

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

КУЛИК ОКСАНА ЮРІЇВНА

УДК: 616-008.9+612.018+613.25+613.263]-055

**ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ З
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ,
СТУПЕНЮ ОЖИРІННЯ ТА ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Мітченко Олена Іванівна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувача відділом дисліпідемій

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Жарінов Олег Йосипович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4, м. Київ

Захист дисертації відбудеться «25» квітня 2016 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5).

Автореферат розісланий «24» березня 2016 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

С. І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідизації та смертності населення. У 2014 р. в Україні хвороби системи кровообігу зумовили 67,3 % всіх смертей, що є найвищим показником в Європі (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2015). Корекція серцево-судинних факторів ризику є основною науковою стратегією з профілактики ССЗ. За результатами епідеміологічних та клінічних спостережень ожиріння залишається одним з основних факторів серцево-судинного ризику (ССР) (Bastien M. et al., 2014; Blüher M. et al., 2013). Останнім часом велика увага приділяється проблемам формування метаболічного синдрому в осіб з надлишковою масою тіла та серцево-судинною патологією, що обумовлено результатами ряду широкомасштабних багатоцентрових досліджень Buffalo Health Study, Framingham Study, XENDOS, які показали тісний взаємозв'язок між ожирінням, артеріальною гіпертензією і дисліпідемією, а також у зв'язку з високою поширеністю метаболічного синдрому у понад 30 % населення (Dorn J. M. et al., 1997, Hubert H. B. et al., 1983, Torgerson J. S., 2004). Ожиріння, поширеність якого неухильно зростає в усьому світі тісно пов'язане з ростом смертності і частоти розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних і онкологічних захворювань (Zheng, H. et al., 2013; Bittel D. C. et al., 2015). З 90-х років ХХ сторіччя розпочато вивчення ендокринної функції жирової тканини, зокрема, лептину – гормону, який секретується жировими клітинами та циркулює в крові у вільній та зв'язаній формах (Mantzoros C. S., 2011). Транспорт лептину з крові в інтерстиціальну тканину головного мозку та у спинномозкову рідину через гематоенцефалічний бар'єр забезпечують розчинні рецептори до лептину (sOB-R), які виступають в ролі лептинзв'язуючого білка (Cottrell Elizabeth C. et al., 2012). В фізіологічних умовах лептин відіграє провідну роль у попередженні розвитку ожиріння: при його зростанні, за рахунок передачі сигналу у гіпоталамус та активації специфічних центрів, зменшується відчуття голоду та збільшується витрата енергії (Harlan S. M. et al., 2011). Концентрація лептину в плазмі збільшується зі ступенем ожиріння, але при досягненні рівнів (25–30 нг/мл) не спостерігається подальшого зростання даного адипокіну в тканині головного мозку та спинномозковій рідині (Caro J.F. et al., 1996, Münzberg, H. et al., 2015). Це пояснюють за рахунок фізіологічного ліміту розчинних рецепторів до лептину, який обмежує його поступлення до гіпоталамуса через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до неконтрольованого зростання апетиту та накопиченню жирової тканини. (Schaab M. et al., 2012, Oliveira R.D., 2013). З іншого боку, гіперлептинемія – один з можливих факторів, який асоціюється з активацією симпатoadреналової системи, підвищенням АТ при ожирінні та формуванням дисліпідемії, яка характеризується збільшенням рівня ТГ, загального холестерину, ЛПНЩ, і зниженням ЛПВЩ. Саме цьому типу дисліпідемії останнім часом надають великого значення у зв'язку з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень (Kaup K., 2014, Мітченко О.І., Лутай М.І., 2011, McCann J. C. et al., 2015). Ожиріння тісно пов'язане з порушеннями вуглеводного обміну. Відомо,

що в нормі лептин попереджує розвиток інсулінорезистентності, знижуючи гіперпродукцію глюкози печінкою і підвищуючи елімінацію глюкози в м'язах. Інсулін стимулює секрецію лептину, а лептин в свою чергу знижує секрецію інсуліну. (Мітченко О.І., Корпачов В.В., 2014, Goforth P.V. et al., 2014). Проте, при ожирінні збільшення секреції лептину не призводить до посилення його ефектів у зв'язку з розвитком лептинорезистентності та гальмуванням пострецепторних механізмів проведення гормонального сигналу (Коваленко А.Н., 2008, Martin G. et al., 2012). Деякі науковці приділяють увагу вивченню вільного лептинового індексу (ВЛІ), який визначається, як співвідношення рівня лептину до рівня розчинних рецепторів до лептину та може бути маркером лептинорезистентності (Owecki M. et al., 2010). Однак, дослідження були малочисельними, а погляди вчених суперечливими. Таким чином, неоднозначність уявлень щодо активності лептину та його взаємозв'язок з кардіометаболічними факторами ризику обумовлює необхідність подальшого дослідження ендокринної функції жирової тканини з метою стратифікації хворих високого кардіометаболічного ризику, що зумовило проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу дисліпідемій і є частиною загальної теми відділу «Вивчити гендерні особливості формування кардіоваскулярного ризику для оптимізації заходів первинної і вторинної профілактики артеріальної гіпертензії та ІХС» 2014–2016 рр. (№ державної реєстрації 0114 U 000023). Здобувач є співвиконавцем теми.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження була розробка шляхів оптимізації оцінки кардіометаболічного ризику серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та метаболічним синдромом (МС) за рахунок визначення ендокринної активності жирової тканини, шляхом аналізу рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення в поєднанні з традиційними факторами ризику. Для досягнення мети були поставлені задачі:

1. Провести аналіз поширеності артеріальної гіпертензії, порушень ліпідного та вуглеводного обмінів в міській популяції України залежно від ступеню та типу ожиріння.

2. Оцінити взаємозв'язок між лептинорезистентністю, профілем артеріального тиску та структурно-функціональними характеристиками міокарда у хворих з ГХ та МС.

3. Вивчити рівні лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення, з урахуванням гендерних відмінностей у хворих з ГХ та МС в залежності від ступеня ожиріння та порушень ліпідного і вуглеводного обмінів.

4. Вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих з ГХ та МС.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба з метаболічним синдромом.

Предмет дослідження: ендокринна активність адипозної тканини (лептин, розчинні рецептори до лептину), серцево-судинні фактори ризику у хворих з ГХ та МС.

Методи дослідження: антропометричні обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, окружність талії і стегон та їх співвідношення); добове моніторування АТ (ДМАТ); двомірна ехокардіографія; стан вуглеводного обміну на підставі дослідження рівнів глюкози та інсуліну крові натщесерце (з визначенням індексу НОМА); ліпідний профіль за допомогою визначення рівнів ЗХС, ТГ, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ; визначення рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину з подальшим розрахунком їх співвідношення – Лептин/розчинні рецептори до лептину, статистичний аналіз отриманих результатів з обрахуванням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, за результатами проведеного популяційного дослідження міського населення України, яке включало аналіз 20 факторів серцево-судинного ризику, виявлено взаємозв'язок між ступенем та типом ожиріння та прогресуванням артеріальної гіпертензії, порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів.

Виявлено, що у хворих з ГХ та МС, лептинорезистентність, за визначенням вільного лептинового індексу, асоціюється з несприятливим добовим профілем АТ та формуванням гіпертрофії міокарда у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Вперше, за результатами дослідження ендокринної активності жирової тканини, у хворих з ГХ та МС, встановлено наявність незалежних від статі змін у співвідношенні лептину до розчинних рецепторів до лептину, які корелювали із зростанням ІМТ, атерогенною дисліпідемією та порушеннями вуглеводного обміну.

