

А.С. Гольдерова, А.Н. Романова, С.Д. Ефремова,
Е.А. Алексеева, З.Н. Кривошапкина, В.Е. Тарасова,
Ф.А. Захарова

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЛЕПТИНА С ФАКТОРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

УДК 616-092.7

В статье приведены результаты исследования уровня лептина у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от формы течения стенокардии (стабильная и нестабильная). Установлено, что дестабилизация течения ИБС характеризуется повышением уровня лептина и увеличением количества его корреляционных связей с факторами кардиоваскулярного риска по сравнению с больными стабильной стенокардией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лептин, цитокины.

The research detected a leptin level at patients with ischemic heart disease subject to the course of stenocardia (stable or instable). We established that destabilization of the IBS course is characterized by elevation of leptin level and increase of a number of its correlation relationship with factors of cardiovascular risk in comparison with patients with stable stenocardia.

Keywords: coronary heart disease, leptin, cytokines.

Введение. Лептин – это белковый гормон, близкий по своей структуре к первому классу цитокинов, секретируемый жировыми клетками и контролируемый геном, обуславливающим тучность [13]. Уровень лептина сыворотки коррелирует с общим содержанием жира в организме [8], отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при нарушениях энергетического баланса [3, 10]. Так, содержание лептина повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожно-жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо [7]. Содержание лептина в крови напрямую зависит от массы тела [2]. Как известно, гиперлептинемия ассоциируется с ожирением [9]. Лептин способствует развитию атеросклероза и атеротромбоза у аполипопротеин-Е-дефицитных мышей [12]. Известно, что лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией [6]. Лептин активизирует иммунные клетки

и стимулирует клеточный иммунный ответ, влияет на продукцию провоспалительных цитокинов путем прямого действия на сосудистую стенку [1, 11]. Изменение уровней лептина, свободных жирных кислот, адипокина является одной из возможных причин развития инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда [5]. Исследование особенностей взаимосвязи уровня лептина с факторами кардиоваскулярного риска в зависимости от формы течения ишемической болезни сердца (ИБС) представляется интересным.

Материалы и методы исследования. В исследование был включен 61 мужчина с диагнозом ишемическая болезнь сердца в возрасте от 42 до 70 лет (средний возраст $54,9 \pm 7,17$ года). Больные были разделены на две группы: первую составили 32 мужчин с диагнозом стабильная стенокардия (средний возраст $54,7 \pm 1,1$ года), вторую – 29 мужчин с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ (впервые возникшая стенокардия, нестабильная стенокардия) (средний возраст $55,3 \pm 1,5$ лет). Пациентам были измерены антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии, бедер, грудной клетки. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Лабораторные исследования включали определение в сыворотке крови АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ЩФ (щелочная фосфатаза), γ -ГТ (гамма-глутамилтрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), креатинкиназы, глюкозы,

общего белка, альбуминов, мочевины, мочевой кислоты, креатинкиназы общей, общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПВП. Все биохимические показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Labio» с использованием коммерческих реактивов «Bioscop» (Германия). ХС ЛПНП и ЛПОНП и коэффициент атерогенности определялись по общепринятым методам. Методом иммуноферментного анализа определялись концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, γ -ИНФ (гамма-интерферон) и ФНО- α (фактор некроза опухолей-альфа) (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), а также уровень лептина (DRG diagnostic, США).

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии (цитофлуориметр FACSCalibur, Becton Dickinson) с использованием моноклональных антител с тройной меткой: CD3FITC + CD4RPE + CD45RPE-Cy5; CD3FITC + CD19-RPE + CD45RPE-Cy5; CD3FITC + CD8RPE + CD45RPE-Cy5; CD16FITC + CD19RPE + CD3RPE-Cy5; с одной меткой CD25-RPE; CD11b-RPE; CD71-FITC (Dako); CD54-RPE, CD95-RPE (Becton Dickinson), CD62L-FITC (Сорбент, Санкт-Петербург).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом в соответствии с Хельсинской декларацией (2000 г.). Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета «SPSS версии 17.0».

