

Клинико-прогностическая значимость лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Горбатовская Е.Е.¹, Дылева Ю.А.¹, Белик Е.В.¹, Учасова Е.Г.¹,
Тарасов Р.С.¹, Кашталап В.В.¹, Груздева О.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ) Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить распространенность лептинорезистентности (ЛР) и ее клинико-прогностическую значимость во взаимосвязи с метаболическими нарушениями и особенностями провоспалительного статуса в госпитальном периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. В исследование включены 114 мужчин с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Пациентам на 1-е и 12-е сут ИМ измеряли концентрацию лептина, рецептора лептина, рассчитывали индекс свободного лептина (ИСЛ). Лептинорезистентность фиксировали при уровне лептина более 6,45 нг/мл и ИСЛ более 25. Проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик, биохимических показателей и кардиоваскулярного прогноза между пациентами с наличием ЛР и без ЛР. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows.

Результаты. Распространенность ЛР в госпитальном периоде ИМ составила 64%. Лептинорезистентность ассоциирована с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение. У пациентов с ЛР наблюдались равные доли поражения передней и задней стенки левого желудочка. Наличие ЛР сопровождалось статистически значимым увеличением содержанием глюкозы, свободных жирных кислот и интерлейкина-6 в 1-е сут ИМ, инсулина, С-пептида, фактора некроза опухоли альфа и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа на протяжении всего госпитального периода. Пациенты с ЛР характеризовались многососудистым и более тяжелым поражением коронарного русла, были чаще подвержены ранней постинфарктной стенокардии, рецидиву ИМ, нарушениям ритма и проводимости в госпитальном периоде ИМ.

Заключение. Для пациентов с ИМ характерна высокая распространенность ЛР в госпитальном периоде. Лептинорезистентность ассоциирована с факторами риска ССЗ, нарушениями метаболизма, формированием инсулинорезистентности, усилением провоспалительных и протромбогенных факторов. Выявленные особенности при наличии ЛР, вероятно, могут способствовать развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде ИМ.

Ключевые слова: лептин, рецептор лептина, лептинорезистентность, госпитальный период, инфаркт миокарда

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемио-

✉ Горбатовская Евгения Евгеньевна, eugenia.tarasowa@yandex.ru

логических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Для цитирования: Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Груздева О.В. Клинико-прогностическая значимость лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):14–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-14-24>.

Clinical and prognostic value of leptin resistance in the hospital period of myocardial infarction

Gorbatovskaya E.E.¹, Dyleva Ya.A.¹, Belik E.V.¹, Uchasova E.G.¹,
Tarasov R.S.¹, Kashtalap V.V.¹, Gruzdeva O.V.^{1,2}

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation*

² *Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To evaluate the prevalence of leptin resistance (LR) and its clinical and prognostic value in association with metabolic disorders and features of the proinflammatory state in the hospital period of myocardial infarction.

Materials and methods. The study included 114 men diagnosed with ST segment elevation myocardial infarction (MI). On day 1 and 12 of MI, the levels of leptin and leptin receptor were measured in patients, and the free leptin index (FLI) was calculated. Leptin resistance (LR) was recorded at leptin > 6.45 ng / ml and FLI > 25. A comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics, biochemical parameters, and cardiovascular prognosis was carried out between patients with and without LR. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 software package and SPSS 17.0 for Windows.

Results. The prevalence of LR in the hospital period of MI was 64%. LR was associated with cardiovascular pathology in the family history, arterial hypertension, dyslipidemia, and obesity. The presence of LR was accompanied by a significant increase in the level of glucose, free fatty acids (FFA), and interleukin (IL)-6 on day 1 of MI and by a significant rise in insulin, C-peptide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha, and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) throughout the hospital stay. Patients with LR were characterized by multi-vessel and more severe lesions of the coronary bed and were more often subject to early post-infarction angina, recurrent MI, rhythm and conduction disturbances during hospital stay for MI.

Conclusion. Patients with MI are characterized by high prevalence of LR during the hospital stay. LR is associated with cardiovascular risk factors, metabolic disorders, formation of insulin resistance, and increased proinflammatory and prothrombotic factors. The identified features in the presence of LR probably contribute to the development of adverse cardiovascular events in the hospital period of MI.

Keywords: leptin, leptin resistance, hospital period, myocardial infarction

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the fundamental topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 “Development of innovative models for managing the risk of cardiovascular diseases with account of comorbidity based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care provision in the conditions of the industrial Siberian region”.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

For citation: Gorbatovskaya E.E., Dyleva Ya.A., Belik E.V., Uchasova E.G., Tarasov R.S., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V. Clinical and prognostic value of leptin resistance in the hospital period of myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):14–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-14-24>.

