

УДК 616.12:615.272:577.15:616.127-055.1

М.А. Станіславчук, А. А. Аль Салім, Н.В. Заїчко

## ЗВ'ЯЗОК ДИСАДИПОКІНЕМІЇ З КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИМИ ЧИННИКАМИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЯ У ЧОЛОВІКІВ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме. Мета дослідження.** Вивчити поширеність маркерів дисадипокінемії та оцінити їх зв'язок із кардіометаболічними чинниками і структурно-функціональним станом серця в чоловіків із післяінфарктним кардіосклерозом.

**Матеріал і методи.** Обстежено 147 чоловіків із стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом віком  $53,0 \pm 7,83$  року. Діагноз ІХС встановлювали за рекомендаціями АНА/ACC (2014) та ESC (2013). Вміст лептину та адипонектину в сироватці крові визначали методом ELISA та оцінювали співвідношення адипонектин/лептин (lg A/L). Ехокардіографічні дослідження проводили в М-, В- і Д-режимах.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину і, особливо, зниження інтегрального показника дисадипо-

кінемії lg A/L в сироватці крові асоціювалося з підвищенням індексу маси тіла, інсулінорезистентністю та дисліпідемією. Серед пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом із низьким індексом lg A/L виявлено 83,8 % осіб із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та 75,5 % осіб з вісцеральним ожирінням. У пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом наявність дисадипокінемії з низьким індексом lg A/L підвищує ризик дезадаптивного ремоделювання ЛШ за типом ексцентричної гіпертрофії (OR=15,0; 95 %CI 5,01-45,3).

**Висновок.** Зниження співвідношення між адипонектином та лептином (lg A/L) є предиктором систолічної дисфункції та дезадаптивного типу післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, лептин, адипонектин, ремоделювання міокарда, фактори ризику.

**Вступ.** Кардіоваскулярні захворювання є найбільш частою причиною смерті населення більшості країн світу і, незважаючи на значні досягнення в їх профілактиці та лікуванні, рівень пов'язаної з ними смертності та непрацездатності залишається стабільно високим. За показниками смертності від хвороб системи кровообігу, Україна посідає одне з перших місць в Європі – майже 460 випадків на 100000 населення, що істотно перевищує ці показники в Польщі (88,4 на 100000 населення), Німеччині (75 на 100000 населення), Франції (30 на 100000 населення) [1].

За останні роки накопичилось чимало інформації щодо ролі адипокінів – лептину, адипонектину та інших гормонів, що синтезуються жировою тканиною, у патогенезі кардіоваскулярної патології. Лептин та адипонектин беруть участь у регуляції метаболічних процесів та енергетичного обміну, впливають на ендотеліальний гомеостаз, процеси тромбоутворення, запалення, імунитет, апоптоз [10]. У більшості досліджень відзначено, що збільшення рівня лептину та зниження рівня адипонектину в сироватці крові є чинниками інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу [10, 13, 14]. Підвищення рівня лептину в плазмі крові у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) корелює зі зниженням вмісту ЛПВЩ у сироватці крові, підвищенням товщини стінки та збільшенням маси лівого шлуночка (ЛШ) [3]. Гіперлептинемія асоціюється зі збільшенням рівня СРБ та посиленням кальцифікації коронарних артерій [5]. Суттєве зниження рівня адипонектину відзначено у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ІХС, подагрою, ожирінням [2]. Засвідчений зв'язок гіпоадипонектинемії з гіпертрофією та діастолічною дисфунк-

цією ЛШ у хворих на серцеву недостатність за умов ожиріння та метаболічного синдрому [6, 7].

Проте значення дисадипокінемії в розвитку кардіоваскулярної патології і досі залишається суперечливим. У роботі Скибчика В.А. (2009) показано, що серед хворих на ЦД 2-го типу та гострим ІМ виявлялись особи як із гіперлептинемією, так і з гіполептинемією, причому в останніх показники діабетичної дисліпідемії, системного запалення (ФНПа, СРП), дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності були достовірно вищими, а показник інсуліночутливості, навпаки, нижчим, ніж в осіб з гіперлептинемією [4]. За іншими даними, в осіб старшого віку не зниження, а навпаки, підвищення рівня адипонектину збільшувало ризик кардіоваскулярних подій [14]. Високий рівень адипонектину в плазмі крові незалежно асоціювався із підвищенням летальності в пацієнтів з атеросклерозом, які мали оперативні втручання з приводу стенозу каротидних артерій [8]. У ряді досліджень засвідчено, що у хворих з ожирінням, метаболічним синдромом та ЦД 2-го типу абсолютні зміни рівнів лептину та адипонектину є менш вагомими проатерогенними чинниками та предикторами кардіоваскулярних подій, ніж порушення співвідношення між рівнями цих адипокінів [9]. Таким чином, вивчення питання щодо особливостей та патогенетичної ролі дисадипокінемії в пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом залишається актуальним.

