

На правах рукописи

Горбатовская Евгения Евгеньевна

**ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА: КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Кемерово – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор РАН

Груздева Ольга Викторовна

Официальные оппоненты:

Брагина Анна Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры факультетской терапии № 2

Фальковская Алла Юрьевна – доктор медицинских наук, научно-исследовательский институт кардиологии – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий отделением артериальных гипертензий

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте www.kemcardio.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На сегодняшний день инфаркт миокарда (ИМ) и стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают лидирующие места среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остаются в числе основных причин инвалидизации и смерти трудоспособного населения, как в России, так и во всем мире [Moryson W., 2022; Усачева Е. В., 2021; Woodruff R. C., 2024]. Для понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе ССЗ, перспективным является изучение эффектов лептина и лептинорезистентности (ЛР) [Poetsch M. S., 2020; Vilariño-García T., 2024]. Лептин – адипокин, секретируемый подкожной и висцеральной жировой тканью, регулирует энергетический гомеостаз [Kang K. W., 2020], а также прямо и опосредованно влияет на функции сердечно-сосудистой системы (ССС) [Zhao S., 2021]. У пациентов с ИБС особый интерес представляет изучение метаболического гомеостаза лептина в локальных жировых депо сердца. В силу анатомических особенностей - отсутствия фасции эпикардальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) жировой ткани от подлежащих структур, лептин способен напрямую влиять на функцию сердца и кровеносных сосудов [Cheładze P., 2022; Chait A., 2020]. При развитии лептинорезистентности (ЛР) – патологического процесса, который определяется, как нарушение гомеостатического действия лептина, не смотря на его повышенный уровень, с сохранением части плеiotропных эффектов на ССС [Engin A., 2024]. Однако поскольку большая часть результатов получена на клеточных и животных моделях, роль ЛР при ССЗ остается неясной. Кроме того, существенно ограничивает изучение данного явления отсутствие точных диагностических критериев оценки ЛР. Наиболее часто диагностика наличия ЛР осуществляется по одному критерию. Либо по повышенному уровню лептина в сыворотке крови, либо по значениям индекса свободного лептина [Gruzdeva O., 2019]. В результате данных, касающихся частоты встречаемости ЛР при ИМ и хронической ИБС, полученных на основании комплексной оценки маркеров ЛР, на сегодняшний день критически мало. В настоящее время остается открытым вопрос наличия ассоциации ЛР и кардиоваскулярного прогноза, поскольку связь ЛР и сердечно-сосудистых осложнений неоднозначна и противоречива.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучение ЛР как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваниях внесли работы отечественных и зарубежных ученых. В работах А. М. Thogersen (2004), S. Wallerstedt (2009), Н. Г. Веселовская (2010), С. Asferg (2010), D. Nalini (2015), А. Tragomalou (2023) было показано, что гиперлептинемия, один из маркеров ЛР, позволяет прогнозировать острые сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска. В то же время существуют и другие данные, опровергающие связь ЛР с развитием заболеваний ССС [Martin S. S., 2015, Yang H., 2017]. Лептинорезистентность в локальных жировых депо сердца является предметом обсуждения в современной научной литературе. В 2019 году Е. А. Полякова с соавт. выявили, что экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у больных ИБС, выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий. Аналогичные результаты были получены Т. Zhang с соавт. (2019). I. Drosos с соавт. (2021) определили, что экспрессия гена *LEP* была повышена в ПВЖТ, окружающей корень аорты и КА по сравнению с окружающей внутреннюю грудную артерию у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования независимо от сывороточных уровней лептина. Однако остается много нерешенных вопросов касающихся механизмов формирования ЛР и ее вклада в развитие и прогрессирование ССЗ.

Цель исследования

Оценить клинико-патогенетическое и прогностическое значение лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Задачи исследования:

1. В сравнительном аспекте оценить наличие и частоту выявления лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца.

2. Оценить взаимосвязь лептинорезистентности с факторами риска ишемической болезни сердца и ее вклад в развитие ранних и отдаленных осложнений у пациентов с острой ишемической болезнью сердца.

3. Определить наиболее информативные лабораторные показатели, ассоциированные с лептинорезистентностью у пациентов с острой ишемической болезнью сердца.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о распространенности лептинорезистентности в сравнительном аспекте у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца, и пациентами с приобретенными пороками сердца. Показано, что для пациентов с коронарогенной патологией характерна высокая частота встречаемости резистентности к лептину, не зависящая от остроты процесса ишемической болезни сердца.

Расширены представления о взаимосвязи лептинорезистентности с рядом клиничко-анамнестических характеристик больных с инфарктом миокарда. Выявлена ассоциация лептинорезистентности с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда с поражением передней стенки левого желудочка и меньшей сократительной способностью, многососудистым поражением коронарного русла у пациентов с инфарктом миокарда.

Впервые проведена комплексная лабораторная оценка состояния углеводного и липидного обменов, провоспалительной и протромбогенной активности в госпитальном периоде инфаркта миокарда в зависимости от наличия или отсутствия лептинорезистентности. Установлено, что сочетание лептинорезистентности с инфарктом миокарда приводит к повышению содержания глюкозы, инсулина и С-пептида в крови, развитию инсулинорезистентности, увеличению уровня свободных жирных кислот, усилению провоспалительной и протромбогенной активности.

Установлены новые взаимосвязи лептинорезистентности с кардиоваскулярным прогнозом у пациентов с острой формой ишемической болезни сердца. Показана тесная связь наличия лептинорезистентности с развитием ранней постинфарктной стенокардии, рецидивом инфаркта миокарда, а также нарушением ритма и проводимости в госпитальном периоде инфаркта миокарда.