ВВЕДЕНИЕ

Лептин исторически является одним из наиболее важных адипокинов, играющих ключевую роль в центральном контроле энергетического метаболизма. Кроме основного действия лептин обладает множеством плеотропных эффектов, в том числе и на сердечно-сосудистую систему (ССС). На протяжении многих лет учеными широко обсуждается роль лептина при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Повышенный уровень лептина на ССС оказывает действия, которые потенциально являются атерогенными, тромботическими и ангиогенными. Высокие концентрации лептина стимулируют пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток в стенке сосуда и накопление сложных эфиров холестерина в пенистых клетках. Также усиливает провоспалительную активность интерлейкина-6 (ИЛ-6), активизирует агрегацию тромбоцитов [1]. Вызванная лептином секреция альдостерона вносит свой вклад в гипертензию и эндотелиальную дисфункцию [2]. Однако большая часть данных получена на клеточных и животных моделях, следовательно, роль лептина в ССС человека, а также влияет ли лептин на сердечную функцию напрямую или действует через регулируемый лептин нейрогуморальный путь, остаются неясными.

Относительно недавно в современной литературе стал обсуждаться феномен лептинорезистентности (ЛР). Лептинорезистентность – это состояние, которое развивается вследствие дефекта передачи внутриклеточных сигналов на уровне рецептора к лептину или на фоне снижения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер. В результате лептин не способен оказывать физиологические эффекты, несмотря на его повышенный уровень [3]. В сердечно-сосудистой системе резистентность к лептину оказывает неблагоприятное влияние на реакцию сердца на стрессовые состояния и способствует ремоделированию сердца [4]. Отсутствие на сегодняшний день точных критериев оценки наличия ЛР затрудняет изучение данного явления. В результате данных, касающихся вклада ЛР в развитие и прогноз ССЗ, в частности инфаркта миокарда (ИМ), немногочисленно, кроме того, они крайне противоречивы.

Цель исследования: оценить распространенность ЛР и ее клинико-прогностическую значимость во взаимосвязи с метаболическими нарушениями и

особенностями провоспалительного статуса в госпитальном периоде ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. В исследование включено 114 мужчин с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст больных составил 60,0 [56,0; 70,0] лет. Критериями исключения являлись возраст более 75 лет, а также наличие сопутствующих клинических состояний, таких как анемия, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, онкологические и аутоиммунные заболевания, почечная и печеночная недостаточность. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У обследованных лиц преобладающими анамнестическими факторами риска ИМ явились артериальная гипертензия (АГ), курение, стенокардия в анамнезе, а также наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии. Более 60% пациентов имели избыточную массу тела и разную степень ожирения. Из особенностей развившегося ИМ – преобладание Q-образующего ИМ и равные доли поражения передней и задней стенки левого желудочка (ЛЖ). Сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имели около 65% пациентов с ИМ (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов, n = 114		
Показатель	Абсолютное значение	Относительное значение, %
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	60,0 [56,0; 70,0]	
Анамнез		
Отягощенная наследственность по ССЗ	52	45,6
Курение	58	50,8
АГ в анамнезе	102	89,9
Дислипидемия в анамнезе	20	17,5
Клиника стенокардии до ИМ	54	47,4
ИМ в анамнезе	31	27,2
ХСН в анамнезе	9	7,9
ИМТ		
До 25 кг/м ² ;	38	33,3
25,0–29,9 кг/м ² ;	54	47,4
30,0–39,9 кг/м ²	22	19,3

Окончание табл. 1

Поражение коронарного русла		
1-сосудистое поражение КА	64	56,1
2-сосудистое поражение КА	35	30,7
Многососудистое поражение КА	15	13,2
ИМ		
Q-образующий	96	84,2
Q-необразующий	18	15,8
Локализация:		
– передняя стенка ЛЖ;	50	43,9
– задняя стенка ЛЖ;	55	48,2
– задняя стенка ЛЖ и ПЖ	9	7,9
ФВ ЛЖ		
<50%	74	64,9%
40–49%	34	29,8%
>40%	6	5,3%

Всем пациентам на 1-е и 12-е сут ИМ определяли концентрацию лептина и рецептора к лептину с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-систем (BioVendor, Чехия; eBioscience, Австрия). Рассчитывали значение индекса свободного лептина (ИСЛ) как отношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100. Лептинорезистентность фиксировали при уровне лептина более 6,45 нг/мл и ИСЛ более 25 [5].

Был проведен сравнительный анализ показателей метаболического профиля, провоспалительного и адипокинового профилей между пациентами с наличием ЛР и без ЛР. Оценка уровня глюкозы, липидного спектра (общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови была произведена с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Содержание С-пептида, инсулина, ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) в сыворотке крови определено с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-систем (BioVendor, Чехия; eBioscience, Austria; Cloud-Clone Corp., США) по протоколу, установленному производителем. Для оценки инсулинорезистентности (ИР) был вычислен индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). $QUICKI = 1/[\log(I0) + \log(G0)]$, где I0 – базальная гликемия (ммоль/л); G0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл). Оценена выраженность ИР, согласно А. Katz и соавт. [6], среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, свидетельствует о нормальной тканевой чувствительности

к инсулину; значения QUICKI, равные $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$, говорят об умеренной и выраженной степени тканевой ИР соответственно.