**Мета дослідження.** Вивчити поширеність маркерів дисадипокінемії та оцінити їх зв'язок із кардіометаболічними чинниками і структурно-функціональним станом серця в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом.

**Матеріал і методи.** Обстежено 147 чоловіків із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) та післяінфарктним кардіосклерозом, середнім віком  $53,7 \pm 6,97$  року. Діагноз ІХС встановлювали за рекомендаціями АНА/ACC (2014) та ESC (2013) і діючих нормативних документів (наказ МОЗ України від 02.03.2016 №152). У дослідження залучались хворі зі стабільною стенокардією напруження II-III ФК із післяінфарктним кардіосклерозом. Додатковим критерієм включення був цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в стадії компенсації або субкомпенсації. Діагноз ЦД 2-го типу верифікований відповідно до положень наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012. Критеріями невиключення в дослідження були: жіноча стать, вік більше 75 років, нестабільна стенокардія, неконтрольована артеріальна гіпертензія, ЦД 1-го типу, тяжкі та некомпенсовані стани, ожиріння III-IV ступеня, інсулінотерапія. За даними анамнезу та медичної документації, у 131 (89,1 %) пацієнта дебютом ІХС був ІМ, один ІМ перенесли 125 (85 %) осіб, два ІМ зареєстровано у 22 (15 %) осіб. 75,5 % пацієнтів перенесли Q-ІМ, 24,5 % – не Q-ІМ. Серцева недостатність II ФК за NYHA виявлена в 42,9 % осіб, III ФК – у 57,1 % хворих. У 103 (70 %) хворих на ІХС виявлялась артеріальна гіпертензія, у 64 (43,5 %) – ЦД 2-го типу, у 53 (36,1 %) – ожиріння I-II ступеня. Групу порівняння склали 52 практично здорових чоловіки, віком  $51,9 \pm 8,56$  року, з відсутністю скарг із боку внутрішніх органів, об'єктивних ознак ІХС.

Вміст лептину та адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами “Human Leptin Quantikine ELISA Kit” (RDS, США), “Human Adiponectin ELISA” (BioVendor, Чехія). Для оцінки дисбалансу секреторної дисфункції жирової тканини та виразності дисадипокінемії розраховували співвідношення між вмістом адипонектину та лептину і результати представляли як десятковий логарифм ( $\lg A/L$ ).

Вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали уніфікованими методами. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$ . Вміст високочутливого С-реактивного білка визначали за набором “hsCRP ELISA” (DRG, США). Базальний вміст інсуліну в сироватці крові визначали за набором “Insulin ELISA” (DRG, США). Розраховували індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) за формулою  $[\text{інсулін натще (мОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}] / 22,5$ . Індекс НОМА-IR  $> 2,77$  свідчить про інсулінорезистентність.

Антропометричні показники – зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС) визначали загальноприйнятими методами. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:  $\text{ІМТ (кг/м}^2) = \text{Маса тіла, кг} / (\text{Зріст, м})^2$ , результати оціню-

вали за критеріями ВООЗ (1997), де нормальний ІМТ – 18,5-24,9; надлишок маси тіла – 25,0-29,9; ожиріння  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Маркерами вісцерального ожиріння вважали  $\text{ОТ} \geq 94$  см та відношення  $\text{ОТ/ОС} \geq 0,9$  [8].