Виявлено, що прогресування лептинорезистентності асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику, який визначався за стандартними шкалами його обрахунку.

Практичне значення одержаних результатів. Для виділення когорти високого серцево-судинного ризику хворим з ГХ та МС рекомендовано визначати вільний лептиновий індекс для верифікації стану лептинорезистентності, у якості додаткового прогностичного маркеру.

Враховуючи тісну асоціацію між вільним лептиновим індексом та кардіометаболічним ризиком, розрахованим за шкалою IRIS-II, доцільно використовувати ВЛІ для прогнозування макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення дисліпідемії та гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьована література з теми наукової роботи, проведено відбір пацієнтів для включення в дослідження, їх обстеження. Самостійно створена комп'ютерна база даних, проведена статистична обробка та узагальнення результатів. Автором самостійно написаний і оформлений текст, таблиці, діаграми, рисунки дисертаційної роботи, підготовлені статті до друку. Формулювання висновків та практичних рекомендацій

роботи проведено сумісно з науковим керівником. Дисертантом не використані ідеї, або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на 15-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2005 р.), 16-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мадрид, 2006 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Метаболічний синдром в практиці кардіолога» (Харків, 2006 р.), 77-Конгресі Європейського співтовариства з атеросклерозу (Туреччина, 2008 р.), 23-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2013 р.), 24-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Афіни, 2014 р.), XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2013 р.), XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014 р.), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015 р.), на конкурсі молодих вчених в рамках підсумкової наукової сесії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ, 2014), 25-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2015 р.). Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову друковану роботу, серед яких 8 статей у спеціалізованих наукових виданнях, 6 з яких внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до основних публікацій за темою дисертації, серед них 6 статей входять до міжнародних наукометричних баз, 12 тез, опублікованих у збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів, з яких 8 – у зарубіжних виданнях. За матеріалами роботи отримано 1 патент України на винахід.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 173 сторінках друкованого тексту і проілюстрована 44 таблицями та 8 рисунками. Складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел із 197 найменувань, серед них 29 кирилицею та 168 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведене дослідження включало аналіз популяційного дослідження в м. Дніпропетровськ, який стосувався 1000 респондентів (468 чоловіків та 532 жінки) в віці 30-69 років, в залежності від ступеню та типу ожиріння та обстеження 160 пацієнтів з ГХ, II стадії, 1–2 ступеня та МС на базі відділення дисліпідемій ДУ «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Протокол дослідження включав визначення та оцінку 20 факторів серцево-судинного ризику в 1000 респондентів, які мешкають в м. Дніпропетровськ.

Проведено аналіз епідеміологічних характеристик міської популяції залежно від ступеню та типу ожиріння, окремо для чоловіків (n=468) та жінок (n=532).

Респонденти були поділені на наступні групи: 1-у групу обстежених склали пацієнти з нормальною масою тіла (n=291); до 2-ї групи увійшли пацієнти з надлишковою масою тіла (n=383); до 3-ї групи пацієнти ожирінням I ст. (n=234); до 4-ї групи пацієнти з ожирінням II ст. – III ст. (n=92). Кожна група була розподілена на підгрупи в залежності від віку: 30–39 років, 40–49 років, 50–59 років, 60–69 років. Також респонденти були розподілені в залежності від типу абдомінального ожиріння (АО) визначеного за критеріями ESC (2012) та АНА (2013). Жінки були розподілені на групи з ОТ < 80 см (n=107), та з ОТ ≥ 80 см (n=425); та групи з ОТ < 88 см (n=213) та ОТ ≥ 88 см (n=319) відповідно. Чоловіки розділені на групи з ОТ < 94 см (n=176), з ОТ ≥ 94 см (n=292) та з ОТ < 102 см (n=299) і ОТ ≥ 102 см (n=169) відповідно.

На другому етапі роботи на базі відділення дисліпідемій ДУ «Національного Наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України проведено обстеження 160 пацієнтів з ГХ та МС, 90 жінок (середній вік 53,09 ± 0,7), 70 чоловіків (середній вік 53,01 ± 1,1).

Критерії включення в дослідження: хворі на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом.

Критерії виключення з дослідження: наявність клінічних проявів ІХС, СН II–III ст., важких хронічних супутніх захворювань.

Діагноз ГХ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2013 році, та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.) на основі комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень. У 160 (100 %) пацієнтів було діагностовано ГХ II стадії, ступінь 1–2. У 84 пацієнтів визначали рівень SOB-R рецепторів, серед них 43 жінки (середній вік 54,06 ± 0,5) та 41 чоловік (середній вік 52,44 ± 1,0). Беручи до уваги гендерні норми рівнів лептину, складені наступні клінічні групи окремо для жінок та чоловіків: 1-у групу обстежених склали пацієнти з ГХ та МС без порушень вуглеводного обміну; до 2-ї групи увійшли пацієнти з ГХ, МС та інсулінорезистентністю (ІР) без ЦД та ПТГ; до 3-ї групи пацієнти з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів (ПТГ); до 4-ї групи пацієнти з ГХ, МС та цукровим діабетом (ЦД). Також пацієнти були розподілені на групи: 1-а – пацієнти з ГХ, МС і надлишковою масою тіла; 2-а – пацієнти з ГХ, МС і ожирінням I ст.; 3-а – пацієнти з ГХ, МС і ожирінням II ст.; 4-а – пацієнти з ГХ, МС і ожирінням III ст. При подальшому аналізі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи в залежності від віку: 1 – хворі з ГХ та МС < 50 років; 2 – хворі з ГХ та МС 50–55 років; 3 – хворі з ГХ та МС > 55 років. Аналіз в групах проводився окремо для жінок та чоловіків.

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Для оцінки антропометричних даних визначали масу тіла (у кг), зріст (у м). Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за величиною: ІМТ (кг/м²) = маса тіла (кг)/зріст (м²). Визначали окружність талії (ОТ) і стегон (ОС) та їх співвідношення, в залежності від співвідношення ОТ/ОС визначався тип ожиріння. Середній офісний систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ) вимірювали у мм рт. ст. згідно із стандартними

