

Е. С. Смирнова<sup>1</sup>, Н. П. Митьковская<sup>1</sup>, И. С. Абельская<sup>2</sup>, С. С. Галицкая<sup>1,2</sup>, Е. Н. Губарь<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА И ЛЕПТИНА НА ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами  
Президента Республики Беларусь<sup>2</sup>

---

*В статье представлены результаты обследования 160 пациентов с гипергликемией в остром периоде инфаркта миокарда. Изучены показатели гормонального статуса и структурно-функциональные характеристики миокарда. У пациентов с инфарктом миокарда и гипергликемией выявлены особенности раннего ремоделирования левого желудочка и прогностически неблагоприятные изменения гормонального статуса.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, гипергликемия

E. S. Smirnova, N. P. Mitkovskaya, I. S. Abelskaya, S. S. Galitskaya, E. N. Gubar

## INFLUENCE OF CORTISOL AND LEPTIN LEVELS ON MYOCARDIAL INFARCTION CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH HYPERGLYCEMIA

*Results of the examination of 160 patients with hyperglycemia and acute myocardial infarction are presented in the article. Investigations of hormonal status parameters, as well as structural and functional myocardial characteristics were performed. In patients with hyperglycemia and myocardial infarction early left ventricle remodeling characteristic features were revealed, accompanied by prognostically unfavourable hormonal changes.*

**Key words:** myocardial infarction, hyperglycemia.

---

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) остаются лидирующими причинами смертности и инвалидности у лиц трудоспособного возраста. Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний продолжает оставаться самой распространенной среди населения Республики Беларусь. В настоящее время наблюдается тенденция к росту показателя общей заболеваемости ИМ [2]. Ежегодно регистрируется около 16 тысяч случаев ИМ, при этом уровень летальности от ИМ остается высоким [4].

В последние годы возрастает интерес к прогностической значимости гипергликемии (ГГ) у пациентов с различными острыми состояниями, требующими оказания интенсивной терапии и реанимации. Острый ИМ сопровождается высоким уровнем летальности, а гипергликемия, развивающаяся у таких пациентов, в три раза увеличивает данный показатель. В остром периоде ИМ увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л ассоциировано с повышением летальности на 4% у пациентов без сахарного диабета в анамнезе [13,15,23]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что выявление ГГ, даже в сравнении с другими используемыми методиками предсказания неблагоприятного исхода, является мощным и независимым прогностическим фактором летальности в период госпитализации, в течение тридцати дней и первого года после ИМ [13,14,15]. Однако остаются малоизученными механизмы, объясняющие неблагоприятное влияние ГГ на течение и прогноз заболевания. В соответствии с рекомендациями American Heart Association, важное научное и практическое значение имеет изучение данных механизмов у пациентов с ГГ на фоне ИМ.

**Цель исследования:** изучить особенности гормонального статуса и структурно-функциональные характеристики миокарда у пациентов с ИМ и ГГ.

### Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 160 пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, которые были доставлены в отделения интенсивной терапии и реанимации городских клинических больниц г. Минска. ИМ диагностировали на основании критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов (2000 г.). ГГ диагностировали в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов при выявлении уровня глюкозы более 8,0 ммоль/л у пациентов в первые сутки ИМ [13]. Указанные пациенты были разделены на 2 группы: 89 пациентов с ИМ и ГГ (исследуемая группа), 71 пациент с ИМ без ГГ (группа сравнения).

Использовались клинические, антропометрические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Уровни кортизола и лептина определялись методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 10.0, Excel. Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимых различий в сравниваемых группах при анализе основных факторов сердечно-сосудистого риска не установлено (Таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатель	ИМ и ГГ, (n = 89)	ИМ без ГГ, (n = 71)
Возраст, лет; Me (25–75%)	64 (54–73)	60 (52–67)
Мужской пол, % (n)	76 (68)	82 (58)
Курение, % (n)	37 (33)	34 (24)
АГ, % (n)	93 (83)	86 (61)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	18 (16)	15 (11)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; Me (25–75%)	28 (26–32)	27 (25–30)

