

© Ковальова Ю. О.

УДК [616.127-005.4:616.12-009.72]-056.257-078:57.088.6

**Ковальова Ю. О.**

## ІМУНОЗАПАЛЬНІ ЧИННИКИ ТА ЛЕПТИНЕМІЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

doktor64@mail.ru

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти в прогресуванні хронічної серцевої недостатності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і ішемічною хворобою серця з нирковою дисфункцією і анемічним синдромом», № державної реєстрації 0108 U007051.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає перше місце серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) – 22,4% від загальної захворюваності і є однією з головних причин інвалідності (32%) та смертності в Україні і економічно заможних країнах [6]. Стенокардія є найбільш розповсюдженою формою ІХС.

По даним ВООЗ до 2030 року близько 23,3 млн. чоловік помре від ССЗ, головним чином, від хвороб серця та інсульту, які, за прогнозами, залишаться єдиними основними причинами смерті. Як свідчать результати ВООЗ: 9,4 мільйона щорічних випадків смерті, або 16,5% всіх випадків смерті може бути обумовлені підвищеним артеріальним тиском. У це число входять 51% випадків смерті в результаті інсультів і 45% випадків смерті в результаті ішемічної хвороби серця [4].

У ряді клінічних робіт у сироватці крові хворих з ІХС виявлене підвищення рівнів фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8), встановлено їх зв'язок із ступенем ураження коронарного русла, дестабілізацією перебігу захворювання [3,5].

Ожиріння є надзвичайно важливою проблемою сучасної медицини. Згідно даних ВООЗ розповсюдженість ожиріння зростає щорічно у всіх країнах світу і становить значиму соціальну та медичну проблему [4].

Встановлено, що ожиріння скорочує життя людини в середньому на сім років. В США щороку приблизно 300 тисяч смертей пов'язують з ожирінням, а смертність з цієї причини переважає тільки смертність від паління [8].

Відомо, що адипозна тканина продукує низку біологічно активних речовин, зокрема лептин. Лептин (греч. leptos – тонкий) – поліпептид з масою 16 кД, який складається із 167 амінокислотних остатків, гомологічний по структурі з цитокінами, котрий має здатність доносити інформацію до гіпоталамічних ділянок про жировий обмін і масу тіла [1].

**Мета дослідження** – визначення порушень маркерів запалення і лептину у хворих на стабільну стенокардію з ожирінням.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі Харківської міської клінічної лікарні № 27 на 46 хворих на стабільну стенокардію (СС) II та III функціонального класу (ФК) (згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів – Canadian Cardiovascular Society's functional classification system). Хворі були в віці 48-69 років (середній вік – 58,6 $\pm$ 8,7 років) з тривалістю захворювання від 1 до 15 років (середня тривалість – 7,8 $\pm$ 4,7 років). Діагноз СС виставляли на основі рекомендацій Українського кардіологічного товариства за 2004-2006 роки і Наказу № 54 МОЗ України від 14.02.2006 року. У 18 хворих на СС (група порівняння) діагностовано нормальну масу тіла (НМТ) і у 28 хворих – ожиріння 1 ст. Тривалість ожиріння рівнялась 11,2 $\pm$ 3,6 років.

У відповідності з метою дослідження всім хворим проводили клінічне обстеження, інструментальне та лабораторне дослідження згідно з загальноприйнятими стандартними критеріями, реєстрували ЕКГ в 12 відведеннях, визначали морфологічний стан міокарда та показники центральної гемодинаміки за допомогою доплер-ЕхоКГ на ультразвуковому апараті «Philips HD1 1XE» (USA).

В дослідження не включали хворих на ревматичні захворювання, гострий інфаркт міокарда, СС з фракцією викиду лівого шлуночка < 40%, аритмії, які спричиняють порушення гемодинаміки та потребують корекції антиаритмічними засобами, ниркову та печінкову недостатність, захворювання легень.

Контрольну групу склали 20 осіб (8 – чоловіків і 12 – жінок, середній вік яких був 54,26 $\pm$ 4,2 роки) і які відповідали за віком та статтю обстеженим хворим (не було достовірних відмінностей ні з однією із груп). У них при ретельному обстеженні, що включало інструментальні і біохімічні дослідження крові, не виявлено ознак СС і ожиріння.

