

На нашу думку, в основі різного впливу надваги та ожиріння на перебіг серцево-судинної патології може лежати зміна продукції адипокінів (adipose derived hormones), які приймають участь у порушенні вуглеводного та ліпідного обмінів, регуляції запалення та імунного гомеостазу. Ми провели огляд сучасних даних літератури щодо синтезу, механізмів впливу та клінічного значення лептину та адипонектину в нормі та при патології [7, 11] та виявили, що, якщо синтез та його регуляція досить вивчені, то вміст цих гормонів за умов різних хвороб вивчений ще недостатньо, дані дуже різняться, що вимагає продовження накопичення наукових фактів та трактовки ролі лептину та адипонектину у виникненні та розвитку ряду хвороб внутрішніх органів. Звертає увагу факт, що, за нашими даними, у хворих на ГХ та ІХС виявлені різні вмісти цих адипоцитокінів (нормальні, понижені, підвишені), що може вказувати саме на неоднорідність когорти пацієнтів та зумовлювати названий вище парадокс ожиріння чи різну ефективність медикаментозного лікування. Важливо, що у регуляції продукції обох адипокінів приймають участь не лише метаболічні та центральні механізми, а й ціла низка медикаментів, які пацієнти можуть приймати тривало або у великих дозах. Це передусім відноситься до засобів, які приймають хворі з серцево-судинною патологією та зміненим метаболічним статусом - тіазолідинедіонів, фенофібратів, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину II, небівололу, амлодипіну, статинів, омега-3 жирних кислот. Тому вплив стандартних схем лікування на вміст адипоцитокінів ще потребує вивчення. Усі дані доказової медицини зараз є дослідженнями ефективності тих чи інших фармакологічних препаратів, тому, враховуючи неоднозначність визначення ефективності засобу без врахування генетичних особливостей, цей фактор також може зумовлювати описаний вище парадокс ожиріння та різну відповідь на лікування. У той же час, корекція продукції адипоцитокінів може розглядатись як нова терапевтична мішень, що потребує нових експериментальних та клінічних досліджень.

За нашими даними, у хворих на ГХ на фоні надваги та ожиріння, у тому числі, в жінок виявлені як нормальні, так і підвишені рівні вивчених адипоцитокінів, що наводить на думку про багатофакторність регуляції продукції адипоцитокінів та універсальний регуляторний вплив їх, різний при різних метаболічних умовах [1]. У хворих на ГХ з надвагою та ожирінням медіана рівня лептину відповідала верхній межі норми – 17,816 нг/мл, тобто, лише в половини таких пацієнтів рівень гормону був підвищеним. На нашу думку, це може бути пов'язано з лептинорезистентністю. Для діагностики лептинорезистентності запропоновано визначати співвідношення вмістів лептину та тригліцеридів (ТГ), зростання якого більше ніж 2,7 є ознакою резистентності, переважно зумовленої блоком рецепторів. За нашими даними, лептинорезистентність діагностована в 72,7% хворих на ГХ на фоні надваги чи ожиріння (50% з надвагою та 100% з ожирінням). Більш важливо, що рівень лептинорезистентності виявився пропорційним рівню артеріального тиску та параметрам ліпідного метаболізму. За непараметричним ранговим аналізом Кендалла, лептинорезистентність прямо корелювала з діастолічним артеріальним тиском ($\tau = 0,59$; $p = 0,03$) та розрахованими відношеннями показників ліпідного метаболізму – співвідношенням ліпопротеїдів дуже низької густини та холестерину (ЛДНГ/ХС; $\tau = -0,70$; $p = 0,01$) або ліпопротеїдів дуже низької густини до ліпопротеїдів низької густини (ЛДНГ/ЛНГ; $\tau = -0,61$; $p = 0,02$). Загалом, істотні кореляції клініко-лабораторних параметрів були різними у хворих з нормальним та підвищеним рівнями лептину. Різні рівні лептину описані нами також в жінок з ГХ та ожирінням, що обстежувались та лікувались амбулаторно [1]. За даними непараметричного рангового аналізу Кендалла, за умов низького та нормального вихідних рівнів лептину крові його зростання в динаміці є несприятливим, оскільки істотно асоціюється зі збільшенням ступеня гіпертензії. У той же час, гіперлептинемія прямо істотно асоціюється з дисліпідемією, передовсім із збільшенням ЛНГ та підвищенням коефіцієнту атерогенності плазми. Крім того, помірна гіперлептинемія супроводжується більшим значенням пульсового артеріального тиску, що є непрямим маркером жорсткості артерій та поганою прогностичною ознакою за умов серцево-судинної патології. Вивчаючи особливості ГХ на фоні надваги та ожиріння, ми звернули увагу на величину електричної систоли шлуночків, що є важливим предиктором прогнозування розвитку життєво небезпечних аритмій. Виявилось, що тривалість електричної систоли шлуночків корелювала з структурно-функціональними показниками серця у чоловіків молодого та середнього віку, причому кореляції були різними в різних вікових групах. Більше істотних рангових кореляцій Кендалла було зафіксовано у пацієнтів середнього віку, в яких величина інтервалу QT корелювала з фракцією викиду (систолична дисфункція), величиною лівого передсердя (діастолічна дисфункція), товщиною стінки лівого шлуночка (гіпертрофія міокарда), діаметром висхідної аорти [12].