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ГОЛЬДЕРОВА Айталиа Семеновна** – д.м.н., гл. н.с., руковод. ОИМА, hoto68@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., гл. н.с., руковод. ОЭХНИЗ, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., **АЛЕКСЕЕВА Елизавета Александровна** – м.н.с., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – с.н.с.; **ТАРАСОВА Вера Евстафьевна** – врач кардиолог ГБУ «Якутская городская клиническая больница»; **ЗАХАРОВА Федора Аполлоновна** – д.м.н., проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

Равенство выборочных средних проверяли по параметрическому t-критерию Стьюдента (при нормальном распределении) и непараметрическому U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок (при ненормальном распределении). Данные сравнительного анализа представлены в таблице в виде медианы (25-й и 75-й процентиля). Для определения тесноты связей между изучаемыми количественными данными был проведен анализ с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты сравнительного анализа показали, что в обеих группах больные были сопоставимы по возрасту, однако значительно различались по росту тела ($p = 0,03$), окружности талии ($p = 0,005$), бедер ($p = 0,000$) и грудной клетки ($p = 0,027$). Так, у лиц с нестабильной стенокардией эти показатели оказались значительно выше ($173,03 \pm 1,35$ см; $104,51 \pm 1,85$ см; $106,46 \pm 1,34$ см; $108,42 \pm 1,62$ см), чем у больных стабильной стенокардией ($169,25 \pm 1,03$ см; $93,47 \pm 2,94$ см; $93,26 \pm 2,88$ см; $101,15 \pm 2,72$ см соответственно). Однако по ИМТ обе группы не имели значимых различий: при нестабильной стенокардии – $30,13 \pm 0,84$ кг/м², стабильной – $29,97 \pm 0,84$ кг/м².

Исследование показало, что из обследованных лиц ($n = 61$) только у 22 мужчин (36%) уровень лептина оказался в пределах нормы, а у 39 пациентов (64%) он оказался выше нормы. У мужчин старше 20 лет уровень лептина не должен превышать 13,8 нг/мл. Сравнительный анализ распределения по уровню лептина в зависимости от формы ИБС установил, что при нестабильной стенокардии доля лиц с уровнем лептина, превышающим норму, оказалось существенно выше, чем при стабильной стенокардии ($\chi^2 = 5,66$; $p = 0,032$) (рис. 1).

Анализ лабораторных показателей крови показал, что при нестабильной стенокардии у больных значительно выше количество лейкоцитов ($p = 0,007$), концентрация атерогенной фракции ЛПОНП ($p = 0,027$) и коэффициент атерогенности ($p = 0,031$), а концентрация антиатерогенных ЛПВП ($p = 0,000$) существенно ниже, чем при стабильной стенокардии (таблица). Наряду с этим, у больных с нестабильной стенокардией отмечаются повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-8 ($p = 0,008$), ФНО- α ($p = 0,009$) и концентрации СРБ ($p = 0,013$), а также снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p = 0,047$), что свидетельствует об активации воспалитель-

ных процессов при дестабилизации течения ишемической болезни сердца. Среднее значение концентрации лептина в сыворотке крови больных нестабильной стенокардией ($32,45 \pm 4,71$ нг/мл) оказалось значительно высоким ($p = 0,049$), чем при стабильной стенокардии ($20,58 \pm 3,66$ нг/мл).

Корреляционный анализ уровня лептина с основными факторами кардиоваскулярного риска в общей выборке больных ($n = 61$) установил прямые корреляции уровня лептина с ИМТ ($r = 0,510$; $p = 0,000$), окружностями бедер ($r = 0,509$; $p = 0,000$), грудной клетки ($r = 0,496$; $p = 0,001$) и талии ($r = 0,461$; $p = 0,001$). Различия в коэффициентах корреляции косвенно подтверждают данные авторов [4], свидетельствующих о том, что уровень лептина в сыворотке повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо.

С целью оценки взаимосвязей уровня лептина при стабильной и нестабильной стенокардии проведен корреляционный анализ. У больных стабильной стенокардией уровень лептина имел прямые корреляции с ИМТ ($r = 0,424$; $p = 0,016$), количеством лейкоцитов ($r = 0,479$; $p = 0,009$), концентрацией атерогенных триглицеридов ($r = 0,410$; $p = 0,022$), а также обратную корреляцию с относительным содержанием лимфоцитов ($r = -0,377$; $p = 0,044$), т.е. установлены всего 4 связи.