Коронароангиография была проведена с использованием методики М.Р. Judkins на ангиографической установке Innova (США). В качестве рентгеноконтрастного вещества был применен ксенетикс-350. Для оценки выраженности поражения коронарного русла была использована балльная шкала SYNTAX Score. Неблагоприятный исход в течение раннего госпитального периода фиксировали при развитии ранней постинфарктной стенокардии (РПИС), рецидиве ИМ, жизнеугрожающих нарушениях ритма сердца и проводимости.

Всем пациентам в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-зависимой артерии. Проводилась непрерывная 24-часовая инфузия нитроглицерина и гепарина в стандартных дозировках под контролем гемодинамики и показателей активированного частичного тромбопластинового времени. На протяжении периода наблюдения в стационаре применялись β -адреноблокаторы (у 100% пациентов), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (89,4%), блокаторы Са-каналов (88,5%), диуретики (31,7%), нитраты (17,3%), аспирин (98%), гепарин (100%), клопидогрель (100%), статины (100%).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Частотный анализ проведен с использованием таблиц сопряженности 2×2 . С помощью логистического регрессионного анализа с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа различия считали статистически значимыми при достиженом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ИМ в целом по группе в течение всего периода наблюдения отмечалось повышенное содержание лептина относительно референтного интервала 2,0–5,6 нг/мл. Так, на 1-е и 12-е сут заболевания концентрация лептина у пациентов с ИМ была равна 11,6 [6,6; 20,5] нг/мл и 11,5 [5,4; 13,9] нг/мл соответственно. Содержание рецептора лептина не

выходило за установленный референтный интервал и составило 40,8 [28,8; 46,1] нг/мл в 1-е сут ИМ и 34,8 [27,1; 46,6] нг/мл на 12-е сут. Индекс свободного лептина в 1-е сут заболевания равнялся 32,7 [14,3; 70,5], на 12-е сут – 31,9 [16,2; 64,5]. Распространенность ЛР составила 64% при делении пациентов на группы с наличием ЛР и без ЛР.

Лептинорезистентность у пациентов с ИМ была ассоциирована с наличием факторов риска ССЗ, таких как наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, АГ, дислипидемия. У пациентов обеих групп отмечалась избыточная масса тела, однако пациенты с ЛР имели различную степень ожирения в отличие от пациентов без ЛР. При анализе локализации ИМ у пациентов с ЛР наблюдались равные доли поражения передней и задней стенки ЛЖ, у пациентов без ЛР – задней стенки ЛЖ, Q-образующий ИМ статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с ЛР. Пациенты с ЛР характеризовались промежуточным и критическим снижением ФВ ЛЖ (табл. 2).

При оценке метаболического профиля было выявлено статистически значимое увеличение содержание глюкозы ($p = 0,02$), инсулина ($p = 0,02$) и С-пептида ($p = 0,03$) на 1-е сут ИМ, инсулина ($p = 0,01$) и С-пептида ($p = 0,03$) на 12-е сут заболевания, снижение индекса QUICKI ($p = 0,03$) на протяжении всего госпитального периода у пациентов с ЛР при сравнении с пациентами без ЛР (табл. 3). В группе пациентов с ЛР установлено, что у 45 человек (61,8%) обнаружена умеренная и выраженная степень ИР без ЛР – у 12 пациентов (29,2%). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверно значимая прямая связь между уровнем инсулина на 12-е сут ИМ и ИСЛ ($r = 0,509$; $p = 0,02$), а также обратная корреляционная связь между индексом QUICKI на 12-е сут и ИСЛ ($r = -0,367$; $p = 0,01$).

В госпитальном периоде ИМ среди исследуемых показателей липидного обмена лишь содержание свободных жирных кислот (СЖК) в 1-е сут заболевания в группе пациентов с ЛР было выше, чем в группе без ЛР ($p = 0,03$).

