



## Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца

Горбатовская Е. Е., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Тарасов Р. С., Груздева О. В.

**Цель.** Оценить в сравнительном аспекте частоту встречаемости лептинорезистентности (ЛР) у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца (ИБС) и пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС).

**Материал и методы.** В исследование включено 234 пациента — 114 с острым инфарктом миокарда (ИМ) и 120 с хронической ИБС. Группа сравнения составила 48 пациентов с дегенеративными неревматическими ППС — аортальным стенозом (АС). Контрольная группа — 40 здоровых добровольцев. На 1 сут. поступления в стационар измеряли концентрацию лептина, рецептора лептина, рассчитывали индекс свободного лептина (ИСЛ). ЛР фиксировали при уровне лептина  $>6,45$  нг/мл и ИСЛ  $>25$ . Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows.

**Результаты.** Первоначально ЛР при ИМ была характерна для 64% пациентов, при хронической ИБС — для 56,2%, при некоронарогенной патологии — для 25%. Статистически значимые различия в частоте выявления ЛР наблюдались между пациентами с ИМ и хронической ИБС относительно пациентов с ППС ( $p=0,02$  и  $p=0,03$ , соответственно), между пациентами с коронарогенной патологией различий не выявлено ( $p=0,82$ ). Уровнешивание пациентов по индексу массы тела (ИМТ) не повлияло на частоту выявления резистентности к лептину. Частота встречаемости ЛР оставалась на высоком уровне для пациентов с острой и хронической формами ИБС и составила 63% и 57,3%, соответственно, для пациентов АС — 25%.

**Заключение.** Для пациентов с острой и хронической формами ИБС характерна высокая частота встречаемости ЛР, в отличие от пациентов с ППС. Число случаев ЛР у пациентов с коронарогенной патологией не зависело от значений ИМТ, что указывает на возможные альтернативные источники лептина, способствующие развитию гиперлептинемии. Кроме того, требуется изучение механизмов, лежащих в основе снижения рецептора лептина при ИБС, необходимого для реализации эффектов лептина и предотвращения развития ЛР.

**Ключевые слова:** лептинорезистентность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, стеноз аортального клапана.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Горбатовская Е. Е.\* — очный аспирант, лаборант-исследователь ЛИГ, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. ЛИГ, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е. В. — к.м.н., н.с. ЛИГ, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. ЛИГ, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Тарасов Р. С. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Груздева О. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. ЛИГ, ORCID: 0000-0002-7780-829X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[eugenia.tarasowa@yandex.ru](mailto:eugenia.tarasowa@yandex.ru)

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИСЛ — индекс свободного лептина, ЛЖ — левый желудочек, ЛР — лептинорезистентность, ППС — приобретенный порок сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 03.05.2023

Рецензия получена 23.07.2023

Принята к публикации 04.08.2023



**Для цитирования:** Горбатовская Е. Е., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Тарасов Р. С., Груздева О. В. Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5455. doi:10.15829/1560-4071-2023-5455. EDN RGKGXG

## Identification of leptin resistance in patients with coronary artery disease and heart defects

Gorbatovskaya E. E., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Tarasov R. S., Gruzdeva O. V.

**Aim.** To compare the incidence of leptin resistance (LR) in patients with acute and chronic coronary artery disease (CAD) and patients with acquired heart defects (AHD).

**Material and methods.** The study included 234 patients: 114 patients with acute myocardial infarction (MI) and 120 patients with chronic CAD. The comparison group consisted of 48 patients with degenerative non-rheumatic AHD — aortic stenosis (AS). The control group consisted of 40 healthy volunteers. On the 1<sup>st</sup> day of hospitalization, the concentration of leptin and leptin receptor was measured, and the free leptin index (FLI) was assessed. LR was recorded at leptin  $>6,45$  ng/ml and FLI  $>25$ . Statistical data processing was carried out using the software package Statistica 10.0 and SPSS 17.0 for Windows.

**Results.** Initially, LR in MI, chronic CAD and non-coronary disease was revealed in 64%, 56,2% and 25%, respectively. Significant differences in the incidence of LR were observed between patients with MI and chronic CAD relative to patients with AHD ( $p=0,02$  and  $p=0,03$ , respectively), while no differences were found between patients with coronary pathology ( $p=0,82$ ). Equation of patients for body

mass index (BMI) did not affect the incidence of LR. High incidence of LR remained for patients with acute and chronic CAD, and amounted to 63% and 57,3%, respectively, while for patients with AS — 25%.