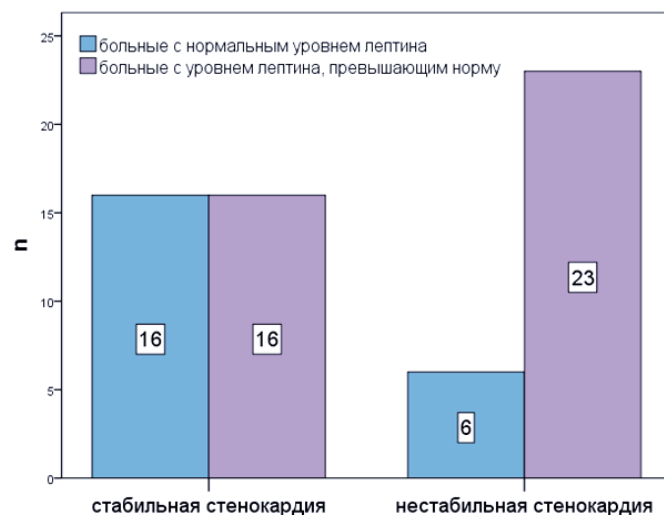


Рис. 1. Распределение больных ИБС по уровню лептина

Анализ взаимосвязей при нестабильной стенокардии выявил наибольшее количество взаимосвязей: прямые корреляции с ИМТ ($r = 0,456$; $p = 0,017$), окружностью грудной клетки ($r = 0,455$; $p = 0,019$) и талии ($r = 0,410$; $p = 0,034$). Из показателей периферической крови уровень лептина прямо коррелировал с относительным содержанием моноцитов ($r = 0,770$; $p = 0,000$), концентрацией эритроцитов ($r = 0,492$; $p = 0,020$) и со значением СОЭ ($r = 0,456$; $p = 0,033$). Из биохимических показателей установлены прямые корреляции с коэффициентом атерогенности ($r = 0,455$; $p = 0,019$), концентрацией ферментов АСТ ($r = 0,482$; $p = 0,019$), γ -ГТ ($r = 0,611$; $p = 0,001$), креатинкиназы общей ($r = 0,428$; $p = 0,033$) и отрицательная корреляция с уровнем антиатерогенной ЛПВП ($r = -0,482$; $p = 0,015$). Анализ взаимосвязей уровня лептина с иммунологическими параметрами установил положительные корреляции с провоспалительными цитокинами ИЛ-6 ($r = 0,681$; $p = 0,000$), ИЛ-8 ($r = 0,551$; $p = 0,002$), ИФН- γ ($r = 0,492$; $p = 0,011$) и также регуляторным цитокином ИЛ-10

Биохимические и иммунологические параметры крови у больных ИБС
медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)

Показатели крови	Стабильная стенокардия n=32	Нестабильная стенокардия n=29	p...
Лейкоциты, $\times 10^9 / л$	5,70 (4,80; 6,30)	6,55 (5,77; 9,57)	0,007
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,00; 2,00)	0,86 (0,77; 1,16)	0,000
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,59 (0,44; 0,79)	0,82 (0,62; 1,13)	0,027
Коэффициент атерогенности	3,13 (2,73; 4,29)	4,15 (3,32; 6,05)	0,031
СРБ, мг/мл	4,41 (2,64; 9,11)	8,55 (4,52; 17,05)	0,013
ИЛ-8, пг/мл	5,00 (2,80; 16,49)	18,26 (10,12; 31,05)	0,009
ФНО- α , пг/мл	3,11 (2,20; 5,50)	8,68 (4,43; 13,83)	0,000
ИЛ-4, пг/мл	3,00 (1,50; 4,00)	1,99 (1,70; 2,83)	0,047
Лептин, нг/мл	20,58 \pm 3,66	32,45 \pm 4,71	0,049