Ехокардіографію в М-, В- і Д-режимах проводили на апараті «Logic 500 Sono Series» (General Electric, Корея). Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя; кінцево-сistolічний і діастолічний розмір лівого шлуночка (КСР і КДР ЛШ); кінцево-сistolічний та діастолічний об'єми ЛШ (КСО і КДО); кінцево-сistolічний та діастолічний індекси (КСО та КДО); товщину задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСЛШд); товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд); відносну товщину міокарда лівого шлуночка (ВТМ) за формулою  $\text{ВТМ} = (\text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд}) / \text{КДР}$ ; масу міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою Pen Convention; індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ); фракцію викиду ЛШ (ФВ). Гіпертрофію ЛШ у чоловіків діагностували при  $\text{ІММЛШ} > 115$  г/м<sup>2</sup>. Тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначали за принципом Ganau:  $\text{ІММЛШ} \leq 115$  г/м<sup>2</sup>;  $\text{ВТМ} \leq 0,42$ ; концентричне ремоделювання –  $\text{ІММЛШ} \leq 115$  г/м<sup>2</sup>;  $\text{ВТМ} > 0,42$ ; концентрична гіпертрофія –  $\text{ІММЛШ} > 115$  г/м<sup>2</sup>;  $\text{ВТМ} > 0,42$ ; ексцентрична гіпертрофія –  $\text{ІММЛШ} > 115$  г/м<sup>2</sup>;  $\text{ВТМ} \leq 0,42$  [11, 12].

Обробку первинного матеріалу проводили за допомогою статистичних програм «MS Excel» та «Statistica SPSS22 for Windows». Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента, при непараметричному розподілі – критерій Краскела-Уолліса. При порівнянні частоти змін користувалися точним методом Фішера. Визначали шансові відношення та 95 % довірчий інтервал (OR, 95 % CI). Проводили кватильний та процентильний аналіз, кореляційний аналіз за Спірманом. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами наших досліджень, у практично здорових чоловіків рівень лептину в сироватці крові становив  $5,97 \pm 2,51$  нг/мл, рівень адипонектину –  $8,81 \pm 1,65$  мкг/мл та відношення  $\lg A/L$  –  $3,20 \pm 0,19$  відповідно. У чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом виявлявся достовірно вищий вміст лептину ( $14,8 \pm 5,87$  нг/мл,  $p < 0,001$ ), нижчий вміст адипонектину ( $6,33 \pm 1,95$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) та нижче відношення  $\lg A/L$  ( $2,64 \pm 0,25$ ,  $p < 0,001$ ). При процентильному ранжируванні показників адипокінового статусу з'ясувалось, що в 10,9 % хворих на ІХС рівень лептину відповідав діапазону нормальних значень (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub> групи порівняння), у 9,5 % хворих – високому нормальному рівню (P<sub>75</sub>-P<sub>95</sub> групи порівняння), у 79,6 % пацієнтів виявлялась гіперлептинемія (вище P<sub>95</sub> групи порівняння). Базальний рівень адипонектину в 13,6 % хворих на ІХС відповідав діапазону нормальних значень, у 5,4 % хворих – високому нормальному рівню, у 23,8 та 57,1 %

Таблиця 1

## Клініко-демографічна характеристика хворих на ішемічну хворобу серця залежно від квартильного розподілу відношення адипонектин / лептин (lg A/Л) у крові

Показники		Адипонектин / лептин (lg A/Л)			
		< 2,47	2,47-2,68	2,69-2,83	> 2,83
		Q <sub>1</sub> (n=37)	Q <sub>2</sub> (n=36)	Q <sub>3</sub> (n=35)	Q <sub>4</sub> (n=39)
Вік, роки	M±σ	52,1±5,61	54,1±7,94	51,5±7,65	54,1±9,49
Вік дебюту ІХС	M±σ	48,6±4,60	50,2±6,84	47,5±5,38	49,7±5,96
Q-ІМ	n (%)	35 (94,6 %)	29 (80,6 %)	22 (62,9 %) <sup>1</sup>	25 (64,1 %) <sup>1</sup>
Не Q-ІМ	n (%)	2 (5,4 %)	7 (19,4 %)	13 (37,1 %) <sup>1</sup>	14 (35,9 %) <sup>1</sup>
СН I ФК	n (%)	12 (32,4 %)	14 (38,9 %)	16 (45,7 %)	21 (53,8 %) <sup>1</sup>
СН II ФК	n (%)	25 (67,6 %)	22 (61,1 %)	19 (54,3 %)	18 (46,2 %) <sup>1</sup>
АГ	n (%)	30 (81,1 %)	27 (75,0 %)	23 (65,7 %) <sup>1</sup>	23 (59,0 %) <sup>1</sup>
ЦД 2-й тип	n (%)	31 (83,8 %)	18 (50,0 %)	8 (22,9 %)	7 (17,9 %) <sup>1,2</sup>
Ожиріння	n (%)	28 (75,5 %)	10 (27,8 %)	12 (34,3 %)	3 (7,7 %) <sup>1,2,3</sup>