Примечание – статистически значимые различия при сравнении с группой пациентов с ИМ без ГГ не выявлены;  $p > 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В случае острой коронарной окклюзии одновременно с изменением структурно-геометрических свойств левого желудочка (ЛЖ) возникают функциональные нарушения, лежащие в основе изменения механической активности ЛЖ – локальная сократительная дисфункция, возникающая вследствие нарушения сократительной способности и удлинения кардиомиоцитов в зоне инфаркта. В результате этого появляются существенные различия в степени систолического утолщения и в последовательности сокращения и расслабления волокон поврежденного и интактного миокарда, кинетической асинхронности и регионарной механической неоднородности, что обуславливает нарушение сегментарной сократимости и кинетики отдельных участков неинфарктированного миокарда. Наличие зон дисфункционального миокарда приводит к снижению насосной функции ЛЖ в целом, способствуя развитию гипоконтрактивности всего миокарда [6]. В проведенных исследованиях продемонстрирована связь между увеличением конечно-диастолического (КДО), конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ (в связи с постинфарктным ремоделированием) с ростом риска смерти, повторного ИМ, развития застойной сердечной недостаточности, а также эмболического инсульта [8]. По результатам нашего исследования, в группе пациентов с ИМ и ГГ установлены достоверно более низкие значения ФВ, более высокие значения конечно-систолического размера (КСР) и КСО ЛЖ по сравнению с группой пациентов с ИМ без ГГ. Оценивались также индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ), представляющий собой отношение общего числа баллов к количеству визуализированных сегментов и суммарная сократимость пораженных сегментов (ССПС), которая является суммой баллов сегментов с нарушенной сократимостью. Получены достоверно более высокие значения представленных выше расчетных показателей в исследуемой группе по сравнению с группой пациентов с ИМ без ГГ (Таблица 2).

Таблица 2. Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа с ИМ и ГГ	Группа с ИМ без ГГ
КДР, см, $M \pm m$	5,4±0,1	5,4±0,08
КСР, см, $M \pm m$	3,9±0,1*	3,6±0,07
МЖПД, см, $M \pm m$	1,21±0,04	1,15±0,04
ЗСЛЖД, см, Me (25–75%)	1,1 (1,0–1,3)	1,05 (0,9–1,2)
КДО, мл, $M \pm m$	147,1±8,6	135,2±8,9
КСО, мл, Me (25–75%)	68 (54–88)*	50 (40–56)
ФВ ЛЖ, %, $M \pm m$	52±1,1**	59±1,6
ИЛСМ, Me (25–75%)	1,31 (1,25–1,5)**	1,19 (1,125–1,25)
ССПС, Me (25–75%)	10 (8–16)**	6 (4–8)

Примечание – \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИМ без ГГ при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ .

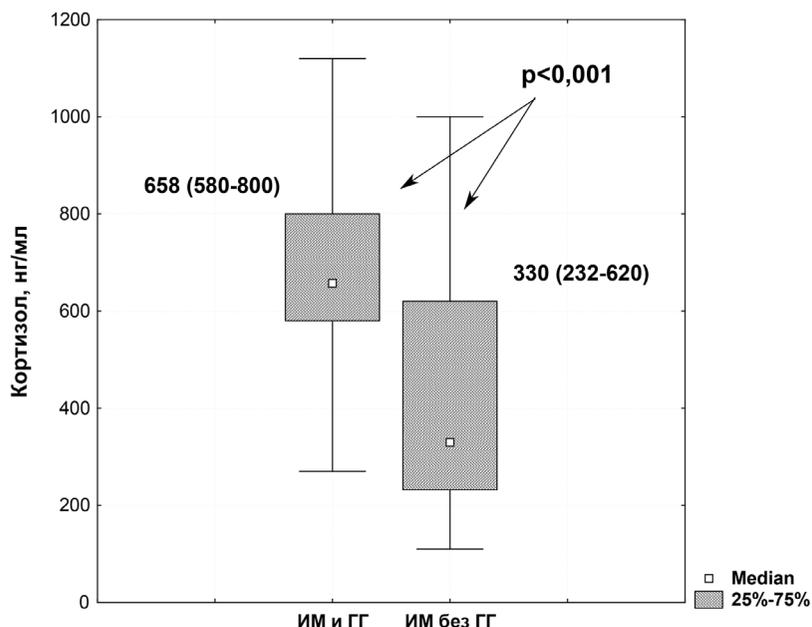


Рис. 1. Значения концентрации кортизола в исследуемых группах

Известно, что при стрессовых ситуациях происходит активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что сопровождается высвобождением кортизола из надпочечников. Кроме того, в ответ на стрессовое воздействие в организме увеличиваются концентрации адреналина, глюкагона и гормона роста [23]. В исследовании Stubbs и соавт. установлены более высокие уровни кортизола у пациентов с ИМ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией и с болями в грудной клетке несердечного происхождения [11]. Кортизол координирует равновесие электролитов и жидкости в организме, а также участвует в метаболизме углеводов и белков [12]. Среди эффектов действия кортизола отмечают стимуляцию глюконеогенеза в печени, усиление липолиза и снижение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы в периферических тканях [7]. Имеются данные о том, что высокие уровни кортизола могут стимулировать секрецию инсулина [1]. По результатам настоящего исследования установлены достоверно более высокие значения сывороточной концентрации кортизола в группе пациентов с ИМ и ГГ, чем в группе сравнения (Рисунок 1). При этом уровень кортизола является прогностическим неблагоприятным фактором в отношении летальности и тяжести заболевания; данный показатель обладает положительной корреляцией со шкалой APACHE II [12]. Кроме того, в исследовании Robin и соавт. установлено, что уровень кортизола в остром периоде ИМ является предиктором развития постинфарктного ремоделирования [10].

Лептин также играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. По результатам проведенных исследований установлено, что под действием лептина происходит активация симпато-адреналовой системы, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и задержке жидкости в организме, росту артериального давления [5, 19]. Протромботическое действие лептина *in vivo* связано с его влиянием на тромбоциты и коагуляционно-фибринолитический баланс, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов и увеличению стабильности артериального тромба [9]. На основании проведенных исследований выявлена не зависящая от массы тела

и типа распределения жировой ткани положительная корреляция между лептинемией, инсулинемией и инсулинорезистентностью [3, 5]. Высказываются предположения о том, что уровень лептина может увеличиваться при остром ИМ. По результатам проведенных исследований, более высокие концентрации лептина наблюдались у пациентов с ИМ по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и с пациентами без ИБС в анамнезе [16, 20]. Кроме того, результаты исследований указывают на увеличение уровня лептина в остром периоде ИМ с последующим его снижением. Вместе с тем, механизмы образования лептина при ИМ до сих пор остаются малоизученными [17, 21]. В исследовании Krasnodebski и соавт. [17] у пациентов с сахарным диабетом в остром периоде ИМ наблюдалось повышение уровня лептина в плазме крови по сравнению с подострым периодом, причем его концентрации превышали таковые у пациентов в контрольной группе (без сахарного диабета в анамнезе). Результаты нашего исследования, в которое включались пациенты без нарушений углеводного обмена в анамнезе, свидетельствуют о более высоких уровнях лептина в группе пациентов с ИМ и ГГ по сравнению с группой пациентов с ИМ без ГГ (Рисунок 2). В исследовании Wallander и соавт. установлена взаимосвязь повышения уровня лептина в остром периоде ИМ с ухудшением прогноза заболевания [22]. Данная взаимосвязь может быть обусловлена неблагоприятным влиянием лептина на эндогенный фибринолиз, функцию эндотелия, агрегацию тромбоцитов, инсулинорезистентность, протромботические механизмы, сократимость и ремоделирование миокарда, а также активацией симпатической нервной системы [5, 19, 9, 18].

Таким образом, для пациентов с ИМ и ГГ характерно течение заболевания на фоне прогностически неблагоприятной динамики сывороточных концентраций кортизола и лептина. На основании данных, полученных в ходе исследования, можно заключить, что у пациентов с ИМ и ГГ процессы раннего ремоделирования ЛЖ характеризовались большими размерами полости ЛЖ, более выраженной систолической дисфункцией и более выраженным нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ.