Вже не підлягає сумніву, що у патогенезі ГХ, МС та ожиріння має дуже важливе значення активація симпатичної нервової системи. Вважаємо, що за умов ІХС також спостерігається дисбаланс активності ланок автономної нервової системи, хоча ці дані є менш вивченими. Проаналізувавши сучасну наукову літературу, ми переконались, що підвищення тонуусу симпатичної іннервації супроводжується посиленням хронотропної, дромотропної та інотропної функцій серця; активація

симптоадrenalової системи і стимуляція симпатичних нервів викликають судинозвужувальний ефект і, як наслідок, підвищення артеріального тиску. Крім того, патогенез ГХ тісно пов'язаний з вегетативними розладами [3, 4, 23]. Ці теоретичні викладки підтвержені власними дослідженнями стану вегетативної нервової системи та рівнів тривожності у хворих на ГХ на фоні надваги та ожиріння. Ми виявили, що в таких пацієнтів спостерігається дисфункція вегетативної нервової системи за рахунок збільшення активності симпатичної нервової системи, що послаблюється з віком (обернена параметрична кореляція Пірсона), та зростання рівнів як реактивної, так і особистісної тривожності. У хворих зі значною перевагою симпатичної іннервації та високою тривожністю встановлені певні особливості клінічного перебігу ГХ, які стосуються також метаболічного статусу (рівня глюкози натще, вмісту скринінгових ліпідів крові тощо). На нашу думку, визначення вегетативної дисфункції та діагностика супутніх тривожних розладів є досить простими у проведенні, достатньо інформативними та дозволяють краще зрозуміти особливості симптоматики та, що особливо важливо, визначитись з тактикою лікування конкретного пацієнта.

Не менше уваги ми приділили вивченню особливостей перебігу ІХС на фоні надваги та ожиріння. Зв'язок патогенезу ІХС з порушеннями ліпідного метаболізму вже не викликає сумнівів, проте патогенетичні асоціації з змінами вуглеводного метаболізму потребують ще більш детального вивчення, особливо це стосується преіадиабетичних станів. Проведене вивчення клініко-лабораторних предикторів інсулінорезистентності у 116 хворих на ІХС має не тільки наукове, а й важливе практичне значення, оскільки дозволяє практичному лікарю без вартісних затратних методів дослідження діагностувати інсулінорезистентність, яка, за умов значного вираження, також потребує корекції (метформін, тіазодидинедіони, блокатори рецепторів до ангіотензину II). Були виявлені предиктори інсулінорезистентності, які не залежать від статі пацієнтів, та гендер-залежні предиктори. За покороковим дискримінантним аналізом встановлено, що спільними предикторами інсулінорезистентності для жінок та чоловіків виявились рівень глікемії натще $\geq 5,8$ ммоль/л, вміст $HbA_{1c} \geq 5,5\%$, наявність чотирьох та більше критеріїв МС та сонографічні ознаки стеатозу печінки. Тільки для жінок додатковими предикторами були зростання індексу симпатичної активації $\geq 55\%$, збільшення співвідношення ТГ/ХС-ЛВГ $\geq 1,7$, наявність кальцинозу клапанів серця та ожиріння. Для чоловіків додатковими предикторами стали збільшення обводу стегон ≥ 105 см, кризовий перебіг гіпертензії, післяінфарктний кардіосклероз та значення індексованої маси міокарда лівого шлуночка ≥ 65 г/м^{2,7} [6].