Масу тіла оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), що рекомендований ВООЗ. Оптимальним вважався ІМТ в межах 18,5-24,9 од., критерієм надлишкової маси був ІМТ 25-29,9 од. і ожиріння – більше 30,0 од. Окрім маси тіла та зросту до уваги брали співвідношення об'єму талії до об'єму стегон, встановлювали тип розподілу жирової клітковини:

Вміст цитокінів, С-РБ і лептину у обстежених хворих

Групи обстежених	ФНП- $\alpha$ , пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	С-РБ мг/л	Лептин, нг/мл	
				чоловіки	жінки
Контрольна	41,4 $\pm$ 8,6	18,25 $\pm$ 1,75	2,5 $\pm$ 0,3	3,84 $\pm$ 0,71	7,36 $\pm$ 0,78
Основна	74,12 $\pm$ 6,2*#	8,66 $\pm$ 1,97*	5,25 $\pm$ 0,45*	5,43 $\pm$ 0,34*#	10,18 $\pm$ 0,31*#
Порівняльна	61,67 $\pm$ 5,04*	12,25 $\pm$ 1,78*	4,6 $\pm$ 0,45*	3,61 $\pm$ 0,31	7,28 $\pm$ 0,21

Примітки: \* –  $p < 0,01$  у порівнянні з контрольною групою; # –  $p < 0,05$  у порівнянні з групою із нормальною масою тіла.

центральний тип вважався у жінок при ОТ/ОС  $\pm 0,85$ ; у чоловіків ОТ/ОС  $\pm 1,0$  [2].

Визначення лептину проводили в сироватці крові імуноферментним методом з використанням набору реагентів («Leptin (Sandwich) ELISA», DRG Instruments GmbH, Germany) і С-реактивного білка (С-РБ) – набором реагентів фірми «DRG International Inc., USA» за наданою інструкцією. Дослідження сироваткових концентрацій цитокінів проводили імуноферментним методом з використанням спеціальних наборів для визначення вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4, виготовлених ТОВ «Укрмедсервіс» (Україна) за наданою інструкцією. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми «Microsoft Excel», 2010 і Windows STATISTIKA 6.0.

Результати досліджень та їх обговорення. Вміст ФНП- $\alpha$  було вивчено у 44 хворих, з яких у 16 хворих мала місце СС з НМТ, 28 хворих – СС з ожирінням. Вміст ФНП- $\alpha$  у хворих на СС (табл.) змінювався від 27,19 пг/мл до 96,43 пг/мл і був підвищеним у 97,9% хворих на СС з ожирінням, причому у решти хворих його вміст перебував на верхніх межах норми майже у всіх, перевищуючи достовірно середній рівень ФНП- $\alpha$  у хворих з НМТ (61,67 $\pm$ 5,04 пг/мл) в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) і показники контрольної групи в 1,79 раза ( $p < 0,05$ ).

Рівень протизапального ІЛ-4 був знижений у всіх хворих, знаходився в межах від 2,13 пг/мл до 25,04 пг/мл і в середньому склав 8,66 $\pm$ 1,97 пг/мл у хворих з ожирінням і достовірно нижче в 0,71 раза ( $p > 0,1$ ) в порівнянні з хворими з НМТ (12,25  $\pm$  1,78 пг/мл) і в 2,11 раза – з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Останнім часом особливий інтерес та дискусії дослідників викликає медіатор неспецифічного запалення – С-РБ. Вважають, що його рівень допомагає прогнозувати ступінь серцево-судинного ризику такою ж мірою, як і вміст загального холестерину. З 46 хворих, у яких був досліджений С-РБ, хворих на СС з НМТ було 20, СС з ожирінням обстежено 26. Рівень С-РБ був підвищений у 92,7% хворих на СС з ожирінням і становив в індивідуальних значеннях від 2,5 мг/л до 8,0 мг/л у середньому 5,25  $\pm$  0,45 мг/л, що складало більше у хворих з НМТ (4,6  $\pm$  0,45 мг/л) в 1,14 раза ( $p > 0,1$ ) і в 2,1 раза – з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, для СС з ожирінням характерним є підвищення рівня ФНП- $\alpha$  і С-РБ і зниження протизапального ІЛ-4. Це свідчить про субклінічне запалення у хворих на СС з ожирінням. Мабуть, цей процес можна розглядати як наслідок ожиріння, яке супроводжується окислювальним стресом внаслідок токсичної дії проміжних утворень метаболізму жирних кислот і з проліферацією клітин макрофагального типу в жировій тканині [7].