**Conclusion.** Patients with acute and chronic CAD are characterized by a high LR incidence, in contrast to patients with AHD. The number of LR cases in patients with coronary pathology did not depend on BMI values, which indicates possible alternative leptin sources contributing the development of hyperleptinemia. In addition, studying the mechanisms underlying the leptin receptor decrease in CAD is necessary for adequate leptin effects and the prevention of LR.

**Keywords:** leptin resistance, myocardial infarction, coronary artery disease, aortic valve stenosis.

**Relationships and Activities:** none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Gorbatovskaya E. E.\* ORCID: 0000-0002-0500-2449, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X.

\*Corresponding author: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Received: 03.05.2023 Revision Received: 23.07.2023 Accepted: 04.08.2023

**For citation:** Gorbatovskaya E. E., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Tarasov R. S., Gruzdeva O. V. Identification of leptin resistance in patients with coronary artery disease and heart defects. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5455. doi:10.15829/1560-4071-2023-5455. EDN RGKGXG

### Ключевые моменты

- В сравнительном аспекте оценена частота встречаемости лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца.
- При коронарогенной патологии наблюдается высокая распространенность лептинорезистентности, в отличие от пациентов с некоронарогенной патологией.

Острая и хроническая формы ишемической болезни сердца (ИБС) занимают ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остаются в числе лидирующих причин инвалидизации и смерти трудоспособного населения как в России, так и во всем мире [1]. Стеноз аортального клапана (АС) среди ССЗ занимает третье место по частоте, уступая лишь ИБС и артериальной гипертензии (АГ), и является наиболее распространенным заболеванием клапанного аппарата сердца, требующим хирургического или транскатетерного вмешательства. Число случаев дегенеративного порока аортального клапана (АК) в дальнейшем будет лишь увеличиваться из-за сильной связи между АС и возрастом в сочетании с быстрым старением населения [2].

Острая и хроническая формы ИБС и АС имеют общие гистологические особенности и основные факторы риска, поскольку ранние стадии патофизиологического процесса, лежащего в основе дегенеративного порока АК, сходны с атеросклерозом — основной причиной инфаркта миокарда (ИМ) и хронической ИБС. Однако, несмотря на то, что ИБС и АС имеют схожие патофизиологические предпосылки в отношении "инициации", вероятно, существует различный механизм "эволюции" на тканевом уровне. Хотя воспалительный процесс и липидная инфильтрация могут быть вовлечены в инициацию АС, они, по-видимому, не являются основной движущей силой прогрессирования заболевания. Выявленными факторами, связанными с интенсификацией АС, являются, например, механический стресс, генетические особенности и взаимодействие между клетками воспаления и медиаторами кальцификации [3].

По данным экспериментальных и клинических исследований, лептин может принимать участие как

### Key messages

- The incidence of leptin resistance in patients with acute and chronic coronary artery disease and acquired heart defects was assessed.
- In coronary disease, there is a high prevalence of leptin resistance, in contrast to patients with non-coronary pathology.

в ускорении атеросклеротического процесса при острой и хронической ИБС, так и способствовать переходу начальной стадии к стадии кальцификации при АС, за счет плеiotропности своего эффекта. Он стимулирует пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток в стенке сосуда и накопление сложных эфиров холестерина в пенистых клетках, принимает участие в кальцификации клапанных интерстициальных клеток, активирует агрегацию тромбоцитов. Повышенные концентрации лептина модулируют экспрессию нескольких сосудистых генов, связанных с атеросклерозом и аномальным ангиогенезом, включая цитокины, хемокины, факторы роста и белки внеклеточного матрикса [4].

Все больше внимания в настоящее время в научной литературе стало отводиться феномену лептинорезистентности (ЛР). Она характеризуется ослаблением положительного метаболического действия лептина, несмотря на повышенный его уровень, при сохранении части плеiotропного влияния, в т.ч. на сердечно-сосудистую систему [5]. ЛР также сопровождается развитием инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, повышенной активности симпатической нервной системы, что может вносить непосредственный вклад в развитие ИБС и прогрессирование АС [6]. Однако поскольку большая часть данных получена на клеточных и животных моделях, роль ЛР при ССЗ остается неясной. В то же время, несмотря на обилие исследований, отсутствие точных диагностических критериев оценки ЛР ограничивает изучение данного явления. В результате, данных, касающихся частоты встречаемости и вклада ЛР при ИБС и АС, на сегодняшний день критически мало и они противоречивы.