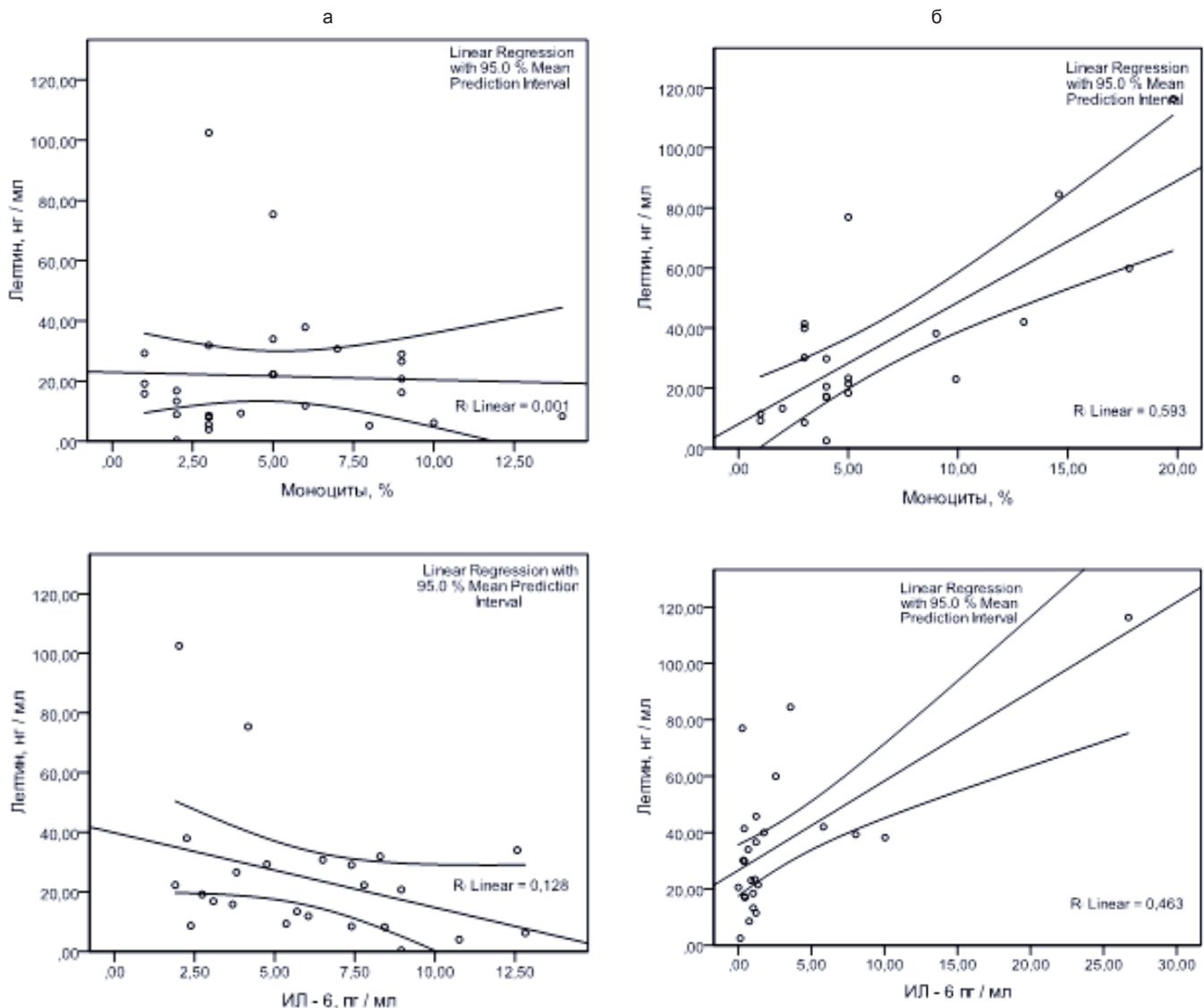


Рис. 2. Различный характер взаимосвязей уровня лептина с маркерами воспаления (моноциты и ИЛ-6) у больных стабильной (а) и нестабильной (б) стенокардией

($r=0,628$; $p=0,001$). Уровень лептина у больных нестабильной стенокардией имел также тесную прямую корреляцию с относительным содержанием Т-лимфоцитов (CD3+) ($r=0,592$; $p=0,004$) и обратную корреляцию с относительным содержанием NK-клеток (CD16+) ($r=-0,438$; $p=0,041$), уровнем экспрессии молекул адгезии CD62L+ (L-селектина) ($r=-0,442$; $p=0,039$), CD11b+ (αМ-цель интегрин) ($r=-0,512$; $p=0,015$). Характер связей указывает на то, что уровень лептина растет с ростом кардиоваскулярного риска. На рис. 2 представлен различный характер связей уровня лептина с относительным содержанием моноцитов и провоспалительным цитокином ИЛ-6, при стабильном течении ИБС сопряжение минимальное, а при дестабилизации – максимальное.