Впервые проведена комплексная оценка патогенетических факторов, влияющих на развитие лептинорезистентности в локальных жировых депо, установлено, что эпикардальная жировая ткань характеризуется комплексом патологических изменений, детерминирующих развитие лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Показана прямая зависимость между содержанием лептина в эпикардиальной жировой ткани и уровнем лептина в системном кровотоке.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Данные, полученные в результате исследования, расширяют представления о частоте встречаемости лептинорезистентности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ее вкладе в кардиоваскулярный прогноз. В настоящей работе установлены критерии формирования группы больных повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде инфаркта миокарда с учетом наличия лептинорезистентности. Результаты исследования продемонстрировали комплекс патологических изменений в эпикардиальной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца, который вносит существенный вклад в развитие и поддержание лептинорезистентности. Разработанная новая математическая модель, позволила подтвердить значимость изменения адипокинового и провоспалительного статуса в формировании лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда. Полученные данные могут быть использованы для перспективной разработки профилактических мер для снижения риска кардиоваскулярных осложнений.

Методология и методы исследования

В основе методологии исследования лежат труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения причин, механизмов развития и диагностики лептинорезистентности, вклада лептинорезистентности в течение инфаркта миокарда и кардиоваскулярный прогноз, особенности продукции лептина и его рецептора локальными жировыми депо сердца. Для достижения поставленных задач на базе ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний было проведено проспективное исследование с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических методов. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие коронарного атеросклероза определяет высокую частоту встречаемости лептинорезистентности, которая ассоциирована с высокой коморбидностью и особенностями клинического течения острого периода инфаркта миокарда.

2. Лептинорезистентность у пациентов с инфарктом миокарда связана с комплексом лабораторных маркеров, отражающих снижение тканевой чувствительности к инсулину, нарушение липидного обмена, усиление провоспалительных и протромбогенных реакций.

3. Эпикардальные адипоциты в отличие от подкожных и периваскулярных адипоцитов характеризуются комплексом патологических изменений, детерминирующих развитие лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов свидетельствует достаточная выборка пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=330) и здоровых добровольцев (n=40), применение современных методов исследования (лабораторных, молекулярно-генетических и иммунохимических методов), непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование адекватных методов статистического анализа данных.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты работы представлены в виде устных и стендовых докладов на Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021), XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием: «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов: «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2022), Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), Межрегионарной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022), Международной научно-практической конференцией молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2022), Научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» (Кемерово, 2023), X съезде кардиологов сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023), 27-ом Конгрессе Федерации кардиологов АСЕАН «27th ASEAN Federation of Cardiology Congress in conjunction with Vietnam National

Heart Association' Scientific Meetings «Cardiology at the crossroads: Challenges and Opportunities» (Ханой, Вьетнам, 2023), XII Инновационном конвенте «Кузбасс: образование, наука, инновации» (Кемерово, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и в образовательный процесс на кафедре патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работах, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований, 8 работ являются материалами конференций.

Объем и структура работы

Материал кандидатской диссертации изложен на 120 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 13 рисунков. Работа состоит из следующих разделов и глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, включающий 163 источников.

Личный вклад автора

Основные научные результаты по теме исследования получены лично автором диссертационной работы. Совместно с научным руководителем определены цели, задачи, объем исследования, его этапы и направления. Автором лично выполнен анализ литературы по теме диссертации, анализ первичных клинических и инструментальных результатов обследования, проведение лабораторных методов исследования, статистическая обработка результатов, непосредственное написание научных статей и диссертационной работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Набор пациентов осуществлялся на базах федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», протокол № 10/1 от 02.11.2021. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное добровольное согласие на участие в научно-клиническом исследовании.

Критериями включения пациентов с острым ИМ: мужской пол, возраст пациентов от 18 до 75 лет на момент проведения исследования, наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику, диагностированный в соответствии с критериями Российского общества кардиологов.

Критериями включения пациентов с хронической ИБС: мужской пол, возраст пациентов от 18 до 75 лет на момент проведения исследования, наличие показаний к коронарному шунтированию у пациентов с хронической ИБС (по данным коронарографии).

Критерии включения пациентов со стенозом АК (группа сравнения): мужской пол, возраст пациента от 18 до 75 лет, планируемая хирургическая коррекция изолированного порока АК, обусловленный дегенеративным повреждением или врожденной аномалией (двустворчатый клапан), отсутствие поражения коронарного русла.

Критерии исключения: отказ пациента от проведения исследования, возраст пациента более 75 лет, наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, клиника стенокардии IV ФК и хронической сердечной недостаточности (ХСН) III ФК (NYHA) и выше, декомпенсация ХСН, неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие тяжелой соматической патологии, стеноз аортального

клапана, ассоциированный с ревматической болезнью или инфекционным эндокардитом.

Контрольную группу составило 40 здоровых мужчин.

В исследование включено 234 пациента с ИБС, из них 114 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и 120 пациентов со стабильной ИБС. Группа сравнения составила 96 пациентов со стенозом аортального клапана.