Адипоцити секретують лептин у прямій пропорції як до маси жирової тканини, так і до кількості вживаної їжі, причому його секреція домінує в під-

шкірно-жировій тканині в порівнянні з вісцеральною. Вважається, що основна роль його полягає у пригніченні апетиту. Доведено прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла і рівнем у крові лептину [10]. Зменшення маси тіла на 10% призводить до 53% зменшення вмісту плазматичного лептину, одно-дводенне голодування – на 64–72%, довготривале – різко знижує його рівень до критичного, і навпаки збільшення ваги на 10% спричиняє зростання рівня лептину на 300% [1, 10]. Вивчення фізіологічної та патофізіологічної функції лептину розширює наші знання про механізми, що регулюють нейроендокринну функцію, величину маси тіла та обмін енергії. Розуміння цих механізмів сприятиме появі нових підходів до лікування та профілактики ожиріння [9].

Вивчаючи рівень в крові у 44 хворих на СС лептину, для порівняння було обстежено 22 хворих із ожирінням. Окрім того, порівняльний аналіз, враховуючи різну концентрацію лептину крові у жінок і чоловіків, проводили з врахуванням статі. При НМТ рівень лептину у чоловіків (3,61 $\pm$ 0,31) нг/мл і жінок (7,28 $\pm$ 0,21 нг/мл) не відрізнявся ( $p > 0,1$ ) від осіб контрольної групи у чоловіків 3,84 $\pm$ 0,71 нг/мл та у жінок 7,36 $\pm$ 0,78 нг/мл. Найвищі його значення установлені у чоловіків при ожирінні (5,43 $\pm$ 0,34 нг/мл), що достовірно більше в 1,5 раза від хворих з НМТ ( $p < 0,05$ ) і в 1,41 раза в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). У жінок відмічено аналогічні закономірності. Рівень лептину крові у хворих на СС з ожирінням (10,18 $\pm$ 0,31 нг/мл) вірогідно в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) перевищував даний показник у хворих з НМТ (7,28 $\pm$ 0,21 нг/мл) і в 1,38 раза осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В цілому по групах обстежених вказані тенденції зберігались.

#### Висновки

1. У хворих на стабільну стенокардію з ожирінням відбувалось підвищення вмісту ФНП- $\alpha$  і С-реактивного білка і достовірно зменшення у пацієнтів з нормальною масою тіла із зниженням протизапального ІЛ-4 при ожирінні та його підвищенням у групі порівняння.

2. Стабільна стенокардія у осіб з різною масою тіла відрізнялася виразністю порушень ліпідного обміну, особливо у хворих з ожирінням, підвищенням рівня гормону жиру лептину в сироватці крові обох статей.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з послідовним вивченням характеру взаємозв'язку між показниками порушень змін медіаторів запалення, гормонів жирової тканини при різних варіантах перебігу стабільної стенокардії.

### Література

1. Марусин О. В. Ожиріння та лептинорезистентність / О. В. Марусин, В. І. Боцюрко // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 155-157.
2. Ожирение и избыточный вес / ВООЗ: Информационный бюллетень. – 2013. – № 311. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
3. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев, К. А. Зыков, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4-8.
4. Сердечно-сосудистые заболевания / ВООЗ: Информационный бюллетень. – 2013. – № 317. – <http://www.who.int/>.
5. Серкова В. К. Взаємозв'язок протизапальних реакцій та показників ліпідного обміну у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (огляд літератури) / В. К. Серкова, Л. А. Вознюк // Український медичний часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 44-47.
6. Хвороби системи кровообігу: провідні тенденції динаміки інвалідності / А. В. Іпатов, Ю. І. Коробкін, І. В. Дроздова, І. Я. Ханюкова, М. Г. Сидорова // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 36-37.
7. Шварц В. Я. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 38-44.
8. Crummy F. Obesity and the lung: 2 (middle dot) Obesity and sleep-disordered breathing / F. Crummy, A. J. Piper, M. T. Naughton // Thorax. – 2008. – Vol. 63 (8). – P. 738-746.
9. Josefson J. The impact of Pregnancy Nutrition on Offspring Obesity / J. Josefson // Pediatrics. – 2011. – Vol. 111, № 1. – P. 50-52.
10. Oswald A. Leptin and the control of body weight: review of its diverse central targets, signaling mechanisms and role in the pathogenesis of obesity / A. Oswald, G. Yeo // Obesity. – 2010. – V. 18. – № 2. – P. 221-229.