Примітка. 1. <sup>1</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>1</sub> (p<0,05); 2. <sup>2</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>2</sub> (p<0,05); 3. <sup>3</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>3</sub> (p<0,05); 4. <sup>4</sup> – відмінності за частотою ознак визначали точним методом Фішера (2-tailed)

Таблиця 2

## Кардіометаболічні чинники у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від квартильного розподілу відношення адипонектин / лептин (lg A/Л) у крові

Показники		Адипонектин / лептин (lg A/Л)			
		< 2,47	2,47-2,68	2,69-2,83	> 2,83
		Q <sub>1</sub> (n=37)	Q <sub>2</sub> (n=36)	Q <sub>3</sub> (n=35)	Q <sub>4</sub> (n=39)
Лептин, нг/мл	M±σ	21,5±5,12	16,4±3,85 <sup>1</sup>	12,4±1,94 <sup>1,2</sup>	9,17±2,64 <sup>1,2,3</sup>
Адипонектин, мкг/мл	M±σ	4,39±1,21	6,05±1,24 <sup>1</sup>	7,01±0,92 <sup>1,2</sup>	7,81±2,14 <sup>1,2,3</sup>
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	M±σ	32,4±4,01	28,6±3,67 <sup>1</sup>	28,5±4,25 <sup>1</sup>	25,6±3,03 <sup>1,2,3</sup>
ОТ, см	M±σ	105±11,7	94,3±11,8 <sup>1</sup>	95,3±10,9 <sup>1</sup>	83,4±10,2 <sup>1,2,3</sup>
ОТ/ОС	M±σ	1,05±0,10	0,95±0,01	0,96±0,09 <sup>1</sup>	0,87±0,05 <sup>1,2,3</sup>
ЗХС, мм/л	M±σ	5,29±0,71	5,02±0,88	4,71±0,80 <sup>1</sup>	4,50±0,78 <sup>1,2</sup>
ХС ЛПВЩ, мм/л	M±σ	0,94±0,12	1,02±0,19 <sup>1</sup>	1,06±0,22 <sup>1</sup>	1,07±0,21 <sup>1</sup>
ХС ЛПНЩ, мм/л	M±σ	3,48±0,63	3,27±0,71	3,03±0,84 <sup>1</sup>	2,83±0,70 <sup>1,2</sup>
ТГ, мм/л	M±σ	1,93±0,75	1,61±0,69	1,38±0,64 <sup>1</sup>	1,33±0,47 <sup>1,2</sup>
ІА	M±σ	4,67±0,82	4,03±1,08 <sup>1</sup>	3,63±1,22 <sup>1</sup>	3,31±0,96 <sup>1,2</sup>
Глюкоза, мм/л	M±σ	6,66±1,39	5,83±1,70 <sup>1</sup>	5,29±1,71 <sup>1</sup>	5,03±1,28 <sup>1,2</sup>
Інсулін, мкОД/л	M±σ	27,0±6,91	21,3±5,91 <sup>1</sup>	16,3±4,95 <sup>1,2</sup>	13,2±6,46 <sup>1,2,3</sup>
HbA1c, %	M±σ	7,95±2,33	6,05±1,40 <sup>1</sup>	5,45±1,36 <sup>1</sup>	5,27±0,21 <sup>1,2</sup>
НОМА-ІR	M±σ	7,08±1,10	5,56±2,13 <sup>1</sup>	3,81±1,59 <sup>1,2</sup>	2,95±1,88 <sup>1,2,3</sup>
hsCRP, мг/л	M±σ	6,70±1,46	5,76±1,45 <sup>1</sup>	5,67±1,27 <sup>1</sup>	4,89±1,14 <sup>1,2,3</sup>

Примітка. 1. <sup>1</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>1</sub> (p<0,05); 2. <sup>2</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>2</sub> (p<0,05); 3. <sup>3</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>3</sub> (p<0,05); 4. <sup>4</sup> – відмінності за частотою ознак визначали точним методом Фішера (2-tailed)

хворих – низькому (P<sub>5</sub>-P<sub>25</sub> групи порівняння) та дуже низькому рівню (< P<sub>5</sub> групи порівняння). Найбільш суттєві відмінності між хворими на ІХС та практично здоровими особами виявлені за індексом дисадипокінемії lg A/Л: у 87,8 % чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом цей показник був нижче P<sub>5</sub> групи порівняння (lg A/Л<2,95).