Возраст пациентов включенных в исследование составил с ИМ 60 (57,0; 71,0) лет, с хронической ИБС – 64 (58,0; 69,0) года, ППС – 65 (55,0; 72,0) лет, в контрольной группе – 55 (45,0; 60,0) лет ($p > 0,05$). В группе сравнения стеноз аортального клапана был представлен дегенеративным пороком у 89 пациентов (92,7 %) и врожденной аномалией (двустворчатый клапан) у 7 пациентов (7,3 %). Пациенты с ИБС и стенозом АК были сопоставимы по наличию кардиоваскулярных факторов риска таких как артериальная гипертензия (ИМ $n=102$, 89,9 %, ИБС $n=102$, 87,6 %, ППС $n=64$, 66,7 %, $p > 0,05$), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии (ИМ $n=52$, 45,6 %, ИБС $n=57$, 47,5 %, ППС $n=31$, 32 %, $p > 0,05$). Избыточная масса тела или ожирение ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) были определены у 2/3 пациентов с коронарогенной патологией, и лишь у половины пациентов с некоронарогенной патологией. Статистически значимая разница в ИМТ наблюдалась между пациентами с ИМ и ППС ($p=0,02$), ИБС и ППС ($p=0,01$). При ИМ наиболее часто встречалось 1-сосудистое поражение коронарного русла ($n=64$, 56,1 %), при ИБС – многососудистое ($n=64$, 56,1 %). Сохраненную сократительную способность миокарда имело 64,9 % пациентов с ИМ, 88,4 % – пациентов с хронической ИБС, 91,7 % – с ППС.

Пациенты с коронарогенной патологией получали стандартную медикаментозную терапию. Гепарин и статины были назначены 100 % пациентам с ИМ и хронической ИБС. Аспирин получали 112 пациентов с ИМ (98,2 %) и 114 пациентов с хронической ИБС (95 %), клопидогрел – 114 пациентов с ИМ (100 %) и 18 пациентов с хронической ИБС (15 %). ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 102 пациента с ИМ (89,4 %) и 90 пациентов с хронической ИБС (75 %), β -адреноблокаторы – 114 пациентов с ИМ (100 %) и 108 пациентов с хронической ИБС (90 %), блокаторы кальциевых каналов - 101 пациент с ИМ (88,6 %) и 90 пациентов с

хронической ИБС (75 %). Нитраты принимали 17,5 % пациентов с острой формой ИБС и 5 % пациентов с хронической ИБС, диуретики – 31,6 % и 80 % соответственно. Пациенты с приобретёнными пороками сердца получали варфарин (83,3 %), β -адреноблокаторы (89,6 %), иАПФ (77,1 %), статины (72,9 %), антагонисты Са (дигидропиридиновые) (72,9 %), нитраты (10,4 %), диуретики (85,4 %).

Всем пациентам были проведены общеклиническое (сбора анамнеза и расчет индекса массы тела), инструментальное (электрокардиография, эхокардиография, коронарография с расчетом баллов по шкале SYNTAX Score) и лабораторное (включающее оценку метаболического, провоспалительного и протромбогенного статусов) исследования. Лабораторные показатели получены с использованием стандартных тест-систем согласно инструкции производителя. Индекс свободного лептина (ИСЛ) определяли, как отношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100. Лептинорезистентность в сыворотке крови фиксировали при уровне лептина $>6,45$ нг/мл и ИСЛ >25 . Экспрессию мРНК *LEP* и *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* оценивали количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени в изолированных адипоцитах эпикардальной, периваскулярной и подкожной жировой ткани (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ соответственно). Для оценки неблагоприятного прогноза в госпитальном периоде ИМ были проанализированы следующие конечные точки: рецидив ИМ, нарушения ритма и проводимости, ранняя постинфарктная стенокардия. Отдаленные осложнения (через 1 год после, перенесенного ИМ) фиксировали при наличии повторных инфарктов миокарда, прогрессировании стенокардии, декомпенсации СН, госпитализации по поводу коронарных событий.

Дизайн исследования представлен на рисунке № 1.