УДК [616.127-005.4:616.12-009.72]-056.257-078:57.088.6

#### **ІМУНОЗАПАЛЬНІ ЧИННИКИ ТА ЛЕПТИНЕМІЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З ОЖИРІННЯМ**

**Ковальова Ю. О.**

**Резюме.** Робота заснована на результатах обстеження 46 пацієнтів на стабільну стенокардію II-III функціонального класу, поєднаної з ожирінням 1 ст. Представлені результати вивчення динаміки зміни показників С-реактивного білка, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4 і лептину при стабільній стенокардії і при поєднанні з ожирінням. Показано, що у хворих на стабільну стенокардію з ожирінням відбувалось підвищення вмісту ФНП- $\alpha$  і С-реактивного білка і достовірне зменшення у пацієнтів з нормальною масою тіла із зниженням протизапального ІЛ-4 при ожирінні та його підвищенням у хворих в групі порівняння. При стабільній стенокардії у осіб з різною масою тіла відрізнялася, особливо у хворих з ожирінням, підвищенням рівня гормону жиру лептину в сироватці крові обох статей. Встановлено характер впливу приєднання ожиріння на процеси запалення у хворих атеросклеротичного профілю. Виявлено прямий зв'язок між ожирінням, виразністю запалення і рівнем гормону жиру лептину у хворих на стабільну стенокардію.

Ключові слова: стабільна стенокардія, ожиріння, лептин, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин –  $\alpha$ , інтерлейкін-4.

УДК [616.127-005.4:616.12-009.72]-056.257-078:57.088.6

#### **ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ЛЕПТИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

**Ковалёва Ю. А.**

**Резюме.** Работа основана на результатах обследования 46 пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса, сочетанной с ожирением 1 ст. Представлены результаты изучения динамики изменения показателей С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и лептина при стабильной стенокардии и при сочетании с ожирением. Показано, что у больных стабильной стенокардией с ожирением происходило повышение содержания ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка и достоверное уменьшение у пациентов с нормальной массой тела со снижением противовоспалительного ИЛ-4 при ожирении и его повышением у больных в группе сравнения. При стабильной стенокардии у лиц с разной массой тела отмечалось, особенно у больных с ожирением, повышение уровня гормона жира лептина в сыворотке крови обоих полов. Установлен характер влияния присоединения ожирения на процессы воспаления у больных атеросклеротического профиля. Обнаружена прямая связь между ожирением, выраженностью воспаления и уровнем гормона жира лептина у больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ожирение, лептин, С-реактивный протеин, фактор некроза опухолей –  $\alpha$ , интерлейкин-4.

UDC [616.127-005.4:616.12-009.72]-056.257-078:57.088.6

#### **IMMUNOINFLAMMATORY FACTORS AND LEPTINAEMIA IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND OBESITY**

**Kovalyova Yu. O.**

**Abstract.** Coronary heart disease (CHD) is widely spread among cardiovascular diseases (22,4% of the total incidence) and it's a major cause of disability (32%) and mortality in Ukraine and economically prosperous countries. Angina pectoris is the most common form of CHD.

*The purpose of the research* – to define violations of inflammation markers and leptin in patients with angina pectoris with obesity.

*Methods and objects of research.* The study conducted at the Kharkov city clinical hospital № 27 with enrolled 46 patients. Diagnosis was stable angina (SA) II and III functional class (FC). Patients were at age 48 – 69 years (avg. age –  $58,6 \pm 8,7$  years) with disease duration from 1 to 15 years (avg. duration –  $7,8 \pm 4,7$  years). In 18 patients from comparison group with SA was normal body mass (NBM) and in 28 patients – obesity 1-stg. Duration of obesity was  $11,2 \pm 3,6$  years.

The control group consisted of 20 people (8 – men and 12 – women, whose average age was  $54,26 \pm 4,2$  years) and who met the age and sex of patients examined. Deep examination, including instrumental and biochemical blood tests, didn't found signs of the SA and obesity.