протоколами. Проводили інструментальні дослідження: добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографічне дослідження з визначенням розміру ЛП (лівого передсердя), товщини МШП (міжшлуночкової перетинки), ЗСЛШ (задньої стінки лівого шлуночка), КДР (кінцево-діастолічного розміру), розрахунком ВТС (індексу відношення товщини стінок), МЛШ (маси лівого шлуночка) та визначенням ІМЛШ (індексу маси лівого шлуночка) за двома формулами ($ІМЛШ_1 = МЛШ/ППТ$, $ІМЛШ_2 = МЛШ/росту^{2,7}$), ФВ (фракції викиду). Реєстрували показники вуглеводного обміну (глюкоза натще, інсулін), визначення інсулінорезистентності проводилось за допомогою індексу НОМА, який розраховувався за формулою: $НОМА = інсулін \times глюкоза / 22,5$, (умовних одиниць), якщо індекс НОМА становив $\geq 2,77$ умовних одиниць діагностувалась інсулінорезистентність; ліпідного обміну (ЗХС (загальний холестерин), ТГ (тригліцериди), ХСЛПВЩ (холестерин ліпопротеїнів високої щільності), ХСЛПНЩ (холестерин ліпопротеїнів низької щільності)), визначали ендокринну функцію жирової тканини – лептин та розчинні рецептори до лептину з подальшим розрахунком вільного лептинового індексу (ВЛІ), який визначається, як співвідношення рівнів лептину до розчинних рецепторів (SOB-R). Референтні значення лептину для жінок – $(16,3 \pm 3,3)$ нг/мл, для чоловіків – $(3,5 \pm 0,3)$ нг/мл. Всім хворим проводилось визначення серцево-судинного ризику, використовуючи наступні шкали ризику: SCORE, SCORE_{HDL} (що враховує рівень ХСЛПВЩ), SCORE_{BMI} (що враховує індекс маси тіла), PROCAM, DRS, FRAMINGHAM, IRIS-II.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft Office 2010, США) та за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 17 з виконанням наступних аналізів: стандартні методи описової статистики, визначення коефіцієнта достовірності-Р. Відмінність вважали достовірною при $P < 0,05$. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин. Також проводили кореляційний аналіз за Spearman та багатофакторний регресійний аналіз. Кореляцію між двома варіантами вважали достовірною при рівні вірогідності $p < 0,05$. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася прямою сильною при $0,7 \leq r \leq 0,99$, середньою при $0,3 \leq r \leq 0,69$ та слабкою при $0,2 \leq r \leq 0,49$.

Результати дослідження

За даними популяційного дослідження в м. Дніпропетровськ нормальну масу тіла мали лише 29,3 % населення, а 70,7 % мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I–III ступеню. Серед них надлишкову масу тіла мали 39,18 % , ожиріння I ступеню 22,75 % , ожиріння II ступеню 7,78 % та ожиріння III ступеню – 1,03 % населення. Абдомінальне ожиріння відповідно до рекомендацій АНА (2013) виявлено у 46,8 % респондентів (36,98 % чоловіків, 56,57 % жінок), в той час, як згідно більш жорстким критеріям ESC (2012), абдомінальне ожиріння виявлено у 72,8 % обстежених (62,26 % чоловіків і 77,32 % жінок), що є надзвичайно високим показником поширеності серцево-судинного і кардіометаболічного ризику розвитку не тільки ССЗ, але і маніфестації цукрового діабету (рис. 1).

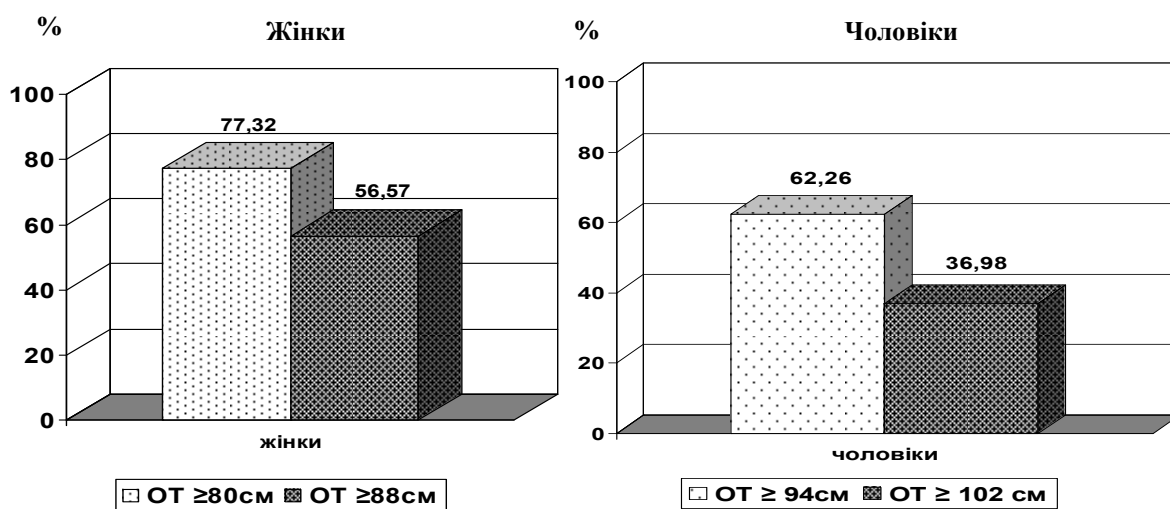


Рис. 1 Поширеність абдомінального ожиріння в популяції

Отримані результати засвідчили, що за гендерним розподілом ГХ виявлена у 37,6 % чоловіків та у 52,8 % жінок. З прогресуванням ІМТ зростає виявлення ГХ, відсоток якої збільшився з 29,8 % при нормальній масі тіла до 75 % при ожирінні II–III ступенів. Серед усіх груп, розповсюдженість ГХ збільшувалась при наявності АО, причому більша поширеність ГХ відмічалась в жіночих групах. Більш ніж у половини жінок (57,2 %) з $OT \geq 80$ см, та у 63,6 % з $OT \geq 88$ см була виявлена ГХ, тоді як серед чоловіків з $OT \geq 94$ см цей показник склав 44,1 %, при $OT \geq 102$ см – 47,3 % (рис. 2).

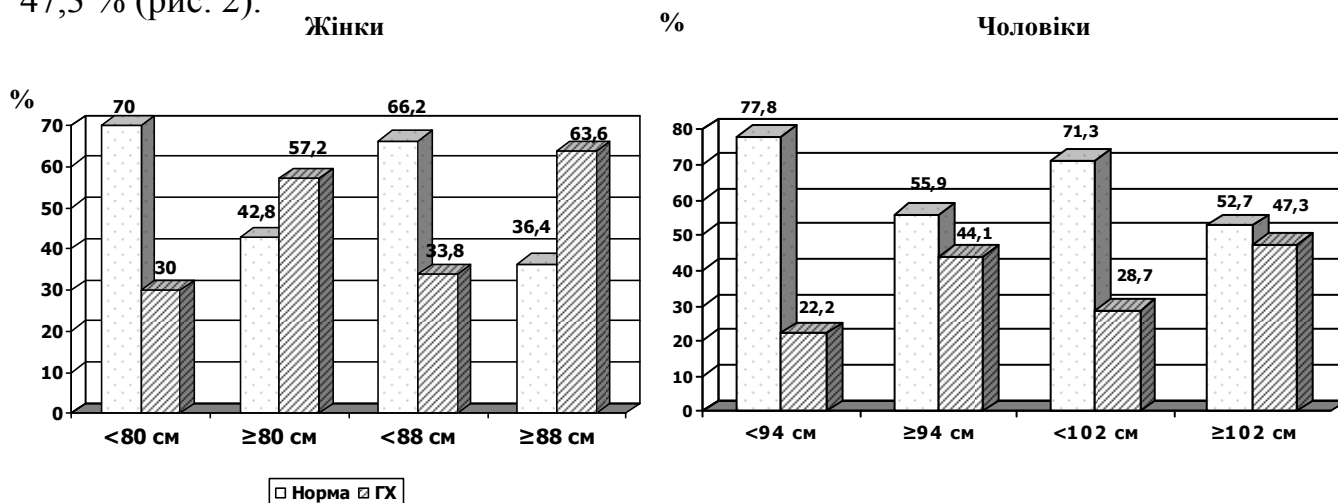


Рис. 2 Поширеність ГХ в залежності від проявів абдомінального ожиріння

За результатами дослідження була встановлена висока поширеність та гендерні відмінності порушень вуглеводного обміну в популяції. Так розповсюдженість гіперінсулінемії та ІР, за визначенням індексу НОМА $> 2,77$ ум.од, склала 41,2 % з переважанням у жінок (44,8 %) в порівнянні з чоловіками (37,8 %), в той час як ПТГ виявлено у 28 %, з переважанням у чоловіків (38,9 % проти 19,1 % у жінок). Поширеність ЦД склала 8 % всієї популяції, приблизно в однаковому співвідношенні, як серед чоловіків (7,9 %), так і серед жінок (8,1 %). Збільшення