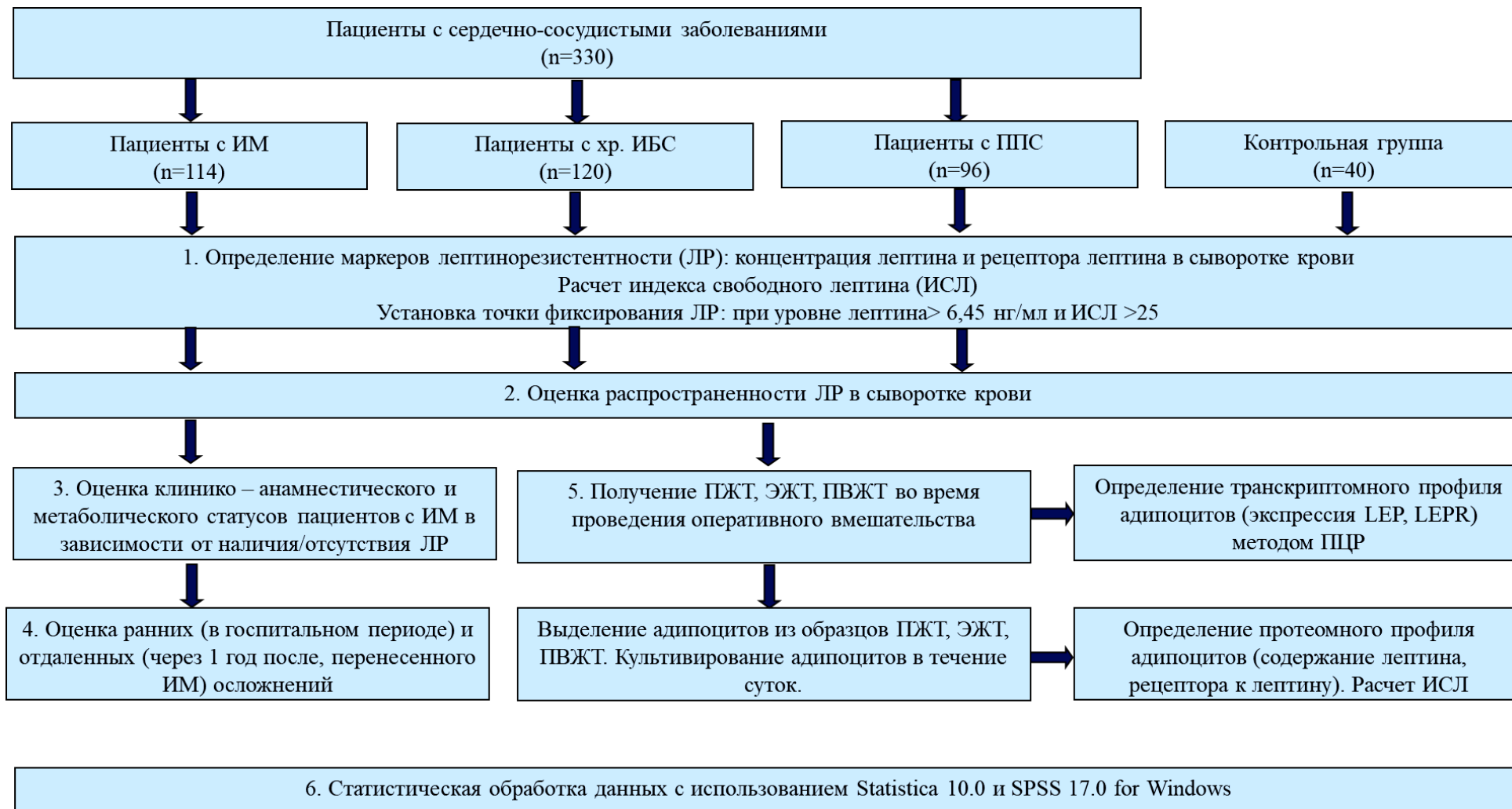


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота выявления лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и со стенозом аортального клапана

Концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с ИМ составила 11,6 (6,6; 20,5) нг/мл, ИБС – 11,6 (5,4; 13,9) нг/мл и была выше в среднем в 3,3 раза по сравнению с пациентами с пороками (3,5 (3,3; 9,1) нг/мл, $p=0,001$) и в 3,6 раз – со здоровыми добровольцами (3,2 (2,7; 5,6) нг/мл $p=0,001$). Содержание рецептора лептина в группе с наличием ИМ составило 40,8 (28,8; 46,1) нг/мл, ИБС – 34,8 (27,1; 46,6) нг/мл, и было ниже в среднем в 1,4 раза и в 1,6 раза соответственно по сравнению с пациентами с ППС (57,06 (41,6; 65,7) нг/мл, $p < 0,033$) и контрольной группой (58,06 (45,6; 67,7) нг/мл, $p < 0,033$). Рассчитаны значения ИСЛ в группе пациентов с ИМ 32,7 (14,3; 70,5), ИБС – 31,9 (16,2; 64,5), ППС – 6,04 (5,09; 22,4), контрольной группы – 5,05 (4,23; 25,0). Значения ИСЛ в 5,4 раза ($p=0,004$) превышали в группе пациентов с ИМ относительно лиц со стенозом АК, и в 5,5 раз ($p=0,003$) относительно здоровых добровольцев. ИСЛ был в 5,3 раза ($p=0,004$) выше у пациентов с хронической ИБС при сравнении с пациентами с пороками и 5,6 раз ($p=0,003$) по данным контрольной группы соответственно. Концентрация лептина, рецептора лептина и значения ИСЛ в группе пациентов с ППС не имели статистически значимых различий с контрольной группой ($p > 0,05$).

Встречаемость ЛР при ИМ составила 64 %, при ИБС – 56,2 %, при ППС – 25 %. Статистически значимые различия в частоте выявления ЛР наблюдались между пациентами с ИМ и ИБС относительно пациентов со стенозом АК ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно), между пациентами с коронарогенной патологией различий не выявлено ($p=0,82$). Уравновешивание по ИМТ не изменило характеристику маркеров ЛР обследованных пациентов в целом. Частота встречаемости ЛР среди пациентов с коронарогенной патологией осталась на высоком уровне и составила среди пациентов с ИМ 63 %, среди пациентов с ИБС – 57 %. В группе пациентов с ППС частота выявления ЛР после уравновешивания по ИМТ не изменилась (25 %).

Взаимосвязь лептинорезистентности с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиническими особенностями инфаркта миокарда

В зависимости от наличия/отсутствия ЛР пациенты с ИМ были разделены на две группы. У пациентов с ИМ и наличием ЛР по сравнению с пациентами без ЛР была более высокая частота встречаемости факторов риска ССЗ, таких как наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии (n=39; 53,4 % против n=13; 31,7 %, p=0,02), артериальная гипертензия (n=72; 98,6 % против n=30; 73,2 %, p=0,01) и дислипидемия (n=16; 21,9 % против n=4; 9,8 %, p=0,001). Достоверных различий в распространенности избыточной массы тела среди обследованных групп не обнаружено (p=0,08). Однако в группе с ЛР у 39,7 % пациентов наблюдалась различная степень ожирения, у пациентов с отсутствием ЛР ожирение не выявлено (p=0,001).