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ЛР и без ЛР, абс. (%)			
Показатель	Пациенты с ЛР, $n = 73$	Пациенты без ЛР, $n = 41$	p
<i>Анамнез</i>			
Отягощенная наследственность по ССЗ	39 (53,4%)	13 (31,7%)	0,02
Курение	32 (43,8%)	18 (39%)	0,52
АГ в анамнезе	72 (98,6%)	30 (73,2%)	0,01
Дислипидемия в анамнезе	16 (21,9%)	4 (9,8%)	0,001
Клиника стенокардии до ИМ	35 (47,9%)	19 (46,3%)	0,61
ИМ в анамнезе	20 (27,4%)	11 (26,8)	0,82
ХСН в анамнезе	6 (8,2%)	3 (7,3%)	0,63
<i>ИМТ</i>			
– до 25 кг/м ² ;	15 (20,6%)	21 (51,2%)	0,01
– 25,0–29,9 кг/м ² ;	29 (39,7%)	20 (49,8%)	0,08
– 30,0–39,9 кг/м ²	29 (39,7%)	0 (0%)	0,001
<i>ИМ</i>			
Q-образующий	64 (87,7%)	32 (78,1%)	0,04
Q-необразующий	9 (12,3%)	9 (21,9%)	0,02
Локализация ИМ:			
– передняя стенка ЛЖ	34 (46,6%)	16 (39%)	0,03
– задняя стенка ЛЖ	30 (41,1%)	25 (61%)	0,01
– задняя стенка ЛЖ и ПЖ	9 (12,3%)	0 (0%)	0,001
<i>ФВ ЛЖ</i>			
≥50%;	40 (54,8%)	34 (83,0%)	0,001
40–49%;	28 (38,4%)	6 (14,6%)	0,02
<40%	5 (6,8%)	1 (2,4%)	0,01

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей углеводного и липидного обменов, провоспалительного и протромботического статусов у пациентов с наличием ЛР и без ЛР, Ме [Q ₁ ; Q ₃]				
Показатель	Пациенты с наличием ЛР		Пациенты без ЛР	
	1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
Глюкоза, ммоль/л	6,7 [5,6 ;8,6]	6,1 [5,4; 7,2]	5,9 [5,4; 6,9]	5,9 [5,2; 7,2]
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9* [5,8; 18,7]	12,2* [4,7; 19,5]	7,5 [2,8; 12,8]	5,3 [3,2; 10,2]

Окончание табл. 3

Показатель	Пациенты с наличием ЛР		Пациенты без ЛР	
	1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
С-пептид, нг/мл	1,23* [0,62; 2,1]	1,2* [0,58; 1,89]	0,99 [0,56; 1,47]	0,99 [0,56; 1,47]
Индекс QUICKI	0,34* [0,31; 0,39]	0,31* [0,29; 0,39]	0,38 [0,33; 0,45]	0,39 [0,35; 0,50]
СЖК, ммоль/л	1,64* [1,21; 1,94]	0,64 [0,5; 1,1]	1,1 [0,8; 1,26]	0,5 [0,43; 0,79]
СРБ, мг/мл	25,0 [8,3; 52,4]	8,3 [5,0; 15,0]	20,0 [9,6; 29,0]	7,0 [3,0; 25,0]
ИЛ-6, пг/мл	17,5* [13,3; 25,8]	9,6 [3,3; 11,0]	12,7 [10,9; 20,0]	10,4 [4,8; 16,3]
ФНО-α, пг/мл	20,6* [1,4; 23,3]	19,8* [1,9; 24,9]	1,92 [0,7; 11,5]	2,36 [0,84; 12,4]
ИАП-1, нг/мл	127,8* [39,9; 153,6]	88,65* [32,4; 148,0]	89,1 [72,0; 140,8]	60,14 [30,43; 72,62]

* статистически значимые различия между группами пациентов с наличием ЛР и без ЛР, $p < 0,05$.

Уровень СРБ был выше нормы на протяжении периода наблюдения у пациентов с ИМ, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами не наблюдалось. На 1-е сут заболевания у пациентов с ЛР наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-6 (в 1,4 раза) и ФНОα (в 10,7 раза), на 12-е сут ФНОα (в 8,3 раза) при сравнении с пациентами без ЛР. Значения ИАП-1 в группе пациентов с наличием ЛР было статистически значимо выше на протяжении всего госпитального периода ИМ по сравнению с группой без ЛР (см. табл. 3).

Для пациентов с наличием ЛР было характерно как среднетяжелое, так и тяжелое поражение коронарного русла. У пациентов без ЛР было установлено лишь незначительным поражением КА (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов с ЛР и без ЛР в зависимости от выраженности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score, абс. (%)		
Выраженность поражения КА	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР
Незначительное повреждение КА (0–22 балла)	55 (75,4%)	41 (100%)
Поражение средней степени КА (23–32 балла)	9 (12,3%)	0 (0%)
Тяжелое поражение КА (>32 баллов)	9 (12,3%)	0 (0%)

ЛР у пациентов с ИМ была чаще ассоциирована с многососудистым поражением коронарного русла (рис.).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлены наиболее значимые показатели по отношению к верификации ЛР у пациентов с ИМ в госпитальном периоде. Наиболее тесной связью с ЛР характеризовались ИМТ, количество пораженных артерий и ФВ ЛЖ.