ІМТ асоціюється із зростанням виявлення порушень вуглеводного обміну. Так, відсоток виявлення ІР збільшився з 16,8 % при нормальній масі тіла до 77,2 % при ожирінні II–III ступеню, відсоток виявлення ПТГ збільшився з 23,4 % при нормальній масі тіла до 36,9 % при ожирінні II–III ступеню, та відсоток виявлення ЦД з 3,4 % до 16,3 % відповідно. Наявність АО у жінок та чоловіків супроводжувалась схожими тенденціями до поглиблення порушень вуглеводного обміну у вигляді збільшення пацієнтів з проявами ІР, ПТГ, ЦД.

В результаті аналізу порушень ліпідного обміну виявлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції складає в середньому 69,4 % (62,3 % у чоловіків та 71,8 % у жінок). Гіпертригліцеридемія виявлена в 31,7 % випадків (35,6 % чоловіків і 26,2 % жінок). Паралельно зі зростанням маси тіла спостерігається зростання виявлення ізольованої гіпертригліцеридемії на тлі зменшення виявлення відсотку ізольованої гіперхолестеринемії, що зумовлене перерозподілом, паралельно, зі зростанням ІМТ, порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення відсотку виявлення комбінованої дисліпідемії від 7,9 % при нормальній масі тіла до 44,4 % при ожирінні III ступеню. Аналіз стану ліпідного обміну продемонстрував поглиблення проявів дисліпідемії при зростанні АО серед чоловіків міської популяції України, в той час як серед жінок чіткої закономірності виявлено не було. Так, відповідно до Рекомендацій ESC (2012р.) у чоловіків з ОТ ≥ 94 см виявлено 73,9 % дисліпідемій, за критеріями АНА (2013) у чоловіків з ОТ ≥ 102 см виявлено 79,8 % порушень ліпідного обміну.

Таким чином, висока розповсюдженість ожиріння та пов'язаних з ним кардіометаболічних порушень, серед міської популяції України, зумовлює необхідність подальшого вивчення жирової тканини як ендокринного органу. Відомо, що із прогресуванням ІМТ зростають рівні лептину, причому незалежно від ступеню ожиріння, чоловіки з ГХ та МС мають нижчі рівні лептину порівняно з жінками. Аналіз рівнів лептину та рецепторів (SOB-R) до лептину в залежності від порушень вуглеводного обміну та ІМТ у жінок з ГХ та МС продемонстрував, що найвищі рівні лептину ($61,96 \pm 9,51$ нг/мл) були зареєстровані у жінок 4 гр., до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та ЦД з найвищими значеннями ІМТ, на відміну від рівнів лептину пацієнток 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну ($27,99 \pm 5,65$ нг/мл). Навпаки концентрація SOB-R рецепторів була найвищою ($19,14 \pm 1,94$ нг/мл) у жінок 1 гр., найнижча концентрація SOB-R рецепторів була виявлена у жінок з МС та ЦД, що увійшли до 4 гр. ($14,44 \pm 1,60$ нг/мл). Виявлена тенденція, що відображає збільшення проявів гіперлептинемії на фоні відносної недостатності SOB-R рецепторів на тлі зростання ІМТ та вираженості порушень вуглеводного обміну, може служити проявами лептинорезистентності, маркером якої може бути ВЛІ.

Як в жіночих, так і чоловічих групах зростання рівнів лептину та зменшення рівнів SOB-R рецепторів на фоні зростання ІМТ, ОТ та прогресування порушень вуглеводного обміну асоціювалось зі зростанням САТ та ДАТ за даними ДМАТ. Дані зміни супроводжувались збільшенням відсотку хворих з порушенням добового ритму АТ, в структурі якого переважали пацієнти з недостатнім зниженням САТ і ДАТ вночі («Non-dipper») та підвищенням САТ і ДАТ вночі («Night piker») (табл. 1).

Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах, де спостерігалась зворотня залежність між рівнями SOb-R рецепторів і проявами гіперлептинемії та рівнями АТ. Найвищі рівні лептину ($52,52 \pm 12,24$ нг/мл) та найнижчі рівні SOb-R рецепторів ($15,6 \pm 1,25$ нг/мл) було виявлено у пацієнтів 4 гр., до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялось від рівнів лептину пацієнтів 1 гр. ($12,42 \pm 2,73$ нг/мл) та рівнів SOb-R рецепторів ($20,09 \pm 4,02$ нг/мл).

Таблиця 1

Рівні лептину, розчинних рецепторів до лептину та профіль АТ у жінок з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецептори до лептину (нг/мл)	Вільний лептин новий індекс (умов.од.)	Over Dipper		Dipper		Non-dipper		Night-picker	
				CAT	ДАТ	CAT	ДАТ	CAT	ДАТ	CAT	ДАТ
1	27,99±5,65	19,14±1,94	1,67±0,33	0 %	55 %	82 %	45 %	18 %	0 %	0 %	0 %
2	39,84±9,04	17,50±2,58	2,47±0,57	0 %	8 %	25 %	25 %	58 %	59 %	17 %	8 %
3	46,46±7,56*	17,32±1,91	2,85±0,58	0 %	10 %	20 %	30 %	50 %	50 %	30 %	10 %
4	61,96±9,51**	14,44±1,60	4,77±0,83**	0 %	0 %	0 %	30 %	70 %	30 %	30 %	40 %

Примітки: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ у порівнянні з 1 групою.

Зі збільшенням маси тіла та проявів порушень вуглеводного обміну у чоловіків 4 гр. було виявлено порушення добового ритму АТ, в структурі якого переважали пацієнти з профілем «Non-dipper» (71 %) та «Night piker» (29 %). Гендерних відмінностей при аналізі зв'язку лептинорезистентності, за визначенням вільного лептинового індексу, та показниками ДМАТ встановлено не було. Однак, встановлена тенденція до збільшення відсотку хворих з найбільш несприятливим профілем АТ на фоні зростання проявів ожиріння та важкості порушень вуглеводного обміну за рахунок несприятливого добового профілю АТ («Non-dipper» та «Night piker»), що зустрічається майже у кожного хворого 4 гр., може бути обумовлена наявністю супутнього ЦД.

Визначено різні типи ремоделювання ЛШ у хворих з ГХ та МС за допомогою двох індексацій МЛШ та обрахованої ВТС міокарда ЛШ. У пацієток 4 групи з ГХ, МС та ЦД, ГЛШ була виявлена у 100 %, за ІМЛШ 1 ексцентрична гіпертрофія ЛШ(ЕГЛШ) виявлена в 10 % та концентрична ГЛШ (КГЛШ) в 90 %, за ІМЛШ2 в 20 % та 80 % відповідно. У чоловіків 4 групи ЕГЛШ виявлена в 14 % та КГЛШ в 72 % за ІМЛШ1 та 29 % та 71 % за ІМЛШ2 відповідно. Серед пацієнтів з ГХ та МС з збільшенням ІМТ та порушеннями вуглеводного обміну збільшувався відсоток виявлення ЕГЛШ та КГЛШ, найменш сприятливих за прогнозом розвитку серцево-судинних ускладнень.