Статистически значимо чаще в группе пациентов с наличием ЛР относительно пациентов без ЛР встречался Q-образующий ИМ (n=64; 87,7 % против n=32; 78,1 %, p=0,04) с поражением передней стенки ЛЖ (n=34; 46,6 % против n=16; 39,0 %, p=0,03) и задней стенки с захватом ПЖ (n=9; 12,3 % против n=0, p=0,001). Снижение ФВ ЛЖ менее 50 % в госпитальном периоде ИМ наблюдалось статистически значимо чаще в группе пациентов с ЛР относительно пациентов без ЛР (n=33; 45,2% против n=7; 17 %, p=0,01)

Для пациентов с наличием ЛР было характерно как среднетяжелое (n=9; 12,3 %), так и тяжелое поражение коронарного русла (n=9; 12,3 %). У пациентов без ЛР было установлено лишь незначительным поражением КА (n=41; 100 %). По данным коронарографии многососудистое повреждение коронарного русла достоверно чаще (в 2,8 раза) наблюдалось в группе пациентов с наличием ЛР относительно пациентов без ЛР (p=0,02). Результаты логистического регрессионного анализа подтверждают, что наличие коронарного атеросклероза повышало шансы выявления ЛР в 6,21 раза.

Наиболее информативные лабораторные показатели, ассоциированные с лептинорезистентностью у пациентов с инфарктом миокарда

У пациентов с ИМ и ЛР при сравнении с пациентами с ИМ без ЛР при оценке метаболического профиля было выявлено статистически значимое увеличение содержания глюкозы (6,7 (5,6; 8,6) ммоль/л против 5,9 (5,4; 6,9) ммоль/л, p=0,02), инсулина (10,9 (5,8; 18,7) мкМЕ/мл против 7,5 (2,8; 12,8) мкМЕ/мл, p=0,02) и С-пептида (1,23 (0,62; 2,1) нг/мл против 0,99 (0,56; 1,47)

нг/мл, $p=0,03$) на 1-е сутки ИМ, инсулина (12,2 (4,7; 19,5) мкМЕ/мл против 5,3 (3,2; 10,2) мкМЕ/мл, $p=0,01$) и С-пептида на 12-е сутки заболевания (1,2 (0,58; 1,89) нг/мл против 0,99 (0,56; 1,47) нг/мл $p=0,03$). В группе пациентов с ЛР установлено, что у лишь у 28 человек (38,2 %) отсутствовали признаки ИР, индекс QUIСКИ был равен 0,382 (0,376; 0,389). У больных с ИМ и без ЛР наблюдалась нормальная тканевая чувствительность к инсулину у 29 пациентов (70,8 %), индекс QUIСКИ составил 0,385 (0,379; 0,391). Умеренная степень ИР не имела статистически значимых различий между группами ($p=0,24$). У больных с ЛР умеренное снижение чувствительности к инсулину было выявлено у 8 пациентов (10,9 %), в группе с отсутствием ЛР – 8 пациентов (19,5 %). Выраженная степень ИР в 5,2 раза чаще встречалась в группе пациентов с наличием резистентности к лептину, по сравнению с группой без ЛР ($p=0,001$). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверно значимая прямая связь между уровнем инсулина на 12-е сутки ИМ и ИСЛ ($r=0,51$, $p=0,02$), а также обратная корреляционная связь между индексом QUIСКИ на 12-е сутки и ИСЛ ($r=-0,37$, $p=0,01$).

В госпитальном периоде ИМ лишь содержание СЖК в 1-е сутки заболевания в группе пациентов с ЛР было в 1,5 раза выше, чем в группе без ЛР (1,64 (1,21; 1,94) ммоль/л против 1,10 (0,80; 1,26) ммоль/л, $p=0,03$). На 1-е сутки заболевания у пациентов с ЛР при сравнении с пациентами без ЛР наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-6 в 1,4 раза и ФНО-альфа в 10,7 раз, на 12-е сутки – ФНО-альфа в 8,3 раза. 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 (в 1-е сутки $p=0,02$, на 12-е сутки $p=0,03$). У пациентов с ЛР в отличие от пациентов без ЛР наблюдался дефицит адипонектина как в 1-е (9,3 (6,7; 11,9) мкг/мл против 11,4 (10,2; 19,6) мкг/мл, $p=0,03$), так и на 12-е сутки (9,8 (6,9; 12,5) мкг/мл против 12,4 (9,7; 20,1) мкг/мл, $p=0,03$).

По данным логистического регрессионного анализа было выявлено, что с ЛР ассоциировались такие лабораторные показатели как концентрация глюкозы (ОШ 2,21; 0,95 % ДИ 1,07 – 4,57; $p = 0,03$), СЖК (ОШ 6,35; 0,95 % ДИ 1,33 – 30,2; $p = 0,02$) и ИЛ-6 (ОШ 1,19; 0,95 % ДИ 1,10 – 1,20; $p = 0,03$) в 1-е сутки заболевания. Снижение индекса QUIСКИ на 12-е сутки госпитализации повышало шанс наличия резистентности к лептину у пациентов с ИМ на 63 %.

Результаты математического моделирования

Наличие статистически значимых различий в лабораторных показателях пациентов с наличием ЛР и без ЛР послужило основанием для попытки создания математической модели, позволяющей определить факторы, потенциально связанные с ЛР в госпитальном периоде ИМ. Рассчитано уравнение канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ).