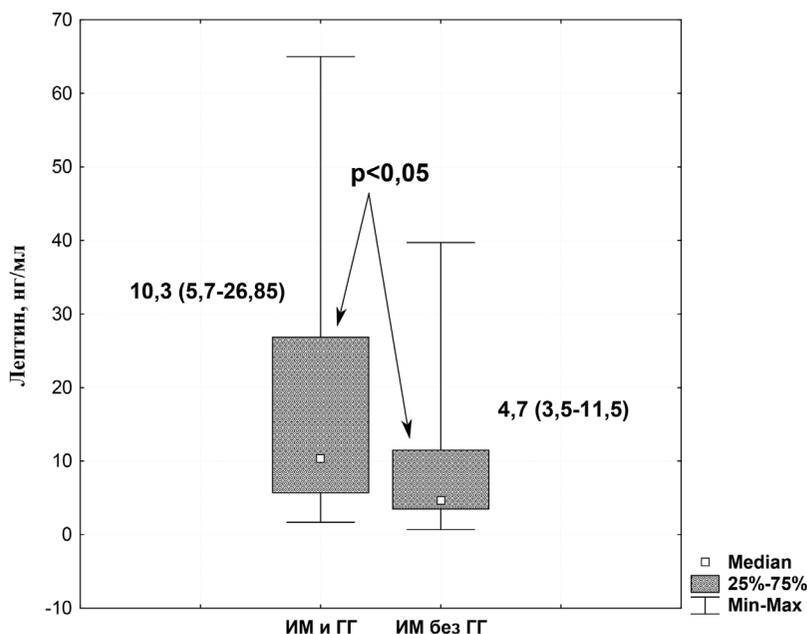


Рис. 2. Значения концентрации лептина в исследуемых группах

### Литература

1. Биохимия : учебник для вузов / Е. С. Северин [и др.] ; под общ. ред. Е. С. Северина. – 5-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.
2. Достижения кардиологической службы Республики Беларусь. / А. Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 4. – С. 8–21.
3. Жировая ткань как эндокринный регулятор / С. Ю. Чубриева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 11. – С. 49–53.
4. Кузьменко, А. Т. Введение / А. Т. Кузьменко, В. С. Камышников // Лабораторная диагностика острого инфаркта миокарда: учеб. пособие / А. Т. Кузьменко, В. С. Камышников. – М., 2009 – С. 3–5.
5. Митьковская, Н. П. Сердце и метаболический риск / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск: Беларус. наука, 2008. – 277 с.
6. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
7. Руднов, В. А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях / В. А. Руднов // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 2. – С. 54–61.
8. Хайрутдинова, Г. Диагностические критерии ремоделирования левого желудочка у больных после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q / Г. Хайрутдинова, А. Галявич // Практическая медицина. – 2011. – № 4. – С. 75–79.
9. Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells / Giovanni Anfossi [et al.] // Mediators of inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–27.
10. Aldosterone and Cortisol Predict Medium-term Left Ventricular Remodelling Following Myocardial Infarction / A. Robin [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 1305–1313.
11. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission / P. Stubbs [et al.] // Clinical Science. – 1999. – Vol. 96. – P. 589–595.
12. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients / A. Dulawa [et al.] // Pharmacological Reports. – 2007. – Vol. 59. – P. 139–149.

13. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Deedwania [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1610–1619.
14. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial / Planer D [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 167, № 6. – P. 2572–2579.
15. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction / Stuart W. Zarich [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. e436–e439.
16. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction / F. Taneli [et al.] // Angiology. – 2006. – Vol. 57. – P. 267–272.
17. Leptin in acute myocardial infarction and period of convalescence in patients with type 2 diabetes mellitus / P. Krasnodebski [et al.] // Kardiologia Polska. – 2010. – Vol. 68, № 6. – P. 648–653.
18. Pállan, S. Effects and Mechanisms of Action of Leptin on Cardiomyocytes / S. Pállan // Journal of Young Investigators [Электронный ресурс]. – 2004. – № 2.
19. Ren, J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function / J Ren // Journal of Endocrinology. – 2004. – Vol. 181 – P. 1–10.
20. Serum leptin levels in acute myocardial infarction / V. Jose [et al.] // Indian Heart Journal. – 2005. – Vol. 57. – P. 39–43.
21. Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction / S. Meisel [et al.] // Cardiology. – 2001. – Vol. 95, № 4. – P. 206–211.
22. Wallander, M. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes / M. Wallander, S. Soderberg, A. Norhammar // Diabetic Medicine. – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 949–955.
23. Webster, P. Keith A. Stress hyperglycemia and enhanced sensitivity to myocardial infarction / P. Keith A. Webster [et al.] // Current Hypertension Reports. – 2008. – Vol. 10. – P. 78–84.

Поступила 22.06.2015 г.