Body weight was assessed by body mass index, recommended by the WHO. The optimal BMI is in the range 18,5 – 24,9 units. The criterion of overweight was a BMI of 25 – 29,9 units and obesity – more than 30,0 units. In addition to body weight and height were taken into account the waist-to-hip ratio (WHR), set the type of fat distribution: central type considered in women with  $WHR \pm 0,85$ ; men  $WHR \pm 1,0$ .

*Results and Discussion.* The content of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) has been studied in 44 patients, 16 of whom patients had SA case with NBM, 28 patients had SA with obesity. TNF- $\alpha$  content varied from 27,19 pg/ml to 96,43 pg/ml in patients with SA and was elevated in 97,9% of patients with SA and obesity, and almost all remaining patients had TNF- $\alpha$  level on the upper range of normal, and was significantly higher than the average level of TNF- $\alpha$  in patients with NBM ( $61,67 \pm 5,04$  pg/ml) in 1,2 times ( $p < 0,05$ ) and in comparison with the control group in 1,79 times ( $p < 0,05$ ).

The level of anti-inflammatory interleukin-4 (IL-4) was reduced in all patients and was in the range from 2,13 pg/ml to 25,04 pg/ml and average level was  $8,66 \pm 1,97$  pg/ml in patients with obesity. It was significantly lower in comparison with patients with NBM ( $12,25 \pm 1,78$  pg/ml) in 0,71 times ( $p > 0,1$ ) and in 2,11 times – in comparison with the control group ( $p < 0,05$ ).

Recently, special interest and discussions of researchers is devoted to nonspecific mediator of inflammation – C-reactive protein (C-RP). It is believed that, its level helps predict the degree of cardiovascular risk the same extent as total cholesterol content. C-RP level were investigated in 46 patients, 20 of them were with SA and NBM, and 26 had obesity. C-RP was elevated in 92,7% of patients with obesity and SA and its values was from of 2,5 mg/l to 8,0 mg/l with average  $5,25 \pm 0,45$  mg/l. It was greater than in patients with NBM in 1,14 times ( $4,6 \pm 0,45$  mg/l) ( $p > 0,1$ ) and in 2,1 times – in comparison with the control group ( $p < 0,05$ ).

Direct correlation between body mass index (BMI) and blood leptin levels was proved. Reducing body weight by 10% lead to 53% reduction of plasma leptin, one-two-day hunger strike – lead to 64-72% reduction, longterm – sharply reduces its critical level, and vice versa weight gain of 10% increases leptin level in 300%. The study of physiological and pathophysiological functions of leptin expands our knowledge of the mechanisms that regulate neuroendocrine function, body weight value and exchange energy. Understanding these mechanisms will contribute to the finding of new approaches to treatment and prevention of obesity.

Leptin blood levels was measured in 44 patients with SA, and 22 patients with obesity were examined for comparison. In addition, comparative analysis was performed with regard to gender. For patients with NBM leptin levels in men ( $3,61 \pm 0,31$  ng/ml) and women ( $7,28 \pm 0,21$  ng/ml) did not differ ( $p > 0,1$ ) of the control group men  $3,84 \pm 0,71$  ng/ml and women  $7,36 \pm 0,78$  ng/ml. The highest value was in obesity males ( $5,43 \pm 0,34$  ng/ml), which was significantly more than 1,5 times from patients with NBM ( $p < 0,05$ ) and in 1,41 times higher compared with the control group ( $p < 0,05$ ). Women have seen similar patterns. The level of leptin in the blood of patients with SA and obesity ( $10,18 \pm 0,31$  ng/ml) was significantly ( $p < 0,05$ ) 1,4 times higher than the figure for patients with NBM ( $7,28 \pm 0,21$  ng/ml) and in 1,38 times higher than the control group ( $p < 0,05$ ). These trends were kept in general, in all examined groups.

### *Conclusions:*

1. It is shown increasing of the content of tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein in patients with stable angina with obesity and a significant decrease in patients with normal-weight patients, and it was a reduction of anti-IL-4 for obesity and increasing in patients from comparison group.

2. Increased level of fat hormone leptin was estimated in the blood serum of both sexes in stable angina patients with different body weight, especially in patients with obesity.

*Perspectives* of further research is based on further study of the nature of the interrelationship between inflammatory mediators indices, hormones of adipose tissue in different variants of stable angina courses.

**Keywords:** stable angina, obesity, leptin, C-reactive protein, tumor necrosis factor – alpha, interleukin-4.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 03.02.2016 року*