В уравнение (1) вошли концентрация адипонектина, СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α , определяемые на 1 сутки поступления в стационар:

$$\text{КЛДФ}_{1 \text{ сутки}} = -3,024 + 0,238 \times \text{адипонектин} + 0,099 \times \text{СРБ} - 0,021 \times \text{ИЛ-6} - 0,076 \times \text{ФНО-}\alpha \quad (1)$$

Математическая модель, полученная с помощью дискриминантного анализа, позволяет подтвердить значимую ассоциацию адипокинового дисбаланса и активации провоспалительного статуса с ЛР в госпитальном периоде ИМ. Рассчитанное значение КЛДФ при этом должно быть максимально приближено к соответствующему центроиду. Центроиды кластеров для КЛДФ 1-е сутки равны -0,270; 1,244. Точка разделения двух классов равна 0,487.

Точность выявления ассоциации по созданному решающему правилу составила 78,8 %. Чувствительность – 90,9 %. Специфичность – 87,2 %. Ложноотрицательный ответ встречается в 12,8 %, ложноположительный – в 9,1 %.

Вклад лептинорезистентности в развитие ранних и отдаленных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда

При анализе неблагоприятных исходов в госпитальном периоде ИМ было выявлено, что пациенты с наличием ЛР чаще подвержены кардиоваскулярным событиям. Ранняя постинфарктная стенокардия развивалась и рецидив ИМ развивались в 10,9 % и 6,8 % соответственно у пациентов с ЛР, у пациентов без ЛР данные осложнения отсутствовали ($p=0,001$). Нарушения ритма и проводимости достоверно чаще регистрировали у пациентов с ЛР. Данное осложнение встречалось в 34,2 % случаев у пациентов с ЛР и в 12,2 % случаев у пациентов без ЛР ($p=0,03$). 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 % ($p=0,01$).

Методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель риска, позволяющая оценить вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в госпитальном периоде ИМ. Зависимая переменная – комбинированная конечная точка. Предикторами выступили категориальные переменные.

Полученная регрессионная функция представлена уравнением (2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2)$$

$$z = -3,3257 + 2,2312 \times x_{\text{ЛР}} + 1,2359 \times x_{\text{ИМ}} + 0,8194 \times x_{\text{ЧКВ}}$$

где P – вероятность наступления неблагоприятного кардиоваскулярного события в течение госпитального периода ИМ,

$x_{\text{ЛР}}$ – ЛР (0 – отсутствие, 1 – наличие),

$x_{\text{ИМ}}$ – ИМ в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие),

$x_{\text{ЧКВ}}$ – проведение ЧКВ (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Модель статистически значимая ($p < 0,01$). Коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка равен 0,646. Чувствительность полученной модели составила 88,9 %, специфичность – 83,3 %, точность – 84,2 %.

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений была построена ROC-кривая. Оценивалась площадь ROC-кривой (AUC), которая составила 0,8040. При оценке отдаленных осложнений ИМ среди групп с наличием ЛР и отсутствием ЛР статистически значимых различий не выявлено.

Оценка лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца

В группе пациентов с ИБС уровень мРНК *LEP* в ЭЖТ (1,98 (0,98; 3,86) ΔCt) превышал показатели ПЖТ (1,14 (0,55; 1,71) ΔCt) в 1,7 раза ($p=0,03$), в ПВЖТ (0,85 (0,36; 1,10) ΔCt) – в 2,3 раза ($p=0,007$). В группе с ППС экспрессия гена *LEP* в ПЖТ (1,15 (0,48; 1,88) ΔCt) была выше относительно ЭЖТ (0,68 (0,46; 1,02) ΔCt) в 1,7 раз ($p=0,04$) и ПВЖТ (0,33 (0,24; 0,98) ΔCt) в 3,5 раза ($p=0,02$) соответственно. Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ в группе ИБС превышала аналогичный показатель в группе ППС в 2,9 раза ($p=0,02$), в ПВЖТ – в 2,7 раза ($p=0,04$).

Концентрация лептина у пациентов с ИБС в ЭЖТ (7,1 (5,2; 8,4) нг/мл) была статистически значимо выше относительно ПЖТ (6,6 (6,2; 8,6) нг/мл) в 1,1 раза ($p=0,04$), ПВЖТ (6,1 (5,1; 7,5) нг/мл) – в 1,2 раза ($p=0,02$). При этом у

пациентов с ИБС содержание лептина в супернатанте ЭЖТ превышало аналогичный показатель лиц с ППС в 1,9 раза ($p=0,01$). В группе пациентов с пороками сердца максимальная концентрация была ПЖТ. Содержание лептина в ПЖТ (7,2 (6,7; 9,7) нг/мл) было выше относительно ЭЖТ (3,7 (1,1; 6,4) нг/мл) в 2,1 раза ($p=0,01$), ПВЖТ (6,9 (6,2; 7,9) нг/мл) – в 1,1 раза ($p=0,04$).

Было установлено, что минимальные уровни изоформ мРНК *LEPR* у пациентов с ИБС наблюдались в ЭЖТ, у пациентов с ППС – в ПЖТ. Максимальные уровни экспрессии *LEPR* вне зависимости от нозологии выявлены в ПВЖТ (рисунок 2).