Патогенетичний синтропічний зв'язок ожиріння та серцево-судинної патології зумовлений також тим, що ожиріння також відноситься до протромботичних станів, що пояснюється надмірною активацією тромбоцитів та факторів згортання крові, порушенням рівноваги про- та антикоагулянтної систем, пригніченням фібринолізу, ендотеліальною дисфункцією й хронічним запаленням. Аналіз результатів обстеження 106 хворих на ІХС з надвагою та ожирінням переконливо показав, що в таких пацієнтів необхідно визначати маркери гіперкоагуляції (фібриноген, фібрин-мономер, D-димер) та агрегаційну здатність тромбоцитів, які поки що не входять до стандартів обстеження. Коагуляційний гемостаз у таких пацієнтів характеризувався вищими показниками D-димера, ніж за умов нормальної маси тіла, а в 47% хворих з ожирінням рівень D-димерів перевищував 120 нг/мл, що є маркером тромбозу. Тромбоцитарний гемостаз хворих на ІХС з надвагою та ожирінням свідчив про вищий рівень агрегації тромбоцитів на фоні застосування аспірину, що може свідчити про знижену чутливість тромбоцитів до дії аспірину [16]. Ці результати ілюструють попередні наші наукові публікації щодо аспіринорезистентності та мають неабияку прикладну практичну цінність. Наші дослідження також показали, що розвиток та прогресування ІХС зумовлені не лише метаболічними розладами, а й патогенетичним впливом стресу та інших, зокрема, несприятливих, загальних адаптаційних реакцій. Проаналізувавши взаємозв'язки між різними типами адаптаційних реакцій та виникненням гострих серцево-судинних ускладнень, ми виявили найгірший прогноз в пацієнтів з стрес-реакцією, тоді як найкращий – за умов еустрес-реакцій – спокійної та підвищеної активації [14,15]. Подібні результати були раніше описані співробітниками нашої кафедри у хворих на ІХС за умов гіпохолестеринемії та анемії.

На нашу думку, ожиріння буде також змінювати перебіг хронічної серцевої недостатності (СН), який, за результатами наших попередніх досліджень, також залежить від активності синдрому ендогенної інтоксикації. Тому ми дослідили особливості стандартних параметрів ліпідного спектру у хворих з хронічною СН на фоні ожиріння залежно від вираженості синдрому ендогенної інтоксикації [13]. Аналіз результатів обстеження 107 хворих показав, що хронічна СН часто перебігає на тлі ендогенної інтоксикації та гіпохолестеринемії. Особливо часто ця комбінація несприятливих прогностичних факторів зустрічається за умов середнього і високого ступенів ендогенної інтоксикації: чим вищий ступінь ендогенної інтоксикації, визначений за рівнем молекул середньої маси, тим важчий ступінь гіпохолестеринемії. Досить несподівано виявилось, що виражене ожиріння

3 ступеня супроводжувалося найнижчими показниками рівня холестеролу та ліпопротеїдів високої та низької густини, тоді як найнижчий вміст проатерогенних тригліцеридів мали хворі з нормальною масою тіла.

ВИСНОВКИ

1. Проведене вивчення вихідних параметрів ліпідного та вуглеводного метаболізму показало їх важливе діагностичне та прогностичне значення та визначальну роль в ефективності лікування хронічної ІХС, та АГ на фоні ожиріння. Роль ожиріння у перебігу хвороб внутрішніх органів може бути охарактеризована як парадокс ожиріння.