Цель исследования: оценить в сравнительном аспекте частоту встречаемости ЛР у пациентов с острой и хронической формами ИБС и у пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС).

Таблица 1

## Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов

| Признак                                                       | Пациенты с острой формой ИБС, n=114 | Пациенты с хронической формой ИБС, n=120 | Пациенты с пороками сердца, n=48 | Контрольная группа, n=40 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Возраст, лет                                                  | 60 (57,0-71,0)                      | 64 (58,0-69,0)                           | 65 (55,0-72,0)                   | 55 (45,0-60,0)           |
| <b>Анамнез</b>                                                |                                     |                                          |                                  |                          |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии | 52 (45,6%)                          | 57 (47,5%)                               | 16 (32%)                         | 0 (0%)                   |
| Курение                                                       | 58 (50,8%)                          | 90 (75%)                                 | 40 (83,3%)                       | 0 (0%)                   |
| Артериальная гипертензия                                      | 102 (89,9%)                         | 102 (87,6%)                              | 32 (66,7%)                       | 0 (0%)                   |
| Дислипидемия                                                  | 25 (21,9%)                          | 31 (25,8%)                               | 8 (16,7%)                        | 0 (0%)                   |
| Инфаркт миокарда                                              | 33 (29,4%)                          | 46 (38,3%)                               | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| ХИГМ, ОНМК, ТИА                                               | 8 (7%)                              | 12 (10%)                                 | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| <b>Индекс массы тела</b>                                      |                                     |                                          |                                  |                          |
| — до 25 кг/м <sup>2</sup>                                     | 38 (33,3%)                          | 35 (29,2%)                               | 24 (50%)                         | 40 (100%)                |
| — 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>                                 | 54 (47,4%)                          | 61 (50,8%)                               | 20 (41,7%)                       | 0 (0%)                   |
| — 30,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>                                 | 22 (19,3%)                          | 24 (20,0%)                               | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| <b>Поражение коронарного русла</b>                            |                                     |                                          |                                  |                          |
| 1-сосудистое поражение КА                                     | 64 (56,1%)                          | 9 (7,5%)                                 | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| 2-сосудистое поражение КА                                     | 35 (30,7%)                          | 18 (15%)                                 | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| Многососудистое поражение КА                                  | 15 (13,2%)                          | 93 (77,5%)                               | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| <b>Функциональная активность ЛЖ</b>                           |                                     |                                          |                                  |                          |
| ФВ ЛЖ                                                         |                                     |                                          |                                  |                          |
| ≥50%                                                          | 74 (64,9%)                          | 106 (88,4%)                              | 44 (91,7%)                       | 40 (100%)                |
| 40-49%                                                        | 34 (29,8%)                          | 10 (8,3%)                                | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| <40%                                                          | 6 (5,3%)                            | 4 (3,3%)                                 | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| <b>Терапия</b>                                                |                                     |                                          |                                  |                          |
| Аспирин                                                       | 112 (98,2%)                         | 114 (95%)                                | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| Клопидогрел                                                   | 114 (100%)                          | 18 (15%)                                 | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| Варфарин                                                      | 0 (0%)                              | 0 (0%)                                   | 40 (83,3%)                       | 0 (0%)                   |
| Гепарин                                                       | 114 (100%)                          | 120 (100%)                               | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| β-блокаторы                                                   | 114 (100%)                          | 108 (90%)                                | 43 (89,6%)                       | 0 (0%)                   |
| иАПФ                                                          | 102 (89,4%)                         | 90 (75%)                                 | 37 (77,1%)                       | 0 (0%)                   |
| Статины                                                       | 114 (100%)                          | 120 (100%)                               | 35 (72,9%)                       | 0 (0%)                   |
| Блокаторы кальциевых каналов                                  | 101 (88,6%)                         | 90 (75%)                                 | 35 (72,9%)                       | 0 (0%)                   |
| Нитраты                                                       | 20 (17,5%)                          | 6 (5%)                                   | 5 (10,4%)                        | 0 (0%)                   |
| Диуретики                                                     | 36 (31,6%)                          | 96 (80%)                                 | 41 (85,4%)                       | 0 (0%)                   |