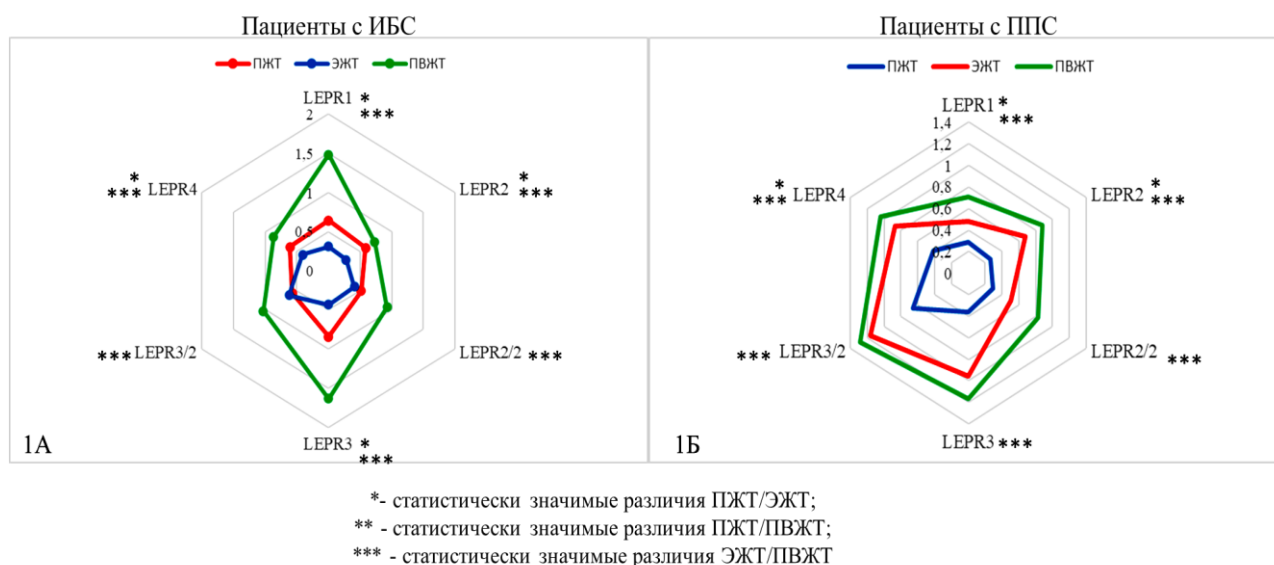


Рисунок 2 – Экспрессия изоформ *LEPR* в локальных жировых депо сердца у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца

При сравнении уровня мРНК изоформ *LEPR* между пациентами с коронарогенной и некоронарогенной патологией было установлено, что экспрессия гена *LEPR1* в ЭЖТ в группе ИБС была ниже аналогичного показателя в группе ППС в 1,5 раза ($p=0,03$), *LEPR2* – в 2,8 раза ($p=0,01$), *LEPR2/2* – в 1,5 раза ($p=0,03$), *LEPR3* – в 2,2 раза ($p=0,01$), *LEPR3/2* – в 1,9 раза ($p=0,02$), *LEPR4* – в 2,1 раза ($p=0,02$). Для пациентов с ИБС была характерна повышенная экспрессия гена *LEPR1* в ПВЖТ относительно лиц с аортальным стенозом в 2,1 раза ($p=0,02$).

В группе пациентов с ИБС концентрация рецептора лептина в ЭЖТ (19,5 (13,5; 29,1) нг/мл) была ниже ПЖТ (24,7 (12,6; 41,1) нг/мл) в 1,3 раза ($p=0,03$), ПВЖТ (45,8 (14,3; 70,6) нг/мл) – в 2,3 раза ($p=0,02$). Кроме того, у

пациентов с ИБС наблюдалось снижение содержания рецептора лептина в ЭЖТ относительно лиц с ППС в 2,4 раза ($p=0,01$). При расчете ИСЛ было установлено, что у пациентов с хронической формой ИБС ИСЛ в ЭЖТ был максимальным относительно ПЖТ и ПВЖТ. В группе пациентов с коронарогенной патологией ИСЛ в ЭЖТ был выше ПЖТ в 1,4 раза ($p=0,03$), ПВЖТ – в 2,7 раза ($p=0,01$) и превышал аналогичный показатель лиц с пороками в 3,7 раза ($p=0,01$). Для ПВЖТ был характерен самый низкий ИСЛ по сравнению с ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с коронарогенной патологией. Кроме того, ИСЛ в ПВЖТ не имел статистически значимых различий между пациентами с хронической формой ИБС и ППС ($p=0,37$).

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца характерна высокая частота встречаемости лептинорезистентности (63 % и 57 % соответственно), в отличие от пациентов со стенозом аортального клапана (25 %) вне зависимости от индекса массы тела, что указывает на возможные локальные изменения в регионарных жировых депо и их вклада в развитие лептинорезистентности.

2. Лептинорезистентность при инфаркте миокарда ассоциирована с высокой коморбидностью (отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, артериальная гипертензия, дислипидемия), преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда с поражением передней стенки левого желудочка и с его меньшей сократительной способностью, тяжелым поражением коронарного русла. Лептинорезистентность увеличивает риск развития ранних постинфарктных осложнений в 5,39 раза.

3. Лептинорезистентность у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде заболевания сопровождается нарушением тканевой чувствительности к инсулину, проявляющейся гипергликемией и высоким уровнем свободных жирных кислот, увеличением уровня провоспалительных факторов (фактора некроза опухоли – альфа и интерлейкина – б) и протромбогенной активности.

4. Наиболее информативными показателями с высокой специфичностью и чувствительностью, характеризующими наличие лептинорезистентности в остром периоде инфаркта миокарда являются уровни глюкозы, свободных жирных кислот и интерлейкина-6. При повышении содержания глюкозы

вероятность верификации лептинорезистентности увеличивается в 2,21 раза, свободных жирных кислот – в 6,35 раза, и интерлейкина-6 – в 1,33 раза. Низкие значения (менее $0,331 \pm 0,010$) индекса QUCIKI увеличивают вероятность верификации резистентности к лептину на 63 %.