Среди показателей углеводного и липидного обмена повышение содержания глюкозы в сыворотке крови на 1-е сут заболевания на 1 ммоль/л

увеличивало шансы выявления ЛР в 2,2 раза, СЖК в 6,3 раза. Среди маркеров провоспалительного и протромбогенного статусов наиболее тесная связь с ЛР была определена для ИЛ-6 в 1-е сут заболевания (табл. 5).



Рисунок. Характеристика поражения коронарного русла

Таблица 5

Провоспалительные и протромбогенные маркеры у пациентов с инфарктом миокарда при выявлении ЛР				
Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p	
ИМТ, кг/м ²	2,34	1,07–5,20	0,03	
Количество пораженных артерий	6,21	1,24–31,24	0,03	
ФВ, %	0,53	0,23–0,84	0,01	
Глюкоза, 1-е сут, ммоль/л	2,21	1,07–4,57	0,03	
СЖК, 1-е сут, ммоль/л	6,35	1,332–30,22	0,02	
ИЛ-6, 1-е сут, пг/мл	1,19	1,09–1,20	0,03	

При анализе неблагоприятных исходов в госпитальном периоде ИМ было выявлено, что пациенты с наличием ЛР чаще подвержены кардиоваскулярным событиям. Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ развивались в 10,9% (8/73) и 6,8% (5/73) случаев соответственно у пациентов с ЛР, у пациентов без ЛР данные осложнения отсутствовали. Нарушения ритма и проводимости достоверно ($p = 0,03$) чаще регистрировали у пациентов с ЛР. Данное ос-

ложнение встречалось в 34,2% (25/73) случаев у пациентов с ЛР и в 12,2% (5/41) случаев у пациентов без ЛР. Частота встречаемости неблагоприятных событий в госпитальном периоде в целом у пациентов с ЛР была более высокой, чем у пациентов без ЛР. Так, в группе пациентов с наличием ЛР она составила 44,4%, в то время как у пациентов без ЛР – 12,2% ($p = 0,01$).

Прогностической значимостью в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде ИМ, по данным логистического регрессионного анализа, обладал ИСЛ как на 1-е, так и на 12-е сут заболевания, а также ИМТ и уровни СЖК, ИЛ-6 на 1-е сут заболевания, ФНО α на 12-е сут ИМ (табл. 6).

Таблица 6

Риски развития неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов в госпитальном периоде ИМ			
Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p
ИМТ, кг/м ²	1,66	1,03–2,69	0,03
ИСЛ, 1-е сут	1,17	1,03–1,26	0,03
ИСЛ, 12-е сут	1,18	1,01–1,37	0,04
СЖК, 1-е сут, ммоль/л	2,91	1,18–4,74	0,02
ИЛ-6, 1-е сут, пг/мл	1,15	1,01–1,32	0,04
ФНО α , 12-е сут, пг/мл	1,42	1,02–2,02	0,04

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в научной литературе существует критично мало данных, направленных на изучение частоты встречаемости резистентности к лептину при ИМ. Однако актуальность этого вопроса несомненна, поскольку оценка ЛР при ССЗ позволит в будущем снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, остается открытым вопрос по выбору критериев оценки ЛР. На сегодняшний день не существует общепринятого метода, позволяющего установить наличие ЛР, как нет и единого правила для его выбора. Одним из подходов в диагностики ЛР является наличие повышенного уровня лептина.

Многие авторы считают, что гиперлептинемия является свидетельством нечувствительности к лептину и служит косвенным признаком ЛР [7]. Предполагается, что высокий уровень лептина обусловлен нарушением связи между лептином и его рецепторами, вследствие чего и развивается ЛР. Однако повышенный уровень лептина может лишь характеризовать концентрацию гормона, продукция которого увеличивается, не отражая изменения, которые привели к гиперлептинемии [4]. Вторым подходом является оценка ИСЛ. Этот метод позволяет оценить взаимоотношение лепти-

на к рецептору и отражает функциональную активность лептина [8]. В настоящем исследовании были использованы оба критерия. Так, по нашим данным, частота выявления ЛР составила 64% в госпитальном периоде ИМ.

Высокая распространенность ЛР может быть обусловлена включением в исследование более 60% пациентов с избыточной массой тела и ожирением. ЛР характеризуется нарушением чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях, что приводит к снижению чувства сытости, чрезмерному потреблению питательных веществ и увеличению жировой массы тела, выражаемой в более высоких показателях ИМТ [9].