**Сокращения:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

**Материал и методы**

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета учреждения и принципам Хельсинкской декларации. В исследование включено 234 пациента, 114 пациентов с острым ИМ и 120 пациентов с хронической ИБС. Критериями включения служили наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 ч до поступления в клинику, наличие показаний к коронарному шунтированию (по данным коронарографии) у пациентов с хронической ИБС, мужской пол, возраст пациента до 75 лет, согласие пациента на проведение исследования. Критерии исключения: отказ пациента от проведения исследования, возраст пациента >75 лет, наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, картина стенокардии IV функционального класса и хронической сердечной недостаточности III функ-

ционального класса (NYHA) и выше, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, неконтролируемая АГ, наличие клинически значимой сопутствующей патологии. Группа сравнения 48 пациентов с дегенеративными неревматическими ППС — АС. Контрольную группу составило 40 здоровых добровольцев.

Обследованные пациенты с ИБС и ППС были сопоставимы по возрасту и наличию факторов риска, таких как АГ, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии ( $p>0,05$ ). Более 65% пациентов с коронарогенной патологией имели избыточную массу тела или различную степень ожирения, и 50% пациентов были с некоронарогенной патологией. При ИМ наиболее часто встречалось однососудистое поражение коронарного русла, при ИБС — многососудистое, при поро-

Таблица 2

## Характеристика маркеров ЛР обследованных пациентов

| Показатель              | Пациенты с острой формой ИБС | Пациенты с хронической формой ИБС | Пациенты с пороками сердца | Контрольная группа | Межгрупповое сравнение | Попарное сравнение                                                                                                                                           |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лептин, нг/мл           | 11,6 [6,6; 20,5]             | 11,6 [5,4; 13,9]                  | 3,54 [3,3; 9,1]            | 3,2 [2,7; 5,6]     | p=0,001                | p <sub>1-2</sub> =0,62<br>p <sub>1-3</sub> =0,001<br>p <sub>1-4</sub> =0,001<br>p <sub>2-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-4</sub> =0,001<br>p <sub>3-4</sub> =0,89 |
| Рецептор лептина, нг/мл | 40,8 [28,8; 46,1]            | 34,8 [27,1; 46,6]                 | 57,06 [41,6; 65,7]         | 58,06 [45,6; 67,7] | p=0,016                | p <sub>1-2</sub> =0,68<br>p <sub>1-3</sub> =0,003<br>p <sub>1-4</sub> =0,003<br>p <sub>2-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-4</sub> =0,001<br>p <sub>3-4</sub> =0,91 |
| ИСЛ                     | 32,7 [14,3; 70,5]            | 31,9 [16,2; 64,5]                 | 6,04 [5,09; 22,44]         | 5,05 [4,23; 25,0]  | p=0,012                | p <sub>1-2</sub> =0,53<br>p <sub>1-3</sub> =0,004<br>p <sub>1-4</sub> =0,003<br>p <sub>2-3</sub> =0,004<br>p <sub>2-4</sub> =0,003<br>p <sub>3-4</sub> =0,89 |

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСЛ — индекс свободного лептина.

ках отсутствовало поражение коронарных артерий. Сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имело ~65% и 90% пациентов с ИМ и ИБС, соответственно, >90% — с некоронарогенной патологией (табл. 1).

Пациенты с острой и хронической ИБС получали стандартную медикаментозную терапию — гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины. Пациенты с приобретёнными пороками сердца — варфарин, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, антагонисты кальция (дигидропиридиновые), нитраты, диуретики (табл. 1).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили измерение роста (м), массы тела (кг) с определением индекса массы тела (ИМТ) (отношение массы тела (кг) к росту (м<sup>2</sup>)) (кг/м<sup>2</sup>). При поступлении в стационар выполняли эхокардиографию на аппарате "Acuson 128XP" (Acuson, США) в режиме двухмерного сканирования с оценкой диастолической функции ЛЖ, геометрических и функциональных характеристик полостей и стенок сердца, соотношения левых и правых отделов. Рассчитывали значение ФВ ЛЖ в М-режиме. Коронароангиографическое исследование было выполнено при использовании методики Judkins M. P. (1967г) на ангиографической установке Innova (США). Первоначально выполняли пункцию бедренной или лучевой артерий по методике, предложенной Сельдингером (1952г). В качестве рентгеноконтрастного вещества использовали Ксенетикс-350.