Полученные нами данные корреляционного анализа свидетельствуют о различном характере установленных взаимосвязей у больных в зависимости от формы ИБС. Количество корреляционных связей при нестабильной стенокардии (19 связей) оказалось 4,75 раза больше, чем при стабильной (4 связи). Следует отметить, что у больных нестабильной стенокардией наиболее сильные положительные корреляции уровня лептина отмечаются с воспалительными маркерами: моноцитами ($r=0,770$; $p=0,000$), ИЛ-6 ($r=0,681$; $p=0,000$) и регуляторным цитокином ИЛ-10 ($r=0,628$; $p=0,001$), а также относительным содержанием Т-лимфоцитов (CD3+) ($r=0,592$; $p=0,004$).

Таким образом, при нестабильной стенокардии повышаются concentra-

ция лептина и количество его взаимосвязей не только с традиционными факторами кардиоваскулярного риска (ИМТ, окружность талии, дислипидемия и др.), но и с маркерами воспалительного процесса, активации иммунной системы, что дает возможность рассматривать повышение уровня лептина как один из прогностических критериев дестабилизации течения ИБС.

Выводы

1. Взаимосвязь лептина со значением ИМТ наиболее выражена по сравнению с показателями окружности талии, бедер и грудной клетки.
2. У больных нестабильной стенокардией уровень лептина значимо повышен по сравнению с больными стабильной стенокардией.
3. Дестабилизация течения ИБС

характеризуется резким увеличением количества корреляционных связей уровня лептина (в 4,75 раза) с факторами кардиоваскулярного риска и маркерами воспалительного процесса.

Литература

1. Адипокины и их соотношение у больных с метаболическим синдромом. / О.И. Митченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновская [и др.] // Укр. кардиол. журн. – 2011. – №6. – С. 71–78.
2. Адипокины и их соотношение у больных с метаболическим синдромом. / О.И. Митченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновская [и др.] // Укр. кардиол. журн. – 2011. – №6. – С. 71–78.
3. Адипокины и их соотношение у больных с метаболическим синдромом. / О.И. Митченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновская [и др.] // Укр. кардиол. журн. – 2011. – №6. – С. 71–78.
4. Андреева В.О. Тактика ведения девочек-подростков с дисфункцией яичников и избыточной массой тела / В.О. Андреева, Л.Ю. Шабанова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – №1. – С. 26–35.
5. Андреева В.О. A method of treatment of teen girls with dysfunction of ovaries and excess body weight / V. O. Andreyeva, L.Yu. Shabanova // Reproductive health of children and teenagers. – 2011. – Vol. 1. – P. 26–35.
6. Инюшкина Е.Н. Лептин – анарексигенный регуляторный полипептид с респираторной активностью / Е.Н. Инюшкина // Вестник Самарского государственного университета. – 2006. – № 2(42). – С. 168–174.
7. Инюшкина Е.Н. Лептин – вызывая анорексию регуляторный полипептид с респираторной активностью / Е.Н. Инюшкина // Bulletin of the Samara state university. – 2006. – №. 2(42). – P. 168–174.
8. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия / М.А. Коваренко, Л.А. Рухаткина, М.С. Петрищева [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2003. – Т.1, вып.1. – С. 59–74.
9. Лептин: физиологические и патологические аспекты / М.А. Коваренко, Л.А. Рухаткина, М.С. Петрищева [и др.] // Bulletin of NSU. Series: Biology, clinical medicine. 2003. T.1. Issue.1. P. 59–74.
10. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом ST / Л.В. Квиткова, Д.А. Бородкина, О.В. Груздева [и др.] // Клиническая эндокринология. – 2013. – №3. – P. 8–12.
11. A level of leptin, adiponectin and free fatty acids at patients with various body weight in the course of myocardial infarction with ST / L.V. Kvitskova, D. A. Borodkina, O.V. Gruzdev [et al.]. – Clinical endocrinology. – 2013. – №3. – P. 8–12.
12. 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.
13. Flier J.S. Leptin expression and action: new experimental paradigms / J.S. Flier // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 94. – P. 4242–4245.
14. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins / R.P. Andriea, G. Bauriedelad, P. Braunb [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 202. – P. 135–143.
15. Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution, and blood pressure in a rural Chinese population / F.B. Hu, C. Chen, B. Wang [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2001. – №25. – P. 121–125.
16. Leptin secretion from adipose tissue in women: Relationship to plasma levels and gene expression / F. Lonnqvist, L. Nordfors, M. Jansson [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 99. – P. 2398–2404.
17. Nair P. The Effects of leptin on airway smooth muscle responses / P. Nair // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2008. – Vol. 39. – P. 475–481.
18. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice / P.F. Bodary, S. Gu, Y. Shen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 119–122.
19. Tritos N. Leptin: Its role in obesity and beyond / N. Tritos, C.S. Mantzoros // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – P. 1371–1379.