2. Коморбідний перебіг ГХ та ожиріння характеризується синтропією та інтерференцією, медіана рівня лептину у таких пацієнтів відповідає верхній межі норми – 17,816 нг/мл. Лептинорезистентність діагностована в 72,7% хворих, вона прямо корелювала з діастолічним тиском ($\tau = 0,59$; $p = 0,03$) та відношеннями ЛДНГ/ХС ($\tau = -0,70$; $p = 0,01$) та ЛДНГ/ЛНГ ($\tau = -0,61$; $p = 0,02$). Істотні кореляції у хворих з нормальним та підвищеним рівнями лептину були різними. У пацієток з ГХ та ожирінням за умов низького та нормального рівнів лептину його зростання асоціюється зі збільшенням ступеня АГ, а гіперлептинемія прямо істотно асоціюється із збільшенням ЛНГ та підвищенням коефіцієнту атерогенності. Електрична систола шлуночків корелювала з структурно-функціональними показниками серця у чоловіків: величина інтервалу QT корелювала з фракцією викиду, величиною лівого передсердя, товщиною стінки ЛШ, діаметром висхідної аорти. У пацієнтів з ГХ спостерігається дисфункція ВНС за рахунок збільшення активності симпатичної нервової системи, помірний рівень реактивної та високий рівень особистісної тривожності.

3. Спільними предикторами інсулінорезистентності для чоловіків та жінок є рівень глікемії натще $\geq 5,8$ ммоль/л, вміст $HbA_{1c} \geq 5,5$ %, ≥ 4 критеріїв МС та наявність стеатозу печінки. У жінок предикторами є індекс симпатичної активації $\geq 55\%$, співвідношення ТГ/ХС-ЛВГ $\geq 1,7$, наявність кальцинозу клапанів серця та ожиріння, у чоловіків – значення обводу стегон ≥ 105 см, кризовий перебіг гіпертензії, післяінфарктний кардіосклероз та значення індексованої маси міокарда лівого шлуночка ≥ 65 г/м^{2,7}.

4. У хворих на ІХС з ожирінням коагуляційний гемостаз характеризується вищими показниками D-димера, ніж за умов нормальної маси тіла, у 47% хворих з ожирінням рівень D-димерів ≥ 120 нг/мл, що є маркером тромбозу. Тромбоцитарний гемостаз характеризується вищим рівнем агрегаційної активності тромбоцитів на фоні застосування аспірину, що може свідчити про знижену чутливість тромбоцитів до його дії. Стресорна перебудова кардіоваскулярного русла за умов стрес-реакції та інших несприятливих типів адаптаційних реакцій створює передумови для виникнення та прогресування ІХС та її ускладнення СН. Хронічна СН часто перебігає на тлі ендогенної інтоксикації та гіпоХС, чим вищий ступінь ендогенної інтоксикації, тим важчий ступінь гіпоХС. Ожиріння 3 ступеня супроводжувалося найнижчими показниками ХС, ХС-ЛВГ та ХС-ЛНГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бек Н.С. Взаємоз'язки між рівнем лептину, ліпідами крові та пульсовим артеріальним тиском у пацієток з гіпертонічною хворобою та ожирінням / Н.С. Бек, Л.М. Радченко // Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 26–28 вересня 2012 р. – 2012. – Додаток 1. – С. 10-11.
2. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талева, В.А. Шумаков. – Киев: Четверта хвиля, 2009. – 413 с.
3. Візір В.А. Особливості перебігу та корекції артеріальної гіпертензії у хворих із супутньою вегетативною дисфункцією / В.А. Візір, І.М. Волошина // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 2. – С. 80-84.
4. Зуйкова А.А. Динамика показателей математического анализа ритма и вторичных показателей вариационной пульсометрии больных с патологией сердечно-сосудистой системы / А.А. Зуйкова // Системный анализ и правление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4. – С. 177-180.
5. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение / И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2012. – Т. 88, № 2. – С. 157-160.
6. Королюк О.Я. Предиктори інсулінорезистентності при ішемічній хворобі серця / О.Я. Королюк // Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 26–28 вересня 2012 р. – 2012. – Додаток 1. – С. 68-69.
7. Лептин та його роль у внутрішній патології / О.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек, Л.М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 101-109.
8. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб з захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 6. – С. 6-9.
9. Півоварова О.А. Порушення функціонального стану респіраторного відділу легень у хворих на цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром (огляд літератури) / О.А. Півоварова, Б.М. Маньковський // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 126-135.
10. Питецкая Н.И. Гендерные особенности метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / Н.И. Питецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 16-20.
11. Радченко Л.М. Адипонектин та його роль у внутрішній патології / Л.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек // Медична гідрологія та реабілітація. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 11-18.
12. Радченко О.М. Електрична систола шлуночків та структурно – функціональні параметри серця у хворих високого кардіоваскулярного ризику / О.М. Радченко, Н.С. Бек // Матеріали УІІ південноукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів», м. Одеса, 11 квітня 2012 р. – 2012. – С. 134-135.