Концентрацию лептина и растворимого рецептора лептина в сыворотке крови определяли на 1 сут. при поступлении в стационар методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы BioVendor (США) и eBioscience (Австрия). Индекс свободного лептина (ИСЛ) рассчитывали как отношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100. ЛР определили при уровне лептина >5,6 нг/мл и ИСЛ >25 по данным контрольной группы.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ "STATISTICA 12", "SPSS 17.0 for Windows". Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных значений (%), количественные данные — в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей, Me (Q25; Q75). Межгрупповое сравнение зависимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, проводили при помощи критерия Фридмана, попарное сравнение — критерием Вилкоксона. Используя поправку Бонферрони, за критический уровень значимости принимали p≤0,013 при сравнении трех зависимых групп. С целью оценки различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп был использован непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. Частотный анализ проведен таблицами сопряженности 2×2. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Таблица 3

## Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов, сопоставимых по ИМТ

| Признак                                                       | Пациенты с острой формой ИБС, n=108 | Пациенты с хронической формой ИБС, n=96 | Пациенты с пороками сердца, n=48 | Контрольная группа, n=40 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Возраст, лет                                                  | 61 (57,0-71,0)                      | 64 (58,0-69,0)                          | 65 (55,0-72,0)                   | 58 (45,0-66,0)           |
| <b>Анамнез</b>                                                |                                     |                                         |                                  |                          |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии | 49 (45,4%)                          | 44 (45,8%)                              | 16 (32%)                         | 0 (0%)                   |
| Курение                                                       | 58 (53,7%)                          | 78 (81,3%)                              | 40 (83,3%)                       | 0 (0%)                   |
| Артериальная гипертензия                                      | 97 (89,8%)                          | 84 (87,5%)                              | 32 (66,7%)                       | 0 (0%)                   |
| Дислипидемия                                                  | 15 (13,9%)                          | 12 (12,5%)                              | 8 (16,7%)                        | 0 (0%)                   |
| Инфаркт миокарда                                              | 33 (30,5%)                          | 39 (40,6%)                              | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| ХИГМ, ОНМК, ТИА в анамнезе                                    | 8 (7,4%)                            | 20 (20,6%)                              | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| <b>Индекс массы тела</b>                                      |                                     |                                         |                                  |                          |
| — до 25 кг/м <sup>2</sup>                                     | 53 (49,1%)                          | 45 (46,9%)                              | 24 (50%)                         | 40 (100%)                |
| — 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>                                 | 45 (41,6%)                          | 42 (43,8%)                              | 20 (41,7%)                       | 0 (0%)                   |
| — 30,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>                                 | 10 (9,3%)                           | 9 (9,4%)                                | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| <b>Поражение коронарного русла</b>                            |                                     |                                         |                                  |                          |
| 1-сосудистое поражение КА                                     | 50 (46,3%)                          | 9 (9,4%)                                | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| 2-сосудистое поражение КА                                     | 36 (33,3%)                          | 21 (21,8%)                              | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| Многососудистое поражение КА                                  | 22 (20,4%)                          | 66 (68,8%)                              | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |
| <b>Функциональная активность ЛЖ</b>                           |                                     |                                         |                                  |                          |
| ФВ ЛЖ                                                         |                                     |                                         |                                  |                          |
| ≥50%                                                          | 76 (70,4%)                          | 90 (93,8%)                              | 44 (91,7%)                       | 40 (100%)                |
| 40-49%                                                        | 28 (25,9%)                          | 3 (3,1%)                                | 4 (8,3%)                         | 0 (0%)                   |
| <40%                                                          | 4 (3,7%)                            | 3 (3,1%)                                | 0 (0%)                           | 0 (0%)                   |

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

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, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири".

### Результаты

При оценке маркеров ЛР среди пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией были выявлены следующие особенности. Концентрация лептина, рецептора лептина и значения ИСЛ в группе с ППС не имели статистически значимых различий с контрольной группой. Содержание лептина у пациентов с ИМ и хронической ИБС было выше в 3,3 раза по сравнению с пациентами с пороками и в 3,6 раз — со здоровыми добровольцами (табл. 2).