В настоящем исследовании мы проанализировали взаимосвязь ЛР с метаболическим, провоспалительным и адипокиновым профилями у пациентов с ИМ. При изучении параметров углеводного обмена была выявлена гипергликемия в 1-е сут заболевания у пациентов обеих групп. Патогенетические механизмы, лежащие в основе гипергликемии в острой фазе инфаркта миокарда, до конца не выяснены. Уровни глюкозы в крови могут быть кратковременно повышены либо как стрессовая реакция на острый процесс, либо в результате воспалительной и адренергической адаптации к ишемическому повреждению, приводящей к выбросу катехоламинов, стероидов, и индукции гликогенолиза [10]. Однако у пациентов с ЛР наблюдался статистически значимо более высокий уровень глюкозы в 1-е сут ИМ по сравнению с пациентами без ЛР. Одним из объяснений данного явления при ЛР, возможно, является неспособность лептина оказывать физиологический гипогликемический эффект. Лептин снижает уровень глюкозы в крови как через ЦНС, связываясь со своим рецептором на ГАМК-ергических нейронах, в частности нейронах проопиомеланокортина (ПОМС) и нейронах агутин-родственного белка (AgRP) в гипоталамусе, так и за счет прямого воздействия на периферические ткани – поджелудочную железу, мышцы и печень [11]. В результате подавляется синтез глюкагона, увеличивается поглощение глюкозы и ингибируется выработка глюкозы печенью. Однако при ЛР существует дефект передачи внутриклеточных сигналов на уровне рецептора к лептину либо на фоне снижения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [12]. В результате чувствительность тканей к лептину снижается, несмотря на его обильное количество, приводя к повышенному содержанию глюкозы в плазме крови.

По данным литературы, лептин принимает участие в регуляции чувствительности к инсулину, тог-

да как наличие ЛР может служить одним из пусковых механизмов развития ИР. Умеренную и выраженную степень ИР по индексу QUICKI имело более 60% с наличием ЛР и около 30% без ЛР. По-видимому, высокая распространенность ИР в группе с ЛР связана со статистически значимо более высоким содержанием инсулина, наблюдаемым у данных пациентов. В физиологических условиях лептин ингибирует биосинтез и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. При нарушении чувствительности к лептину его физиологическое действие исчезает, приводя к повышенному синтезу инсулина, несмотря на гиперлептемию. Кроме того, экспериментально показано, что инсулин стимулирует выработку и секрецию лептина жировыми клетками, поддерживая тем самым высокий уровень лептина [13], формируя «порочный круг». Высказанное предположение подтверждают результаты корреляционного анализа: ИСЛ имел положительную связь с концентрацией инсулина и обратную связь со значениями индекса QUICKI на 12-е сут ИМ.

Снижение чувствительности к инсулину, наблюдаемое при ИМ, сказывалось и на метаболизме СЖК [14]. По нашим данным, повышенный уровень СЖК наблюдался в 1-е сут заболевания в обеих группах, при этом ЛР ассоциировалась с более выраженным увеличением содержания СЖК в крови. На ранних стадиях формирования ИР количество СЖК увеличивается из-за утраты подавляющего действия инсулина на липолиз в адипоцитах. Частота встречаемости ИР в группе пациентов с ЛР в 2,1 раза выше, чем в группе пациентов без ЛР, что, по-видимому, и объясняет статистически значимое увеличение концентрации СЖК у данной группы пациентов. Ассоциацию ИР и СЖК подтверждают данные корреляционного анализа. Обнаружена обратная взаимосвязь между индексом QUICKI и содержанием СЖК в 1-е сут ИМ ($r = -0,424$; $p = 0,02$). На 12-е сут ИМ содержание СЖК снижалось в обеих исследуемых группах что, вероятно, обусловлено повышенной утилизацией СЖК миокардом, необходимых для синтеза аденозинтрифосфата, основного энергетического ресурса для кардиомиоцитов.

Пациенты обеих групп характеризовались усилением провоспалительной и протромбогенной активности на протяжении всего периода наблюдения. Острая ишемия миокарда вызывает клеточное повреждение и гибель различных компонентов миокарда – кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов и интерстиция. Это, в свою очередь, инициирует острый провоспалительный ответ и приводит к высвобождению различных провоспалительных медиаторов, которые индуцируют рекрутирова-

ние воспалительных клеток в зону ИМ и усиливают провоспалительную реакцию после ИМ [15]. Высокое содержание ИАП-1 в госпитальном периоде может поддерживаться за счет ФНО α , который является одним из самых сильных активаторов синтеза ИАП-1 [16]. Однако пациенты с ЛР характеризовались статистически значимым увеличением концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИАП-1 в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ЛР.

