < 0,05$). Це підтверджено даними літератури, згідно з якими лептин позитивно корелює з СРБ [4, 5].

Приріст показників ПН ($p < 0,01$) та виконаної роботи ($p < 0,05$) супроводжує зниження рівня лептину крові.

Висновки

1. Лептин є предиктором вищого функціонального класу стенокардії та порушень серцевого ритму, а зниження його рівня супроводжується зростанням показників порогового навантаження та виконаної роботи під час стрес-тесту зі слабким вірогідним зворотним кореляційним зв'язком між рівнем лептину крові та пороговим навантаженням.

2. Гіперлептинемія передбачає негативні зрушення ліпідного складу крові, оскільки супроводжується зростанням загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також рідшим зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

3. Лептин може бути використаний як непрямий маркер системного запалення, оскільки зменшення його рівня передбачає більш часте зниження СРБ.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення ролі лептину в прогресуванні атеросклерозу доцільне з метою визначення стратифікації ризику при стабільній стенокардії.

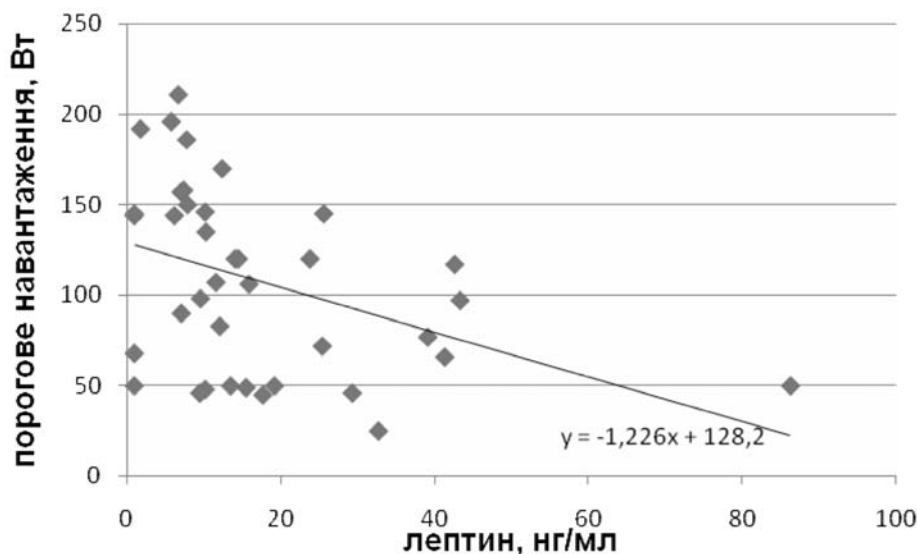


Рис. Кореляційний зв'язок між рівнем лептину крові та порогового навантаження

Література. 1. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 6. – С. 71-78. 2. Серкова В.К. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / В.К. Серкова, Ю.Л. Кобринчук, В.А. Романова // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 3. – С. 19-23. 3. Leptin in acute coronary syndromes: has the time come for its use in risk stratification? / В. Amasyali, S. Kose, H. Kursaklioglu [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 130, № 2. – P. 264-265. 4. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease / B. Bigalke, K. Stellos, T. Geisler [et al.] // Platelets. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 11-19. 5. Association of plasma leptin levels and complexity of the culprit lesion in patients with unstable angina / L. Dubey, H. Zeng, S. Hashmi [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 126, № 2. – P. 183-189. 6. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease / H. Fukuta, N. Ohte, K. Wakami [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108, № 8. – P. 1081-1085. 7. Relation of serum leptin with cardiac mass and left atrial dimension in individuals >70 years of age / W. Lieb, L.M. Sullivan, J. Aragam [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104, № 4. – P. 602-605. 8. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study / D. Ma, M.F. Feitosa, J.B. Wilk [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 473-479. 9. Circulating levels of adiponectin, leptin, and tumour necrosis factor alpha in hypertension / J.V. Patel, H.S. Lim, K. Dubb [et al.] // Ann. Med. – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 291-300. 10. Sex-dependent associations of leptin with metabolic syndrome-related variables: the Stanislas study / A. Samara, B. Herbeth, R. Aubert [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 196-201. 11. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction / F. Taneli, S. Yegane, C. Ulman [et al.] // Angiology. – 2006. – Vol. 57, № 3. – P. 267-272. 12. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? / S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, P.H. Whincup [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 18. – P. 1870-1877. УДК 616.127-005.4-071- 072.7

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЛЕПТИНА И СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.Р.Кутайни, В.К.Ташчук

Резюме. С целью оценки зависимости уровней лептина и состояния коронарного и функционального резервов у больных стабильной стенокардией обследовано 42 пациента. Установлено, что лептин является предиктором более высокого функционального класса стенокардии и нарушений сердечного ритма и может быть использован как косвенный маркер системного воспаления, так как снижение его уров-

ня предусматривает более частое уменьшение С-реактивного белка. Снижение уровня лептина сопровождается возрастанием показателей пороговой нагрузки и выполненной работы во время стресс-теста со слабой достоверной обратной корреляционной связью между уровнем лептина и пороговой нагрузкой. Гиперлептинемия предусматривает негативные изменения липидного состава крови, так как сопровождается возрастанием общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также менее частым возрастанием холестерина липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, лептин, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности.

UDC 616.127-005.4-071- 072.7

THE DYNAMICS OF THE LEPTIN LEVELS AND THE STATE OF THE CORONARY AND FUNCTIONAL RESERVES IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A.R.Kutayni, V.K.Tashchuk

The aim of the research. To evaluate the leptin levels and the state of the coronary and functional reserves in patients with stable angina.

Methods. 42 patients have been examined. At the beginning of treatment and after three months all patients have clinical, laboratory and instrumental survey.

Results. It has been found out that leptin is a predictor of the highest functional class of angina pectoris and disturbances of the heart rate and may be used as an indirect marker of systemic inflammation, since a decrease of its level envisages a more frequent reduction of C-reactive protein. A reduction of the leptin level is accompanied with a growth of the indices of threshold loading and the work performed during a stress-test with a weak correlation feedback between the leptin level and threshold loading.

Conclusions. Hyperleptinemia envisage negative derangements of the blood lipid composition, so long as it is accompanied with an elevation of the total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, as well as less frequent increase of the cholesterol of high-density lipoproteins.

Key words: stable angina, leptin, total cholesterol, cholesterol of low-density lipoproteins, cholesterol of high-density lipoproteins.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №2(40). - P. 76-80.

Надійшла до редакції 25.05.2012

Рецензент – проф. Т.О. Плачук

© А. Р. Кутайни, В. К. Ташчук, 2012