Уровень рецептора лептина был ниже в 1,4 раза и в 1,6 раза у пациентов с острой и хронической формами ИБС, соответственно, по сравнению с пациентами с некоронарогенной патологией и контрольной группой. Для значений ИСЛ была характерна аналогичная картина. Так, ИСЛ был в 5,4 раза выше у пациентов с ИМ и в 5,3 раза у пациентов с хронической ИБС при сравнении с пациентами с пороками и в 5,5 раз и

5,6 раз по данным контрольной группы, соответственно. Концентрация лептина, рецептора лептина, а также значения ИСЛ были сопоставимы между пациентами с коронарогенной патологией (табл. 2).

Частота встречаемости ЛР при ИМ составила 64%, при хронической ИБС — 56,2%, при некоронарогенной патологии — 25%. Статистически значимые различия в количестве случаев выявления ЛР наблюдались между пациентами с ИМ и хронической ИБС относительно пациентов с пороками ( $p=0,02$  и  $p=0,03$ , соответственно), между пациентами с коронарогенной патологией различий не выявлено ( $p=0,82$ ).

В дальнейшем группы пациентов были уравновешены по значениям ИМТ. Характеристика пациентов, сопоставимых по ИМТ, представлена в таблице 3. Превалирующими анамнестическими факторами ССЗ продолжали оставаться АГ, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Данные по поражению коронарного русла не изменились после уравнивания по ИМТ. Сохраненную ФВ ЛЖ имело 70% пациентов с острой формой ИБС, >90% пациентов с хронической ИБС и пороками сердца (табл. 3).

Уравнивание по ИМТ не изменило характеристику маркеров ЛР обследованных пациентов в целом. Содержание лептина с коронарогенной патологией оставалось на высоком уровне относительно

Таблица 4

## Характеристика маркеров ЛР обследованных пациентов, сопоставимых по ИМТ

| Показатель              | Пациенты с острой формой ИБС | Пациенты с хронической формой ИБС | Пациенты с пороками сердца | Контрольная группа | Межгрупповое сравнение | Попарное сравнение                                                                                                                                           |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лептин, нг/мл           | 11,31 [6,76; 22,58]          | 16,37 [7,0; 20,45]                | 3,54 [3,3; 9,1]            | 3,2 [2,7; 5,6]     | p=0,001                | p <sub>1-2</sub> =0,4<br>p <sub>1-3</sub> =0,001<br>p <sub>1-4</sub> =0,001<br>p <sub>2-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-4</sub> =0,001<br>p <sub>3-4</sub> =0,89  |
| Рецептор лептина, нг/мл | 40,49 [29,28; 46,1]          | 34,82 [27,27; 47,87]              | 57,06 [41,6; 65,7]         | 58,06 [45,6; 67,7] | p=0,016                | p <sub>1-2</sub> =0,68<br>p <sub>1-3</sub> =0,003<br>p <sub>1-4</sub> =0,003<br>p <sub>2-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-4</sub> =0,001<br>p <sub>3-4</sub> =0,91 |
| ИСЛ                     | 31,91 [12,9; 65,57]          | 39,08 [19,06; 83,55]              | 6,04 [5,09; 22,44]         | 5,05 [4,23; 25,0]  | p=0,014                | p <sub>1-2</sub> =0,3<br>p <sub>1-3</sub> =0,004<br>p <sub>1-4</sub> =0,003<br>p <sub>2-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-4</sub> =0,001<br>p <sub>3-4</sub> =0,89  |

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСЛ — индекс свободного лептина.

пациентов с пороками и здоровых добровольцев. Так, при ИМ концентрация лептина была выше в 3,2 раза и в 3,5 раз, при хронической ИБС в 4,6 раз и в 5,1 раз по сравнению с пациентами с некоронарогенной патологией и контрольной группой, соответственно. Содержание лептина у пациентов с ИМ и хронической ИБС было выше в 3,3 раза по сравнению с пациентами с пороками и в 3,6 раз — со здоровыми добровольцами (табл. 4). Рецептор лептина продолжал оставаться на прежнем уровне. ИСЛ превышал показатель пациентов с ППС и здоровых добровольцев в 5,3 раза и в 6,3 раз в группе с острой ИБС и в 6,6 раз, и в 7,7 раз в группе с хронической ИБС (табл. 4).

Частота встречаемости ЛР среди пациентов с коронарогенной патологией осталась на высоком уровне и составила среди пациентов с ИМ 63%, среди пациентов с хронической ИБС — 57,3%.