13. Радченко О.М. Ліпіди крові у хворих на ішемічну хворобу з серцевою недостатністю залежно від ендогенної інтоксикації / О.М. Радченко, М.О. Кондратюк // Матеріали УП південноукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів», м. Одеса, 11 квітня 2012 р. – 2012. – С. 82.
14. Радченко О.М. Роль стресу та загальних адаптаційних реакцій у розвитку та прогресуванні ішемічної хвороби серця (огляд літератури та власні дослідження) / О.М. Радченко, А.Л. Філіпюк // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 1-2. – С. 50-53.
15. Філіпюк А.Л. Вживаність пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від типу адаптаційної реакції / А.Л. Філіпюк, О.М. Радченко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 1-2. – С. 96-100.
16. Філіпюк А.Л. Оцінка показників системи гемостазу у хворих на хронічну ІХС з ожирінням / А.Л. Філіпюк, Н.Т. Скорейко // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; Випуск 79, Т. 2, К. 1 – Запоріжжя, 2012. – С. 90-95.
17. Forsblom C. Прогностична значимість метаболічного синдрому для цукрового діабету I типу / С. Forsblom // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 5. – С. 16-17.
18. Harmancey R. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C.R. Wilson, H. Taegtmeyer // Hypertension. – 2008. – V. 52. – P. 181-188.
19. Hossain P. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge / P. Hossain, B. Kavar, M.E. Nahas // NEJM. – 2007. – V. 356. – P. 213-215.
20. Insulin resistance and incident gallbladder disease in pregnancy / C.W. Ko, S.A. Beresford, S.J. Schulte, S.P. Lee // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – V. 6. – P. 76-81.
21. Lavie C.J. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss / C.J. Lavie, R.V. Milani, H.O. Ventura // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – V. 53. – P. 1925-1932.
22. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity; relationship to left ventricular function and serum free fatty acids levels / M. Kankaanpaa, H.R. Lehto, J.P. Parkka [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – V. 91. – P. 4689-4695.
23. Narkiewicz K. Das sympathische Nervensystem: gut und böse zugleich / K. Narkiewicz // Druckpunkt. – 2011. – № 1. – P. 6.
24. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation / R.K. Simmons, K.G. Alberti, E.A. Gale [et al.] // Diabetologia. – 2010. – V. 53. – P. 600-605.

O.M. RADCHENKO, A.L. FILIPYUK

THE CLINICAL VALUE AND CHARACTERISTIC OF PARAMETERS OF LIPID, CARBOHYDRATE METABOLISM, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART UNDER THE INFLUENCE OF STANDARD TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH OBESITY

On the basis of clinical examination, laboratory and instrumental results in patients with disorders of the cardiovascular system combined with obesity, diagnostic value of initial parameters of lipid, carbohydrate metabolism, haemostasis, structural and functional parameters of the heart were established. A number of metabolic parameters that are essential for the progression of cardiovascular system diseases were established. It was emphasized the peculiarities of the course of essential hypertension and ischemic heart disease combined with obesity, diagnostic value of leptin in patients with essential hypertension combined with obesity, lipid parameters in patients with chronic heart failure and obesity and endogenous intoxication syndrome.

Keywords: ischemic heart disease, essential hypertension, chronic heart failure, obesity, metabolic syndrome, leptin, lipid metabolism.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дата поступлення: 20.09.2012 р.