Зростання ІМТ та поглиблення порушень вуглеводного обміну супроводжувалось зростанням проявів лептинорезистентності, що асоціювалось з

порушеннями ліпідного обміну. Максимальні значення ЗХС були виявлені у жінок 4 гр., і становили ($6,34 \pm 0,4$ ммоль/л), найнижчі показники ЗХС були зареєстровані у жінок 1 гр. і відповідно становили ($4,82 \pm 0,1$ ммоль/л). В порівнюваних групах зі зростанням ІМТ та порушень вуглеводного обміну відмічалось збільшення рівнів тригліцеридів. Найвищі показники ХС ЛПНЩ були зареєстровані у жінок 4 гр. ($4,4 \pm 0,33$ ммоль/л) на відміну від жінок 1 гр. ($2,87 \pm 0,5$ ммоль/л) (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика ліпідного обміну, рівнів лептину й розчинних рецепторів до лептину у групах жінок з ГХ та МС

Показники	Групи			
	1	2	3	4
Лептин (нг/мл)	$27,99 \pm 5,65$	$39,84 \pm 9,04$	$46,46 \pm 7,56^*$	$61,96 \pm 9,51^{**}$
Рецептори до лептину (нг/мл)	$19,14 \pm 1,94$	$17,50 \pm 2,58$	$17,32 \pm 1,91$	$14,44 \pm 1,60$
Лептин/Рецептори до лептину (умов.од.)	$1,67 \pm 0,33$	$2,47 \pm 0,57$	$2,85 \pm 0,58$	$4,77 \pm 0,83^{** \wedge}$
ІМТ(кг/м ²)	$27,27 \pm 1,69$	$31,92 \pm 2,03$	$32,01 \pm 3,65$	$35,70 \pm 0,91^{**}$
ОТ (см)	$78,72 \pm 2,28$	$86,41 \pm 2,74$	$94,00 \pm 5,55$	$101,20 \pm 1,8^*$
Холестерин (ммоль/л)	$4,82 \pm 0,1$	$5,54 \pm 0,13^{**}$	$5,68 \pm 0,3^{**}$	$6,34 \pm 0,4^{**}$
ТГ (ммоль/л)	$1,17 \pm 0,2$	$1,59 \pm 0,2$	$1,74 \pm 0,1$	$2,06 \pm 0,2^*$
ЛПВЩ (ммоль/л)	$1,32 \pm 0,04$	$1,19 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,03^{**}$	$1,11 \pm 0,05^{**}$
ЛПНЩ (ммоль/л)	$2,87 \pm 0,5$	$4,37 \pm 0,47^{**}$	$4,1 \pm 0,39^*$	$4,4 \pm 0,33^{**}$

Примітки: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ у порівнянні з 1 групою; 2. \wedge – $P < 0,05$ у порівнянні з 2 групою.

Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах. Максимальні значення ЗХС були виявлені у чоловіків 4 гр., і становили ($6,1 \pm 0,2$ ммоль/л), на відміну від чоловіків 1 гр. ($4,92 \pm 0,2$ ммоль/л). У чоловіків 4 гр. рівень ХС ЛПНЩ був найвищим ($3,8 \pm 0,2$ ммоль/л) на відміну від чоловіків 1 гр. ($2,08 \pm 0,02$ ммоль/л). У жінок 1 групи без порушень вуглеводного обміну гіперхолестеринемія була виявлена у 36 %, гіпертригліцеридемія у 27 % обстежуваних. В 4 групі, яку склали жінки з ГХ, МС та ЦД найбільший відсоток становила комбінована дисліпідемія у 80 % обстежуваних, гіперхолестеринемія становила 20 %. Серед чоловіків 1 групи гіперхолестеринемія була зареєстрована у 54 %, комбінована дисліпідемія у 9 % обстежуваних. В 4 групі, до якої ввійшли чоловіки з ГХ, МС та ЦД гіперхолестеринемія була виявлена у 13 %, гіпертригліцеридемія у 12 %, тоді як найбільший відсоток становила комбінована дисліпідемія у 75 % обстежених. Таким чином, відмічається схожа динаміка розподілу хворих з проявами дисліпідемій в

залежності від прогресування ожиріння та важкості порушень вуглеводного обміну як в жіночих так і в чоловічих групах. Щоб оцінити фактори, які були достовірно та незалежно пов'язані із рівнем лептину ми провели кореляційно-регресійний аналіз. Виявилось, що до факторів, які незалежно корелювали із рівнем лептину у пацієнтів з ГХ та МС відноситься ІМТ, як у жінок ($\beta=0,426$, $p=0,004$), так і у чоловіків ($\beta=0,416$, $p=0,011$). В чоловічих групах достовірно і незалежно корелював з рівнем лептину індекс НОМА ($\beta=0,301$, $p=0,038$). Також ми провели кореляційно-регресійний аналіз характеристик з ВЛІ, як показником лептинорезистентності. Незалежним фактором, що корелював з ВЛІ в жіночих групах виявився ІМТ ($\beta=0,277$, $p=0,035$) та рівень ХСЛПВЩ ($\beta=-0,528$, $p<0,001$). В чоловічих групах ІМТ ($\beta=0,319$, $p=0,047$) та рівень глюкози ($\beta=0,334$, $p=0,039$). Встановлено, що корелятивний зв'язок між ВЛІ та кардіометаболічними параметрами в порядку зменшення, для жінок становить: НОМА ($r=0,63$, $p<0,0001$) \Rightarrow ІМТ ($r=0,61$, $p<0,0001$) \Rightarrow ОТ ($r=0,60$, $p<0,0001$) \Rightarrow ХС ($r=0,49$, $p<0,001$) \Rightarrow САТ ($r=0,46$, $p=0,002$) \Rightarrow ВТС ($r=0,46$, $p=0,002$) \Rightarrow ІММЛШ 2 ($r=0,46$, $p=0,002$) \Rightarrow ДАТ ($r=0,39$, $p<0,01$); для чоловіків відповідно: САТ ($r=0,59$, $p<0,0001$) \Rightarrow ІМТ ($r=0,54$, $p<0,0001$) \Rightarrow НОМА ($r=0,51$, $p<0,0001$) \Rightarrow ІММЛШ 2 ($r=0,39$, $p=0,016$) \Rightarrow ОТ ($r=0,36$, $p=0,016$) \Rightarrow ХС ($r=0,36$, $p=0,027$) \Rightarrow ВТС ($r=0,28$, $p<0,024$). У жінок та чоловіків більш сильна кореляція відмічалась з ІМТ, ніж з ОТ, що відображає більший вплив на рівень лептину функціональної активності загального вмісту жирової тканини, ніж вплив вісцерального жиру при абдомінальному типі ожиріння.