Одним из возможных объяснений данного явления может быть высокая концентрация лептина, наблюдаемая при ЛР. Гиперлептемия стимулирует пролиферацию и функционально активирует циркулирующие моноциты, а также дендритные клетки. В результате индуцируется повышенная продукция ИЛ-6 и ФНО- α [17]. Высокие концентрации лептина также активируют В-лимфоциты через сигнальные пути JAK2/STAT3, вызывая секрецию ИЛ-6 и ФНО α . Связывание лептина с рецептором лептина в В-лимфоцитах приводит к образованию рецепторного комплекса, позволяющего активировать JAK2 путем фосфорилирования. Активированная JAK2 фосфорилирует несколько остатков тирозина и обеспечивает стыковочный сайт для STAT3. STAT3 транслоцируется в ядро и модулирует транскрипцию генов, включая гены провоспалительных цитокинов [18]. Кроме того, высокий уровень лептина, вероятно усиливает экспрессию ИАП-1 в эндотелиальных клетках сосудов посредством активации ERK1/2 в результате приводя к его повышенной секреции [19].

Выявленные изменения реактивности организма при ЛР, потенциально являясь атерогенными и тромботическими, вероятно, способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения КА [20]. Полученные результаты подтверждают это предположение. Так, пациенты с наличием ЛР имели более высокую степень повреждения коронарного русла по шкале SYNTAX Score. Многососудистое поражение коронарного русла также чаще встречалось в группе пациентов с ЛР по сравнению с пациентами без ЛР.

Обширное и глубокое повреждение миокарда, характеризующееся преобладанием поражения передней стенки ЛЖ и Q-образующего ИМ, наиболее часто встречалось в группе пациентов с ЛР. Гиперлептемия нарушает NO-зависимую вазорелаксацию, индуцированную ацетилхолином, снижая приток крови к тканям и способствуя усугублению ишемического повреждения сердца. Кроме того, повышенный уровень лептина может действовать синергически с другими факторами, такими как воспаление. В частности, реакция гипоталамо-гипофи-

зарно-надпочечниковой оси на воспаление вызывает активацию симпатической нервной системы, приводящую к коронарной вазоконстрикции, влияя как на макро-, так и на микроциркуляцию и способствуя более глубокому повреждению миокарда. Кроме того, установлено, что ИР способствует повышению чувствительности миокарда к ишемии, в результате приводя к снижению сократимости ЛЖ. Так, по нашим данным, пациенты с наличием ЛР статистически чаще имели сниженную ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без ЛР.

При проведении логистического регрессионного анализа мы обнаружили возможность верификации ЛР у пациентов в госпитальный период ИМ с использованием клинической характеристики пациентов, такой как ИМТ, количество пораженных артерий, ФВ ЛЖ, а также лабораторных показателей – концентраций глюкозы, СЖК и ИЛ-6 на 1-е сут заболевания. Неблагоприятным кардиоваскулярным событиям наиболее часто были подвержены пациенты с наличием ЛР по сравнению с пациентами без ЛР. Для пациентов с ЛР в раннем госпитальном периоде ИМ было характерно развитие РПИС и рецидива ИМ. Данные осложнения в группе пациентов без ЛР не встречались.

Одной из причин развития РПИС и рецидива ИМ является стенозирующее поражение других ветвей коронарных артерий. Вероятно, объяснением развития РПИС и рецидива ИМ у пациентов с ЛР может быть как непосредственно повышенный уровень лептина на протяжении всего госпитального периода, так и выявленные изменения в метаболизме, сопровождающие ЛР. Лептин обладает прямым действием на агрегацию тромбоцитов, поскольку рецептор лептина присутствует и на тромбоцитах. Таким образом, при ЛР, характеризующейся повышенным уровнем лептина, увеличивается АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов [21]. Кроме того, по нашим данным, при ЛР увеличивается содержание протромботического и антифибринолитического белка – ИАП-1.

ИАП-1 обладает антипротеазной активностью и является основным физиологическим ингибитором тканевого и урокиназного типа активаторов плазминогена. Повышенные уровни ИАП-1 приводят к ингибированию внутрисосудистого фибринолиза, что может потенцировать атеротромбоз. ЛР также сопровождается выраженным увеличением провоспалительных цитокинов, обладающих проатерогенными эффектами. Проатерогенное действие ФНО α на эндотелий обусловлено его ролью в продукции активных форм кислорода, снижении биодоступности NO и повышении проницаемости эндотелия

для компонентов и клеток циркулирующей крови. В результате вышеперечисленные эффекты, наблюдаемые при ЛР, могут провоцировать развитие артериального тромбоза и, как следствие, РПИС и рецидива ИМ.

Нарушения ритма и проводимости было характерно для пациентов с наличием ЛР. Для пациентов с ИМПСТ наиболее частым осложнением нарушения ритма является фибрилляция предсердий (ФП). В настоящее время существуют исследования, доказывающие роль ЛР в развитии ФП. Anaszewicz и соавт. провели сравнительное исследование 80 пациентов с ФП и 169 пациентов без ФП и подтвердили, что пациенты с ФП имеют более высокие уровни лептина. Кроме того, увеличение концентрации лептина в крови на 1 пг/мл повышал риск ФП в среднем на 2% [22]. Наблюдаемые изменения реактивности организма при ЛР, вероятно, приводят к более выраженной ишемии и некрозу миокарда, способствуя тем самым морфологическим и электрофизиологическим изменениям необходимым для развития ФП.