Для подальшого аналізу хворі на ІХС були розподілені на групи за квартилями lg A/Л: квартиль 1 (Q<sub>1</sub>) включав 37 осіб (lg A/Л<2,47), квартиль 2 (Q<sub>2</sub>) – 36 осіб (lg A/Л 2,47-2,68), квартиль 3 (Q<sub>3</sub>) – 35 осіб (lg A/Л 2,69-2,83) та квартиль 4 (Q<sub>4</sub>) – 39 осіб (lg A/Л>2,83). Клініко-демографічна характеристика хворих на ІХС згідно з квартильним розподілом lg A/Л наведена в таблиці 1. Квартильні групи хворих на ІХС суттєво

Таблиця 3

## Показники ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від індексу адипонектин / лептин (lg A/Л) (M±σ)

Показники	Індекс адипонектин / лептин (lg A/Л)			
	< 2,47	2,47-2,68	2,69-2,83	> 2,83
	Q <sub>1</sub> (n=37)	Q <sub>2</sub> (n=36)	Q <sub>3</sub> (n=35)	Q <sub>4</sub> (n=39)
Ліве передсердя, см	4,23±0,37	4,05±0,42	4,09±0,45	3,90±0,40 <sup>1</sup>
Кінцеві систолічні та діастолічні розміри і об'єми ЛШ				
КСР ЛШ, см	4,62±0,45	4,30±0,44 <sup>1</sup>	4,10±0,45 <sup>1</sup>	3,83±0,36 <sup>1;2;3</sup>
КСО ЛШ, мл	99,6±21,3	84,1±19,6 <sup>1</sup>	75,5±19,0 <sup>1</sup>	63,8±15,0 <sup>1;2;3</sup>
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	46,1±9,57	41,9±9,69	37,4±9,82 <sup>1</sup>	32,2±7,84 <sup>1;2;3</sup>
КДР ЛШ, см	6,02±0,56	5,70±0,55 <sup>1</sup>	5,49±0,56 <sup>1</sup>	5,21±0,45 <sup>1;2;3</sup>
КДО ЛШ, мл	183,3±35,9	162,1±34,4 <sup>1</sup>	149,1±34,1 <sup>1</sup>	131,5±27,1 <sup>1;2;3</sup>
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	84,9±16,1	80,8±17,2	73,7±17,6 <sup>1</sup>	65,4±12,5 <sup>1;2;3</sup>
Товщина і маса міокарда ЛШ				
ТЗСЛШ, мм	12,9±0,65	12,5±0,93 <sup>1</sup>	12,3±0,99 <sup>1</sup>	12,2±1,20 <sup>1</sup>
ТМШП, мм	12,6±0,61	12,0±0,85 <sup>1</sup>	12,0±1,07 <sup>1</sup>	11,9±0,82 <sup>1</sup>
ММЛШ, г	321,8±34,7	280,6±45,9 <sup>1</sup>	271,6±59,5 <sup>1</sup>	256,0±8,87 <sup>1;2</sup>
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	149,2±16,7	137,9±20,9 <sup>1</sup>	134,4±32,7 <sup>1</sup>	131,2±26,9 <sup>1</sup>
ВТМ	0,43±0,05	0,44±0,06	0,45±0,05	0,47±0,05 <sup>1;2</sup>
Функціональні параметри ЛШ				
ΔS ЛШ, %	23,2±2,48	24,7±1,93 <sup>1</sup>	25,4±2,71 <sup>1</sup>	26,6±2,79 <sup>1;2</sup>
ФВ ЛШ, %	45,6±4,13	48,3±3,15 <sup>1</sup>	49,5±4,39 <sup>1</sup>	51,7±4,23 <sup>1;2;3</sup>

Примітка. 1. <sup>1</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>1</sub> (p<0,05); 2. <sup>2</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>2</sub> (p<0,05); 3. <sup>3</sup> – достовірна відмінність відносно Q<sub>3</sub> (p<0,05)

не відрізнялися за середнім віком та віком, в якому відбувся дебют захворювання. Однак від квартилю 1 до квартилю 4 відзначалося вірогідне зменшення частки хворих на ІХС, які перенесли перший Q-ІМ (з 94,6 до 64,1 %) та збільшення частки осіб, які перенесли перший не Q-ІМ (з 5,4 до 35,9 %). Зниження показника lg A/Л асоціювалось зі збільшенням ступеня тяжкості СН: від квартилю 4 до квартилю 1 спостерігалось збільшення частки хворих на СН II ФК (з 46,2 до 67,6 %) та підвищення частки хворих на СН I ФК (53,8 до 32,4 %). У квартилі 1 накопичувались хворі на ІХС з коморбідною патологією – артеріальною гіпертензією, ЦД 2-го типу та ожирінням, у той час як у квартилі 4 частота вказаних патологічних станів була достовірно нижчою 1,37; 4,68 та 9,80 рази відповідно.