З метою оцінки серцево-судинного ризику, всім хворим було проведено стратифікацію серцево-судинного ризику з використанням шкал SCORE, SCORE_{HDL}, SCORE_{BMI}, PROCAM, DRS, FRAMINGHAM. В результаті проведеного аналізу виявлено, що найчастіше високий ризик визначався у групах жінок та чоловіків 3-ої групи з ГХ, МС та ПТГ, пацієнти 4-ої групи мали дуже високий ризик в 100 %, так як цю групу склали пацієнти з ГХ, МС та ЦД. Додаткове використання шкал SCORE, що враховує ІМТ мало переваги в порівнянні з іншими шкалами, що було пов'язано з більшим значенням ІМТ в цих групах. Використання даної шкали дозволили додатково виявити 10 % хворих з високим ризиком. Виявлення ССР за шкалами ризику асоціювалось зі зростанням проявів лептинорезистентності, за визначенням ВЛІ з $1,67 \pm 0,33$ в групі жінок з ГХ, МС без порушень вуглеводного обміну до $4,77 \pm 0,8$ в групі жінок з ГХ, МС та ЦД та з $0,73 \pm 0,19$ до $3,93 \pm 1,2$ в чоловічих групах, відповідно. Найбільш показовими та прогностично значимими у даного контингенту хворих були шкали DRS та IRIS-II. При використанні шкали DRS, жінки 1-ої групи в 73 % мали низький ризик розвитку ЦД, 27 % високий ризик; в 3-ій групі 20 % мали низький ризик, 80 % високий ризик (табл. 3). Серед чоловіків 1-ої групи 91 % мали низький ризик, 9 % мали високий ризик. Серед чоловіків 3-ої групи 10 % мали низький ризик, 90 % високий ризик. Аналіз ризику мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД за шкалою IRIS-II показав, що у жінок 4 групи з ГХ, МС та ЦД 70 % пацієток мали високий ризик ускладнень, тоді як в чоловічих групах 60 % відповідно.

Ризик розвитку цукрового діабету за шкалою DRS

Шкала DRS	Ризик	Жінки			
		Відсоток пацієнтів у групах			
		1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
		Низький	73 %	50 %	20 %
Високий	27 %	50 %	80 %	100 %	
Лептин (нг/мл)		27,99 ± 5,65	39,84 ± 9,04	46,46 ± 7,56*	61,96 ± 9,51 **
Рецептори до лептину (нг/мл)		19,14 ± 1,94	17,50 ± 2,58	17,32 ± 1,91	14,44 ± 1,60
Лептин/Рецептори до лептину (умов.од.)		1,67 ± 0,33	2,47 ± 0,57	2,85 ± 0,58	4,77 ± 0,83** ^
Шкала DRS	Ризик	Чоловіки			
		Відсоток пацієнтів у групах			
		1гр.	2гр.	3гр.	4гр.
		Низький	91 %	60 %	10 %
Високий	9 %	40 %	90 %	100 %	
Лептин (нг/мл)		12,42 ± 2,73	38,52 ± 11,0*	40,48 ± 6,37 **	52,52 ± 12,24 **
Рецептори до лептину (нг/мл)		20,09 ± 4,02	16,80 ± 2,56	16,07 ± 1,28	15,60 ± 1,25
Лептин/Рецептори до лептину (умов.од.)		0,73 ± 0,19	2,30 ± 0,41 **	2,55 ± 0,69 *	3,93 ± 1,27 *

Примітки: * – P<0,05; ** – P<0,01 у порівнянні з 1 групою; 2. ^ – P<0,05 у порівнянні з 2 групою.

Це асоціювалось з найбільшими проявами лептинорезистентності, за визначенням ВЛІ, який становив $5,45 \pm 1,09$ в групі жінок високого ризику за шкалою IRIS-II, проти жінок низького ризику за цією ж шкалою, у яких цей показник становив $3,1 \pm 0,5$. Схожа тенденція відмічалась в чоловічих групах, у яких ВЛІ становив $4,5 \pm 1,6$ в групі чоловіків високого ризику за шкалою IRIS-II, проти чоловіків низького ризику $3,4 \pm 1,3$ відповідно.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання кардіології – оптимізація оцінки ССР серед пацієнтів з ГХ та МС, за допомогою аналізу ендокринної функції жирової тканини та визначення лептинорезистентності.

1. Визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3 % населення, а 70,7 % мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I–III ступеню. Паралельно зі зростанням маси тіла та ОТ спостерігається достовірно ($p < 0,05$) збільшення відсотку виявлення пацієнтів з ГХ (з 29,8 % при нормальній масі тіла до 75 % при ожирінні II–III ст.), порушень вуглеводного обміну (ЦД з 3,4 % до 16,3 %) та ліпідного обміну (комбінованої дисліпідемії з 7,9 % до 44,4 %, відповідно).

2. Виявлено, що поряд з існуванням гендерних відмінностей нормативних рівнів лептину, зі збільшенням маси тіла та прогресуванням порушень вуглеводного обміну у чоловіків та жінок спостерігалась незалежна від статі тенденція до зростання лептину та відносної недостатності кількості SOB-R рецепторів, що слугує маркером лептинорезистентності, за визначенням ВЛІ, яка асоціюється зі

збільшенням відсотку виявлення хворих з несприятливим добовим профілем АТ (non-dipper на 52 %, night-peaker на 30 % у жінок та на 44 % і 29 % у чоловіків, відповідно).

3. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ та МС, при збільшенні маси тіла та прогресуванні порушень вуглеводного обміну, поряд зі зростанням вільного лептинового індексу спостерігалось поглиблення порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення відсотку виявлення комбінованої дисліпідемії в 80 % у жінок та у 75 % у чоловіків.

4. Встановлено, що корелятивний зв'язок між ВЛІ та факторами ССР в порядку поступового зменшення для жінок становить: НОМА \Rightarrow ІМТ \Rightarrow ОТ \Rightarrow ХС \Rightarrow САТ \Rightarrow ВТС \Rightarrow ІММЛШ2 \Rightarrow ДАТ. Схожі закономірності спостерігались і в чоловічих групах, але найбільша кореляція ВЛІ була виявлена з САТ \Rightarrow ІМТ \Rightarrow НОМА \Rightarrow ІММЛШ2 \Rightarrow ОТ \Rightarrow ХС \Rightarrow ВТС, що вказує на доцільність використання ВЛІ для виявлення хворих високого кардіометаболічного ризику.

5. Прогресування лептинорезистентності асоціювалось зі зростанням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами, але використання шкали SCORE_{ВМІ} у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням дозволяє додатково виявити хворих високого ризику. У пацієнтів з ГХ, МС та ЦД високий ризик ускладнень за шкалою IRIS-II, у жінок 70 %, у чоловіків 60 % асоціювався з найбільшими проявами лептинорезистентності, за визначенням вільного лептинового індексу, який становив $5,45 \pm 1,09$ в групі жінок та $4,5 \pm 1,6$ в групі чоловіків відповідно, що дозволяє використовувати ВЛІ у якості додаткового критерію раннього виявлення ускладнень ЦД 2 типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виділення когорти високого серцево-судинного ризику хворим на ГХ з МС рекомендовано визначати вільний лептиновий індекс для верифікації стану лептинорезистентності, у якості додаткового прогностичного маркеру.

2. Враховуючи тісну асоціацію між вільним лептиновим індексом та кардіометаболічним ризиком, розрахованим за шкалою IRIS-II, доцільно використовувати ВЛІ для прогнозування макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрьоба Г. О. // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 31–35. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

2. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Деєв А. Д., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрьоба А. О. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 13–19. (Автор приймав участь в

обстеженні пацієнтів, провів статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготовку статті до друку).