### Обсуждение

На сегодняшний день имеется мало данных, касающихся изучения частоты встречаемости ЛР у пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией. Актуальность данного вопроса не оставляет сомнений, поскольку оценка резистентности к лептину при ССЗ позволит в будущем улучшить кардиоваскулярный прогноз пациентов.

Затрудняет изучение феномена ЛР отсутствие единого метода, позволяющего установить наличие резистентности к лептину, как и правил для его выбора. Наиболее часто в научной литературе можно встретить диагностику ЛР по концентрации лептина. Считается, что высокий уровень лептина является свидетельством нечувствительно-

сти к лептину и служит косвенным признаком ЛР. Предполагается, что гиперлептинемия обусловлена нарушением связи между лептином и его рецепторами, вследствие чего и развивается ЛР. Вторым методом оценки наличия ЛР является ИСЛ, позволяющий оценить взаимоотношение лептина с рецептором и отражающий функциональную активность лептина.

Для оценки ЛР в нашем исследовании были использованы оба критерия. Так, частота выявления ЛР первоначально составила 64% у пациентов с ИМ, 56,2% — у пациентов с хронической ИБС, 25% — у пациентов с ППС, после уравнивания по ИМТ 63%, 57,3% и 25%, соответственно.

Пациенты с некоронарогенной патологией характеризовались низкой частотой встречаемости ЛР, несмотря на то, что >50% имели избыточную массу тела или различную степень ожирения. Ряд исследований демонстрируют, что при тяжелом дегенеративном АС с сохраненной ФВ не меняется уровень лептина в сыворотке крови относительно здоровых добровольцев [7]. Полученные результаты подтверждают это предположение. Но существуют и другие данные. Так, например, в исследовании Kolasa-Trela R, et al. (2011) показано, что у пациентов с АС без сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов концентрация лептина в сыворотке крови ниже, чем в контрольной группе [8]. Напротив, Liu Y, et al. (2019) установили повышенный уровень лептина в сыворотке у пациентов с кальцинозом АК [9]. Вероятно, противоречивые результаты обусловлены различиями исследуемых групп по возрасту, полу и тяжести поражения АК.

Кальцифицирующий АС имеет много общих черт с ИБС, таких как хроническое воспаление, отложение липопротеинов и инфильтрация воспалительными клетками, преимущественно макрофагами, однако имеются и различия. На патофизиологию заболевания, особенно во время перехода от медленной склеротической фазы к быстрой стенотической прогрессии могут оказывать влияние такие факторы, как изменение эпигенетической регуляции, прямое участие резидентных клеток клапана в ремоделировании створок посредством переключения фенотипа в клетки, а также изменение адипокинового статуса. Установлено, что в кальцифицированных АК человека лептин обильно экспрессируется и способствует остеобластной дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и кальцификации клапанных интерстициальных клеток [10, 11]. Хроническая стимуляция лептином клапанных интерстициальных клеток человека повышает активность и экспрессию щелочной фосфатазы, костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) и связанный с ним транскрипционный фактор 2 (RUNX2), а также снижает экспрессию остеопонтина. Вероятно, большая часть лептина, экспрессируемая и синтезируемая в клапанах, не поступает в системный кровоток за счет связывания с рецептором лептина. Как следствие отсутствует гиперлептинемия и ЛР. По результатам нашего исследования у пациентов с некоронарогенной патологией концентрация рецептора лептина соответствовала значениям здоровых добровольцев.

Первоначально высокую частоту встречаемости ЛР у пациентов с коронарогенной патологией можно было бы объяснить включением в исследование >65% пациентов с избыточной массой тела и ожирением. ЛР характеризуется нарушением чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях, приводя к чрезмерному потреблению питательных веществ и увеличению жировой массы тела. Поскольку основным источником лептина являются адипоциты, существует сильная положительная связь между уровнями лептина в плазме и процентным содержанием жира в организме [12]. Хроническое повышение концентрации лептина приводит к неэффективному транспорту лептина в центральную нервную систему, снижению экспрессии рецептора лептина, изменению сигнального каскада в гипоталамусе, а также к другим механизмам, которые еще больше усугубляют состояние ЛР [13].