Согласно результатам нашего исследования, увеличение ИСЛ, одного из критериев ЛР, может повышать относительный шанс развития кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде ИМ. Кроме того, данные логистического анализа могут оказывать влияние на прогноз ИМТ, СЖК и ИЛ-6 в 1-е сут ИМ, ФНО- α на 12-е сут ИМ, увеличение которых наблюдается у пациентов с наличием ЛР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с ИМ характерна высокая распространенность ЛР в госпитальном периоде. Лептинорезистентность ассоциирована с факторами риска ССЗ, нарушениями метаболизма, формированием ИР, усилением провоспалительных и протромбогенных факторов. Выявленные особенности при наличии ЛР, вероятно, могут способствовать развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде ИМ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koh K.K., Park S.M., Quon M.J. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation*. 2008;117(25):3238–3249. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645.
2. Lu S.C., Akanji A.O. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2020;18(9):399–405. DOI: 10.1089/met.2020.0065.
3. Barateiro A., Mahú I., Domingos A.I. Leptin resistance and the neuro-adipose connection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:45. DOI: 10.3389/fendo.2017.00045.

4. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:354. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354.
5. Misra M., Miller K.K., Almazan C., Ramaswamy K., Aggarwal A., Herzog D.B. et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(7):3486–3495. DOI: 10.1210/jc.2003-032251.
6. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(7):2402–2410. DOI: 10.1210/jcem.85.7.6661.
7. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front. Med.* 2013;7(2):207–222. DOI: 10.1007/s11684-013-0263-5.
8. Owecki M., Nikisch E., Miczke A., Pupek-Musialik D., Sowiński J. Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans. *Horm. Metab. Res.* 2010;42(8):585–589. DOI: 10.1055/s-0030-1253422.
9. Myers M.G. Jr., Leibel R.L., Seeley R.J., Schwartz M.W. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010;21(11):643–651. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.002.
10. Paolisso P., Foà A., Bergamaschi L., Donati F., Fabrizio M., Chiti C. et al. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021;20(1):33. DOI: 10.1186/s12933-021-01222-9.
11. D'souza A.M., Neumann U.H., Glavas M.M., Kieffer T.J. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol. Metab.* 2017;6(9):1052–1065. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.04.011.
12. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., Dyleva Y., Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019;12:191–198. DOI: 10.2147/DMSO.S182406.13.
13. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: less is more. *Diabetes.* 2020;69(5):823–829. DOI: 10.2337/dbi19-0018.
14. Park H.K., Ahima R.S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015;64(1):24–34. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
15. Тавлуева Е.В., Ярковская А.П., Алексеенко А.В., Учасова Е.Г., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Уровень провоспалительных маркеров у больных инфарктом миокарда при разных видах двойной антитромбоцитарной терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;6(4):27–35. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35.
16. Sillen M., Declercq P.J. (2020) Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:622473. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
17. Santos-Alvarez J., Goberna R., Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol.* 1999;194(1):6–11. DOI: 10.1006/cimm.1999.
18. Agrawal S., Gollapudi S., Su H., Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J. Clin. Immunol.* 2011;31(3):472–478. DOI: 10.1007/s10875-010-9507-1.
19. Singh P., Peterson T.E., Barber K.R., Kuniyoshi F.S., Jensen A., Hoffmann M. et al. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;392(1):47–52. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.158.
20. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):47–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003.
21. Sillen M., Paul J. Declercq P.J. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *J. Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:622473. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
22. Anaszewicz M., Wawrzęczyk A., Czerniak B., Banaś W., Socha E., Lis K. et al. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α , and irisin concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular diseases. *Kardiol. Pol.* 2019;77(11):1055–1061. DOI: 10.33963/KP.14989.

Вклад авторов

Горбатовская Е.Е. – анализ данных, написание текста статьи. Груздева О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи. Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г. – сбор и обработка материала. Тарасов Р.С. – сбор и обработка материала, анализ данных. Кашталап В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Горбатовская Евгения Евгеньевна – аспирант, лаборант-исследователь, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Белик Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, sionina.ev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>

Учасова Евгения Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, evg.uchasova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4321-8977>

Тарасов Роман Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, roman.tarasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-709X>

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, v_kash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. ЛИГ, НИИ КПССЗ; зав. кафедрой медицинской биохимии КемГМУ, г. Кемерово, o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

(✉) **Горбатовская Евгения Евгеньевна**, eugenia.tarasowa@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.01.2023;
одобрена после рецензирования 10.03.2023;
принята к публикации 23.03.2022