3. Мітченко О. І. Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 58–64. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку, порівняльний аналіз та інтерпретацію результатів дослідження, сформулював висновки, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).

4. Поширення порушень вуглеводного обміну в міській популяції України залежно від ступеня і типу ожиріння / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Деев А. Д., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрьоба А. О. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 4 (68). – С. 11–16. (Автор приймав участь в обстеженні хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

5. Лептинорезистентність та серцево-судинний ризик у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Кулик О. Ю., Мітченко О. І., Романов В. Ю., Якушко Л. В. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 85–92. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

6. Поширеність порушень ліпідного обміну в міській популяції України залежно від ступеня й типу ожиріння / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Деев А. Д., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрьоба А. О. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 5 (69). – С. 13–18. (Автор приймав участь в обстеженні хворих, провів статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготовку статті до друку).

7. Лептинорезистентність, профіль артеріального тиску та структурно-функціональні характеристики міокарда у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, О. Ю. Кулик, Л. В. Якушко // Український медичний часопис. – 2015. – № 4 (108) – С. 91–94. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

8. Гендерні та вікові відмінності рівнів лептину у пацієнтів з метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Чулаєвська І. В., Ілюшина Г. Я., Якушко Л. В. // Український кардіологічний журнал. – 2006. – Спец. вип. : матеріали Міжнар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра». – С. 136–140. (Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, сформулював висновки, приймав участь у підготовці статті до друку).

9. Пат. 80492 Україна, МПК(2013.01) А61В 5/00. Спосіб прогнозування розвитку лептинорезистентності та пов'язаного з нею метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, О. Ю. Кулик, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва, А. О. Логвіненко, І. В. Чулаєвська. – № 201301201 ; заявл. 31.01.13 ; опубл. 27.05.13, Бюл. № 10. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, приймав участь у підготовці заявки на патент).

10. Кулик О. Ю. Залежність рівнів лептину від проявів абдомінального ожиріння у хворих з метаболічним синдромом / Кулик О. Ю., Чулаєвська І. В., Мітченко О. І. // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Метаболічний синдром в практиці кардіолога», (Харків, 14–15 листоп. 2006 р.). – С. 40. (Автор особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, прийняв участь у написанні тез та підготовці стендової доповіді).

11. Лептинорезистентність у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О. Ю. Кулик, О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, І. В. Чулаєвська, А. О. Логвиненко, Г. Я. Іллюшина, Т. В. Беляєва // Український кардіологічний журнал. – 2013. – Дод. 4: матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України, (Київ, 18–20 верес. 2013 р.). – С. 102 (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, прийняв участь у написанні тез та підготовці стендової доповіді).

12. Лептин, рецептори до лептину та показники ліпідного обміну у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О. Ю. Кулик, О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва, І. В. Чулаєвська // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Дод. 4: матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України, (Київ, 23–25 верес. 2014 р.). – С. 57. (Здобувач самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, прийняв участь у написанні тез та підготовці стендової доповіді).

13. Виявлення артеріальної гіпертензії в міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння / О. Ю. Кулик, О. І. Мітченко, Т. В. Колесник, Г. О. Шкрюба, В. Ю. Романов, І. В. Чулаєвська // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Дод. 1: матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України, (Київ, 23–25 вересня 2015 р.). – С. 73. (Автор самостійно провів обстеження пацієнтів та статистичний аналіз дослідження, сформулював текст тез, прийняв участь у підготовці стендової доповіді).

14. Romanov V. Sexual features of the leptins level at the pathients with hypertension and obesity / Romanov V., Kulyk O., Logvinenko A. // Journal of Hypertension : The XV European Meeting on Hypertension Milan, Italy, 2005, June 17–21. – 2005. – Vol. 23 (suppl. 2). – P. S344. (Автор особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, прийняв участь у написанні тез та підготовці стендової доповіді).

15. Mitchenko O. Leptin levels at pathients with metabolic syndrome in depending on age and carbohydrate disorders/ Mitchenko O., Romanov V., Kulyk O., Yakushko L., Chulaevska I. // Journal of Hypertension : The XVI European Meeting on Hypertension, Madrid, 2006, June 12–15. – 2006. – Vol. 24 – P. S207. (Здобувач самостійно проводив всі обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних та прийняв участь у написанні тез)

16. Kulyk O. Leptin levels at patients with hypertension depending on abdominal obesity defined according to last modern recommendations / Kulyk O., Yakushko L., Mitchenko O. // Journal of Hypertension. – 2006. – Vol. 25 (suppl. 2). – P. S.198 (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, прийняв участь у написанні тез та підготовці стендової доповіді).

17. Levels of leptin and soluble leptin receptors at patients with a metabolic syndrome depending on carbohydrate disorders / Kulyk O., Mitchenko O., Romanov V., Belyaeva T., Yakushko L. // *Atherosclerosis supplements* : 77 th Congress of the European Atherosclerosis Society, April 26–29, 2008, Istanbul, Turkey. – 2008. – Vol. 9/1. – P. 140–141. (Здобувач самостійно проводив всі обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних та прийняв участь у написанні тез)

18. Leptin levels and soluble leptin receptor at patients with hypertension depending on carbohydrate disorders and body mass index / Kulyk O., Mitchenko O., Romanov V., Chulaevskaya I., Logvinenko A., Ilyushina G. // *23 European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection*, Milan, 14–17 June. – 2013. – P. 193. (Здобувач самостійно проводив всі обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних та прийняв участь у написанні тез).

19. Activity of adipose tissue in men with hypertension, obesity and coronary atherosclerosis / I. Chulaevska, O. Mitchenko, V. Romanov, O. Kulyk, T. Belyaeva // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32. – P. e361. (Здобувач приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив статистичну обробку даних та прийняв участь у написанні тез).

20. Leptin resistance in patients with hypertension and metabolic syndrome / O. Kulyk, O. Mitchenko, V. Romanov, I. Chulaevska, T. Belyaeva, A. Shkroba // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32. – P. e171. (Здобувач самостійно проводив всі обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних та прийняв участь у написанні тез)

21. Leptin resistance in patients with metabolic syndrome depending on carbohydrate and lipid disorders / Kulyk O., Mitchenko O., Romanov V., Yakushko L., Chulaevskaya I. // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33 (suppl. 1). – P. e431. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, прийняв участь у написанні тез).

АНОТАЦІЯ

Кулик О. Ю. Особливості активності лептину у хворих з метаболічним синдромом в залежності від статі, ступеню ожиріння та порушень вуглеводного обміну. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. – Київ, 2016.

В основі роботи – дані аналізу популяційного дослідження, що стосується 1000 респондентів (468 чоловіків і 532 жінки) у віці 30–69 років, в залежності від ступеня і типу ожиріння і дані клінічного та інструментального обстеження 160 пацієнтів з ГХ та МС.

Для виділення когорти високого ССР хворим з ГХ та МС рекомендовано визначати ВЛІ для верифікації стану лептинорезистентності, у якості додаткового прогностичного маркеру. Враховуючи тісну асоціацію між ВЛІ та кардіометаболічним ризиком, розрахованим за шкалою IRIS-II, доцільно

використовувати ВЛІ для прогнозування макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

Ключові слова: метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба, лептин, розчинні рецептори до лептину, лептинорезистентність, серцево-судинний ризик.