Підвищення сироваткового рівня лептину, зниження сироваткового рівня адипонектину і, особливо, зниження інтегрального показника дисадипокінемії – відношення lg A/Л асоціювалось із вірогідним поглибленням ознак метаболічного ожиріння, дисліпідемії та інсулінорезистентності у хворих на ІХС (табл. 2). Так, ІМТ, ОТ та ОТ/ОС у хворих на ІХС у квартилі 1 були достовірно вищими на 26,6; 25,8 та 20,7 %, ніж у квартилі 4. Серед хворих з відношенням lg A/Л<2,47 виявлено 75,7 % осіб з ІМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> та лише 2,6 % осіб з ІМТ≤25 кг/м<sup>2</sup>. Водночас, серед хворих із відношенням lg A/Л>2,83 було 43,6 %

осіб з ІМТ≤25 кг/м<sup>2</sup> (p<0,05) та лише 10,3 % осіб з ІМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> (p<0,01). У квартилі 1 виявлялася найвища частка осіб із маркерами вісцерального ожиріння – 81,1 % осіб з ОТ≥94 см та 97,3 % осіб з ОТ/ОС≥0,9, натомість у квартилі 4 виявлено 23,1 % осіб з ОТ≥94 см (p<0,01) та 20,5 % осіб з ОТ/ОС≥0,9 (p<0,01). У хворих на ІХС дисадипокінемія асоціювалась із посиленням ознак атерогенної дисліпідемії: у квартилі 1 рівні ЗХС, ХС ЛПНЦ та ТГ були на 17,6; 22,9 та 45,1 % вищими, а рівень ХС ЛПВЦ – нижчим на 12,1 %, ніж у квартилі 4. Від квартилю 1 до квартилю 4 спостерігалось вірогідне зниження вмісту hsCRP у сироватці крові (в 1,37 раза), зменшення базального рівня інсуліну та індексу НОМА-IR (у 2,04 та 2,4 раза).

Кореляційний аналіз засвідчив, що у хворих на ІХС кардіометаболічні фактори ризику більш тісно асоціюються з інтегральним показником дисадипокінемії (lg A/Л), ніж з абсолютними рівнями лептину та адипонектину в сироватці крові. Найбільш тісні зв'язки реєструвались між маркерами ожиріння (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС) та адипокінового статусу: прямі зв'язки з рівнем лептину (r=0,52; 0,49; 0,51, p<0,01), обернені – з рівнем адипонектину (r=-0,37; -0,40; -0,42, p<0,01) та відношенням lg A/Л (r=-0,57; -0,59; -0,62, p<0,01). Рівні лептину, адипонектину та lg A/Л протилежно корелювали з рівнем ЗХС (r=0,28; -0,18; -0,31, p<0,05), ХС ЛПНЦ (r=0,23; -0,19; -0,28, p<0,05),

ХС ЛПВЩ ( $r=-0,18$ ;  $0,27$ ;  $0,27$ ,  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,31$ ;  $-0,22$ ;  $-0,33$ ,  $p<0,01$ ) та СРБ ( $r=0,48$ ;  $-0,22$ ;  $-0,45$ ,  $p<0,01$ ). Сильний обернений зв'язок виявлений між Ig A/Л та базальним рівнем інсуліну і індексом НОМА-IR ( $r=-0,68$ ;  $-0,71$ ,  $p<0,01$ ).

Поглиблення ознак дисадипокінемії у хворих на ІХС супроводжувалося збільшенням розмірів лівого передсердя та підвищенням лінійних та об'ємних параметрів ЛШ (табл. 3). Так, у хворих на ІХС з Ig A/Л $<2,47$  розмір лівого передсердя був достовірно вищим на 8,5 %, ніж у пацієнтів з Ig A/Л $>2,83$ . Показники КСР, КСО, КСІ у квартилі 1 були достовірно вищими (на 20,6; 56,1; 43,2 %), ніж у квартилі 4. Зниження індексу Ig A/Л у хворих на ІХС супроводжувалося поступовим підвищенням кінцевих діастолічних розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КДО, КДІ у квартилі 1 були достовірно вищими (на 15,5; 39,4; 29,8 %), ніж у квартилі 4. У хворих на ІХС із низьким індексом Ig A/Л виявлялися більш суттєві структурні зміни показників товщини та маси міокарда ЛШ і зниження ФВ. Аналіз показників товщини та маси міокарда ЛШ також засвідчив більш суттєві структурні зміни серця у хворих на ІХС із низьким індексом Ig A/Л: ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ у квартилі 1 були достовірно вищими (на 5-25 %), ніж у квартилі 4. За наявності дисадипокінемії у хворих на ІХС відзначалося більш суттєве погіршення систолічної функції серця: ФВ та  $\Delta S$  у квартилі 1 були нижчими (на 11,8 та 12,8 %), ніж у квартилі 4.