В.С. Петров, А.В. Тобохов, В.Н. Николаев

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОДУОДЕНОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

УДК 616.36-002.2
616.379-008.64
616.381-072.1:616.366-002

Проанализированы результаты 2778 случаев хирургического лечения желчнокаменной болезни. Установлено, что сочетание желчнокаменной болезни (ЖКБ) с заболеваниями органов гепатодуоденопанкреатической зоны достоверно увеличивает риск выполнения лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). Основным фактором риска является большая частота спаечных процессов, что требует разработки модифицированной хирургической тактики. При определении хирургической тактики лечения ЖКБ в сочетании с вирусными гепатитами целесообразно ориентироваться на иммуноферментные маркеры активности гепатита. При иммунологически неактивных формах вирусного гепатита хирургическое лечение ЖКБ является оправданным, так как восстанавливает адекватный отток желчи и ликвидирует воспалительный очаг. Применение ЛХЭ у больных с сахарным диабетом является оправданным, так как дает возможность предотвратить развитие деструктивных форм холецистита.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия, желчнокаменная болезнь, осложнения операций.

The results of 2778 cases of surgical treatment of cholelithiasis are analyzed in this article. The authors detected that the combination of chronic cholelithiasis with diseases of the hepatoduodenopancreatic zone significantly increases risk of performing the laparoscopic cholecystectomy (LCE). High frequency of adhesion is considered as a prime factor, requiring the development of a modified surgical approach. When determining the surgical approach of cholelithiasis treatment in the combination with virus hepatitis it is viable to be guided by immunoenzymometric markers of hepatitis activity. In immunologic inactive forms of virus hepatitis the surgical treatment of cholelithiasis is justified as it restores an appropriate bile outflow and eliminates the inflammatory process. Applying the laparoscopic cholecystectomy at patients with diabetes was justified as well, it preventing obviously the development of destructive forms of cholecystitis.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy, cholelithiasis, complications of surgery.

В последние десятилетия лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ)

ПЕТРОВ Валерий Сергеевич – к.м.н., ген. директор ГБУ Республики Саха (Якутия) «РБ №1 – Национальный центр медицины»; **ТОБОХОВ Александр Васильевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», avtobohov@mail.ru; **НИКОЛАЕВ Владимир Николаевич** – к.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова.

стала одной из наиболее значимых инноваций в лечении желчнокаменной болезни (ЖКБ). Несомненные преимущества эндовидеохирургической методики привлекли внимание хирургов всего мира, и в настоящее время ЛХЭ стала «золотым стандартом» лечения холецистолитиаза. Однако, несмотря на многолетний опыт выполнения ЛХЭ по всему миру, до сих пор существует проблема опасностей и осложнений ЛХЭ [2], что обуславливает актуаль-

ность проводимых исследований в этой области для клинической медицины.

Материалы и методы исследований. По материалам РБ №1-Национального медицинского центра Республики Саха (Якутия) за 2008–2013 гг. проанализированы 2778 случаев хирургического лечения желчнокаменной болезни.

Среди госпитализированных пациентов женщин 2303 (82,9%), мужчин