АННОТАЦІЯ

Кулик О. Ю. Особенности активности лептина у больных с метаболическим синдромом в зависимости от пола, степени ожирения и нарушений углеводного обмена. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины. – Киев, 2016.

Диссертационная работа посвящена оптимизации оценки высокого кардиометаболического риска среди пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом за счет определения эндокринной активности жировой ткани, анализируя уровни лептина, растворимых рецепторов к лептину и их соотношение в зависимости от пола, степени ожирения и нарушений углеводного обмена в сопоставлении с традиционными факторами риска.

В основе диссертационной работы – данные анализа популяционного исследования, касающегося 1000 респондентов (468 мужчин и 532 женщины) в возрасте 30–69 лет, в зависимости от степени и типа ожирения и данные клинического и инструментального обследования 160 пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, определение антропометрических показателей, измерения офисного САД и ДАД, суточный монитор артериального давления, эхокардиография, исследование показателей липидного и углеводного обмена, определения сердечно-сосудистого риска с использованием шкал SCORE, SCORE_{HDL}, SCORE_{BMI}, PROCAM, DRS, FRAMINGHAM, IRIS-II.

Определено, что в проанализированной городской популяции населения Украины нормальную массу тела имели только 29,3 % населения, а 70,7 % имели суммарно избыточную массу тела и ожирение I–III степени. Отмечено, что параллельно с ростом массы тела наблюдается достоверное ($p < 0,05$) увеличение процента пациентов с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного и липидного обменов (процент выявления артериальной гипертензии увеличился с 29,8 % при нормальной массе тела до 75 % при ожирении II–III ст., комбинированной дислипидемии с 7,9 % до 44,4 %, сахарного диабета с 3,4 % до 16,3 % соответственно).

По результатам изучения эндокринной функции жировой ткани у больных с ГБ и МС установлена независимая корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем лептина, как у женщин ($\beta = 0,426$, $p = 0,004$), так и у мужчин ($\beta = 0,416$, $p = 0,011$). Выявлено, что наряду с существованием гендерных различий базальных уровней лептина, с увеличением массы тела и прогрессированием

нарушений углеводного обмена у мужчин и женщин наблюдалась независимая от пола тенденция к увеличению уровней лептина, которая сопровождалась относительной недостаточностью количества SOB-R рецепторов, что может быть маркером лептинорезистентности и ассоциируется с увеличением процента выявления больных с неблагоприятным суточным профилем АД (non-dipper на 52 %, night-peaker на 30 % у женщин и на 44 % и 29 % у мужчин, соответственно). У пациентов с ГБ и МС, при увеличении массы тела и прогрессировании нарушений углеводного обмена, наряду с ростом свободного лептинового индекса наблюдалось прогрессирование нарушений липидного обмена за счет увеличения процента выявления комбинированной дислипидемии у 80 % у женщин и 75 % у мужчин. Выявлено, что корреляционная связь между свободным лептиновым индексом и кардиометаболическими параметрами в порядке убывания, для женщин составляет: НОМА ($r = 0,63$, $p < 0,0001$) \Rightarrow ИМТ ($r = 0,61$, $p < 0,0001$) \Rightarrow ОТ ($r = 0,60$, $p < 0,0001$) \Rightarrow ХС ($r = 0,49$, $p < 0,001$) \Rightarrow САД ($r = 0,46$, $p = 0,002$) \Rightarrow ОТС ($r = 0,46$, $p = 0,002$) \Rightarrow ИММЛШ 2 ($r = 0,46$, $p = 0,002$) \Rightarrow ДАД ($r = 0,39$, $p < 0,01$); для мужчин соответственно: САД ($r = 0,59$, $p < 0,0001$) \Rightarrow ИМТ ($r = 0,54$, $p < 0,0001$) \Rightarrow НОМА ($r = 0,51$, $p < 0,0001$) \Rightarrow ИММЛЖ 2 ($r = 0,39$, $p = 0,016$) ОТ ($r = 0,36$, $p = 0,016$) \Rightarrow ХС ($r = 0,36$, $p = 0,027$) \Rightarrow ОТС ($r = 0,28$, $p < 0,024$). У пациентов с ГБ, МС и СД высокий риск осложнений по шкале IRIS-II, у женщин 70 %, у мужчин 60 % ассоциировался с наибольшими проявлениями лептинорезистентности, по определению свободного лептинового индекса, который составил $5,45 \pm 1,09$ в группе женщин и $4,5 \pm 1,6$ в группе мужчин соответственно, что позволяет использовать свободный лептиновый индекс в качестве дополнительного критерия раннего выявления осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипертоническая болезнь, лептин, растворимые рецепторы к лептину, лептинорезистентность, сердечно-сосудистый риск.

SUMMARY

Kulyk O. Y. Features of activity of leptin in patients with metabolic syndrome according to gender, degree of obesity and disorders of carbohydrate metabolism. – In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» National Academy of Medical Sciences of Ukraine. – Kyiv, 2016.

Dissertation is devoted to subanalysis of population studies that concerned the 1000 respondents (468 men and 532 women) aged 30-69 years, depending on the degree and type of obesity and clinical and instrumental examination of 160 patients with hypertension and metabolic syndrome.

It is advisable to detect FLI of additional prognostic marker in order to mark the cohort of high cardiovascular risk. It is reasonable to use FLI for forecasting macro and micro-vascular complications of diabetes of the type 2 in consideration of close association between FLI and cardio metabolic risk.

Keywords: metabolic syndrome, hypertension, leptin, soluble leptin receptor, leptin resistance, cardiovascular risk.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
АО	абдомінальне ожиріння
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТС	індекс відношення товщини стінок
ВЛІ	вільний лептиновий індекс
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	добове моніторування АТ
ЕГЛШ	ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЗСЛШ	задня стінка лівого шлуночка
ЗХС	загальний холестерин
ІМЛШ	індекс маси лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІХС	ішемічна хвороба серця
КГЛШ	концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДР	кінцево-діастолічний розмір
ЛП	ліве передсердя
МЛШ	маса лівого шлуночка
МШП	міжшлуночкова перетинка
НГЛШ	нормальна геометрія лівого шлуночка
ОС	окружність стегон
ОТ	окружність талії
ППТ	площа поверхні тіла
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СН	серцева недостатність
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССР	серцево-судинний ризик
ТГ	тригліцериди
ФВ	фракція викиду
ХСЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності холестерин
ХСЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	цукровий діабет
Dipper	нормальний тип добового ритму артеріального тиску
DRS	шкала оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом 10 років, що потребуватиме медикаментозного лікування
FRAMING	шкала ризику розвитку серцево-судинних подій, включаючи

HAM	маніфестацію ІХС протягом 10 років
HOMA	Homeostasis model Assessment, гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності
IRIS-II	шкала ризику розвитку ускладнень цукрового діабету 2 типу
Night-picker	тип добового ритму артеріального тиску з нічним артеріальним тиском більше денного
Non-dipper	тип добового ритму артеріального тиску з недостатнім зниженням уночі
PROCAM	шкала ризику розвитку серцево-судинних подій протягом 10 років з урахуванням кардіометаболічних факторів ризику
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років
SCORE _{HDL}	шкала SCORE, що враховує рівень ХС ЛПВЩ
SCORE _{BMI}	шкала SCORE, що враховує індекс маси тіла