Ехокардіографічні параметри ЛШ достовірно корелювали з індексом Ig A/Л: обернені зв'язки виявлені з таким лінійними та об'ємними параметрами ЛШ, як КСР, КСО, КДР та КДО ( $r=-0,61$ ;  $-0,60$ ;  $-0,55$ ;  $-0,54$ ,  $p<0,01$ ), ММЛШ та ІММЛШ ( $r=-0,44$ ;  $-0,23$ ,  $p<0,01$ ), прямих зв'язок – із ФВ ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ). Зв'язки структурно-функціональних показників ЛШ з абсолютними рівнями адипокінів були менш тісними.

Аналіз геометричних змін ЛШ засвідчив превалювання дезадаптаційних типів ремоделювання у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом: виявлено 7,4 % осіб з нормальною геометрією ЛШ, 7,5 % осіб з концентричним ремоделюванням ЛШ, 32 % осіб із концентричною гіпертрофією ЛШ та 53 % осіб з ексцентричною гіпертрофією ЛШ. Наростання ознак дисадипокінемії супроводжувалося підвищенням частоти ексцентричної гіпертрофії ЛШ: у квартилі 1 цей тип ремоделювання міокарда виявлений у 81,1 % осіб проти 20,5 % осіб у квартилі 4 ( $p<0,001$ ). Отже, у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом із низьким індексом Ig A/Л ( $<2,47$ ) шанси формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ є вірогідно вищими, ніж за відсутності дисадипокінемії (OR=15,0; 95 %CI 5,01-45,3).

### Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину і, особливо, зниження інтегрального показника дисади-

покінемії Ig A/Л у сироватці крові асоціювалося з підвищенням індексу маси тіла, окружністю талії та окружністю талії/стегон, інсулінорезистентністю та дисліпідемією. Серед пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом із низьким індексом Ig A/Л виявлено 83,8 % осіб із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та 75,5 % осіб з вісцеральним ожирінням.

2. Поглиблення дисадипокінемії у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом супроводжувалося збільшенням розмірів лівого передсердя та підвищенням лінійних та об'ємних параметрів лівого шлуночка, прогресуванням систолічної дисфункції.

3. У пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом наявність дисадипокінемії з низьким індексом Ig A/Л підвищує ризик дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка за типом ексцентричної гіпертрофії (OR=15,0; 95 %CI 5,01-45,3).

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямком подальших досліджень є розробка персоналізованих підходів до контролю та корекції адипокінового статусу як чинника прогресування систолічної дисфункції у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом.

### Література

1. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Укр. кардіол. ж. – 2014. – № 3. – С. 45-52.
2. Середюк Н.М. Роль маркерів системної імунізапальної активації, лептину та адипонектину в перебігу есенційної артеріальної гіпертензії в поєднанні з ішемічною хворобою серця, ожирінням та подагрою / Н.М. Середюк, М.О. Вацеба // Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 260-263.
3. 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. ж. – 2011. – № 3. – С. 19-23.
4. Скибчик В.А. Вміст лептину у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу / В.А. Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 1/ІІ, № 1 (69). – С. 72-76.
5. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification / A. Qasim, N.N. Mehta, M.G. Tadesse [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 231-236.
6. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: correction after ventricular assist device implantation / R.S. Khan, T.S. Kato, A.Chokshi [et al.] // Circ Heart Fail. – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 340-348.
7. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure / P.S. Schulze, A. Biolo, D. Gopal [et al.] // J. Card. Fail. – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1004-1011.
8. High plasma adiponectin concentration is associated with all-cause mortality in patients with carotid atherosclerosis / J. Persson, L. Folkersen, J. Ekstrand [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225, № 2. – P. 491-496.
9. Kotani K. Leptin: Adiponectin Ratio and Metabolic Syndrome in the General Japanese Population / K. Kotani, N.Sakane // Korean J. Lab. Med. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 162-166.
10. Leptin in human physiology and therapeutics / T.A. Dardeno, S.H. Chou, H.S. Moon [et al.] // Front Neuroendocrinol. – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 377-393.

11. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.
12. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – P. 31-39.
13. Villarreal-Molina M.T. Adiponectin: Anti-inflammatory and cardioprotective effects / M.T. Villarreal-Molina, B. Antuna-Puente // Biochimie. – 2012. – Vol. 94, № 10. – P. 2143-2149.
14. Wannamethee S.G. Interventions to increase adiponectin may be associated with increased coronary heart disease in older adults / S.G. Wannamethee // Future Cardiol. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 19-22.

## СВЯЗЬ ДИСАДИПОКИНЕМИИ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СЕРДЦА У МУЖЧИН С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

*М.А. Станиславчук, А.А. Аль Салим, Н.В. Заичко*

**Резюме. Цель исследования.** Изучить распространенность маркеров дисадипокинемии и оценить их связь с кардиометаболическими факторами и структурно-функциональным состоянием сердца у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом.

**Материал и методы.** Обследовано 147 мужчин со стабильной ИБС и постинфарктным кардиосклерозом возрастом  $53,0 \pm 7,83$  лет. Диагноз ИБС устанавливали по рекомендациям АНА/ACC (2014) и ESC (2013). Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли методом ELISA и оценивали соотношение адипонектин/лептин (lg A/L). Эхокардиографические исследования проводили в М-, В- и D-режимах.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом повышение уровня лептина, снижение уровня адипонектина и, особенно, снижение интегрального показателя дисадипокинемии lg A/L в сыворотке крови ассоциировалось с повышением индекса массы тела, инсулинорезистентностью и дислипидемией. Среди больных с постинфарктным кардиосклерозом с низким индексом lg A/L выявлено 83,8 % лиц с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа и 75,5 % лиц с висцеральным ожирением. У больных с постинфарктным кардиосклерозом наличие дисадипокинемии с низким индексом lg A/L повышает риск дезадаптивного ремоделирования ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (OR = 15,0; 95 % CI 5,01-45,3).

**Вывод.** Снижение соотношения между адипонектином и лептином (lg A/L) является предиктором систолической дисфункции и дезадаптивного типа постинфарктного ремоделирования левого желудочка у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, лептин, адипонектин, ремоделирование миокарда, факторы риска.

## RELATIONSHIP OF DYSADYPOKINEMY WITH CARDIOMETABOLIC FACTORS AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL HEART HEALTH IN MEN WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

*M.A. Stanislavchuk, A.A. Al Salim, N.V. Zaichko*

**Abstract. Objective.** To examine the prevalence of dysadypokinemy markers and to evaluate their relationship with cardiometabolic factors and structural-functional status of the heart in men with postinfarction cardiosclerosis.

**Materials and methods.** The study involved 147 men with stable coronary artery disease and postinfarction cardiosclerosis aged  $53,0 \pm 7,83$  years. CHD was diagnosed according to the recommendations of the AHA/ACC (2014) and ESC (2013). The leptin and adiponectin levels in serum were determined by ELISA and evaluated the adiponectin / leptin (lg A/L) ratio. Echocardiographic study performed in M-, B- and D-mode.

**Results and discussion.** The increase level of leptin, decreased level of adiponectin and especially decreased value of integral index dysadypokinemy (lg A/L) in patients with coronary artery disease with postinfarction cardiosclerosis were associated with increased body mass index, insulin resistance and dyslipidemia. Among patients with postinfarction cardiosclerosis and low lg A/L index it was found 83,8 % of those with concomitant type 2 diabetes and 75,5 % of subjects with visceral obesity. In patients with postinfarction cardiosclerosis the presence of dysadypokinemy with low lg A/L index increases the risk of maladaptive LV remodeling (eccentric hypertrophy (O=15,0; 95 % CI 5.01-45.3).

**Conclusions.** Reducing the ratio between adiponectin and leptin (lg A/L) is a predictor of systolic dysfunction and maladaptive type postinfarction left ventricular remodeling in men with postinfarction cardiosclerosis.

**Key words:** coronary heart disease, leptin, adiponectin, myocardial remodeling, risk factors.

M.I. Pyrogov National Medical University (Vinnytsya)

Рецензенти: проф. С.В. Білецький

проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 154-159

Надійшла до редакції 17.01.2017 року