5. При ишемической болезни сердца в эпикардиальной жировой ткани установлен самый высокий уровень лептинорезистентности, в подкожной жировой ткани – умеренный, в периваскулярной жировой ткани лептинорезистентность отсутствовала. В основе снижения чувствительности лептина в эпикардиальной жировой ткани лежит уменьшение экспрессии сигнальной и транспортных форм рецептора лептина, усиление продукции лептина эпикардиальными адипоцитами, что вносит свой вклад в интенсификацию резистентности к лептину на системном уровне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вероятности развития госпитальных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST следует учитывать показатели, характеризующие наличие лептинорезистентности, уровень лептина в сыворотке крови и значения индекса свободного лептина. При значениях лептина более 6,5 нг/мл и ИСЛ более 25 повышается вероятность развития ранних госпитальных осложнений.

2. Необходимо рассматривать повышение концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухоли – альфа, С – реактивного белка, снижение уровня адипонектина как факторов, увеличивающих вероятность выявления лептинорезистентности у пациентов в госпитальном периоде инфаркта миокарда.

ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Резистентность к лептину: возможные механизмы формирования и потенциальные возможности коррекции / Д. А. Бородкина, О. В. Груздева, Е. Е. Бычкова (Горбатовская), Г. П. Макшанова, Е. И. Паличева // **Врач.** – 2021. – Т. 32, № 2. – С. 27–32.

2. Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца / Е. Е. Горбатовская, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик, Е. Г. Учасова, Р. С. Тарасов, О. В. Груздева // **Российский кардиологический журнал.** – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 22–29.

3. Клинико-прогностическая значимость лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда / Е. Е. Горбатовская, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик, Е. Г. Учасова, Р. С. Тарасов, В. В. Кашталап, О. В. Груздева, // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2023. – Т. 22, №3. – С. 14–24.

4. Изменение экспрессии изоформ LEPР в локальных жировых депо при коронарном атеросклерозе и приобретенных пороках сердца / Е. Е. Горбатовская, Е. В. Белик, Ю. А. Дылева, Е. Г. Учасова, А. В. Понасенко, Е. В. Фанаскова, А. Н. Стасев, О. В. Груздева // **Российский кардиологический журнал.** – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 22–29.

5. Relationship between epicardial and coronary adipose tissue and the expression of adiponectin, leptin, and interleukin 6 in patients with coronary artery disease / O. V. Gruzdeva, Y. A. Dyleva, E. V. Belik, M. Y. Sinitsky, A. N. Stasev, A. N. Kokov, N. K. Brel, E. O. Krivkina, E. E. Bychkova (Gorbatovskaya), R. S. Tarasov, O. L. Barbarash // **Journal of Personalized Medicine.** – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 129.

Материалы конференции

6. Лептинорезистентность и ее взаимосвязь с метаболическим и провоспалительным профилем у пациентов с инфарктом миокарда / Е. Е. Бычкова (Горбатовская), Е. В. Белик, Ю. А. Дылева // **Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием.** – Санкт-Петербург, 2022. – С. 37-38.

7. Горбатовская Е. Е. Взаимосвязь лептинорезистентности с клинико-анамнестическими и антропометрическими факторами у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС / Е. Е. Горбатовская // **Проблемы фундаментальной медицины: материалы Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов.** – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 42–44.

8. Лептинорезистентность как маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда / Е. Е. Бычкова (Горбатовская), Е. В. Белик, Ю. А. Дылева // **Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»;** XIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»; XXI семинара молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии». – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022. – С. 125.

9. Бычкова, Е. Е. Лептинорезистентность локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. Е. Бычкова (Горбатовская) // **Российский кардиологический журнал.** – 2022. – Т. 27, № S7. – Доп. вып. Форум молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях». – С. 53-54.

10. Взаимосвязь лептинорезистентности с провоспалительным и

адипокиновым профилем у пациентов с инфарктом миокарда / Е. Е. Бычкова (Горбатовская), Е.В. Белик, Ю. А. Дылева // Проблемы медицины и биологии: материалы Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Часть 1. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 111–113.

11. Горбатовская, Е. Е. Ассоциация лептинорезистентности и инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда / Е. Е. Горбатовская // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S7. – Доп. вып. Форум молодых кардиологов «Движение вверх». Сборник тезисов. – С. 44-45.

12. Горбатовская, Е. Е. Лептинорезистентность и ее клинико-прогностическую значимость во взаимосвязи с метаболическими нарушениями в госпитальном периоде инфаркта миокарда / Е. Е. Горбатовская // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2, № 3. – X съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития». – С. 46–48.

13. Горбатовская, Е. Е. Лептинорезистентность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Е. Е. Горбатовская // Материалы XII Инновационного конвента «Кузбасс: образование, наука, инновации». – Кемерово, 2024. – С. 191–193.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АС – аортальный стеноз
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИСЛ – индекс свободного лептина
- КА – коронарные артерии
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛР – лептинорезистентность
- ОШ – отношение шансов
- ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань
- ПЖТ – подкожная жировая ткань
- ППС – приобретенный порок сердца
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ФВ – фракция выброса
- ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
- ЭхоКГ – эхокардиография
- LEP – ген, кодирующий лептин
- LEPR – ген, кодирующий рецептор лептина