Однако уравнивание по ИМТ пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией не повлияло на частоту встречаемости ЛР. Аналогичные результаты представлены другими исследовательскими группами. Так, например, Квитковой Л. В. и др. было установлено, что ИМ сопровождается повышенным уровнем лептина как при наличии ожирения, так и без него [14]. Возможно, ЛР среди пациен-

тов с ИМ и хронической ИБС обусловлена альтернативными источниками лептина у данной категории пациентов. Известно, что помимо адипоцитов, лептин продуцируется другими клетками, например, кардиомиоцитами, клетками гладкой мускулатуры сосудов, макрофагами, атеросклеротическими бляшками. Matsui H, et al. в 2006г впервые установили, что ишемия и реперфузия миокарда индуцируют экспрессию гена лептина в сердце крысы [15]. Zeidan A, et al. (2005) показали зависимое от растяжения, имитирующего гипертензию, высвобождение лептина клетками гладкой мускулатуры сосудов [16]. Иммуногистохимический анализ с использованием антител против мышинного лептина продемонстрировал присутствие лептина в атеросклеротических поражениях у мышей, при этом его экспрессия была значительно меньше или отсутствовала в нормальных аортах. В исследовании Parhami F, et al. (2001) была установлена экспрессия лептина *in vivo* в стенке артерии и эндотелиальными клетками аорты человека, а также моноцитами/макрофагами человека *in vitro* [17]. В результате вышеперечисленные альтернативные источники лептина могут поддерживать высокие уровни гормона на системном уровне у пациентов с острой и хронической формами ИБС и как следствие приводить к развитию ЛР.

Кроме того, высокая частота встречаемости ЛР может быть связана с выраженным снижением концентрации рецептора лептина у пациентов с острой и хронической формами ИБС, что согласуется с предыдущими исследованиями. Так, Полякова Е. А. показала, что у мужчин с наличием ИБС рецептор лептина статистически значимо ниже, чем у мужчин без ИБС [18]. Количество пораженных артерий не влияло на концентрацию рецепторов лептина [19]. Однако механизмы, лежащие в основе данного явления, в настоящее время не известны.

**Ограничения исследования.** При проведении исследования для оценки наличия и степени выраженности ожирения у пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией были использованы значения ИМТ. К существенным преимуществам данного показателя можно отнести доступность, отсутствие дополнительных затрат и каких-либо рисков для пациентов. ИМТ является стандартизированным индикатором ожирения, широко применяемым в клинической практике, референтные интервалы установлены Всемирной организацией здравоохранения.

Несмотря на достоинства данного метода, существуют некоторые ограничения при его использовании. ИМТ позволяет оценить степень отклонения массы тела от установленных нормальных значений, не учитывая соотношение мышечной, костной и жировой массы. Кроме того, ИМТ не дает информации о локализации жировой ткани и ее количественной

оценке. В связи с вышеуказанным ограничением, в дальнейшем планируется оценка частоты выявления ЛР среди пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией в зависимости от наличия висцерального ожирения.

### Заключение

Для пациентов с острой и хронической формами ИБС характерна высокая частота встречаемости ЛР, в отличие от пациентов с ППС. Наличие ЛР у пациентов с коронарогенной патологией не зависело от

значений ИМТ, что указывает на возможные альтернативные источники лептина, способствующие развитию гиперлептинемии. Кроме того, требуется изучение механизмов, лежащих в основе снижения рецептора лептина при ИБС, необходимого для реализации эффектов лептина и предотвращения развития ЛР.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Li Z, Lin L, Wu H, et al. Global, Regional, and National Death, and Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for Cardiovascular Disease in 2017 and Trends and Risk Analysis From 1990 to 2017 Using the Global Burden of Disease Study and Implications for Prevention. *Front Public Health*. 2021;9. doi:10.3389/fpubh.2021.559751.
- de Azevedo Filho AF, Accorsi TA, Ribeiro HB. Coronary Artery Disease in Patients with Aortic Stenosis and Transcatheter Aortic Valve Implantation: Implications for Management. *Eur Cardiol*. 2021;16:e49. doi:10.15420/ecr.2021.27.
- Carità P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):489-98. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001.
- Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
- Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, et al. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens*. 2002;20(7):1245-50. doi:10.1097/00004872-200207000-00001.
- Knudson JD, Payne GA, Borbouse L, et al. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(6):434-9. doi:10.1007/s11906-008-0082-2.
- Mizia-Stec K, Bochenek T, Kusz B, et al. Severe degenerative aortic stenosis with preserved ejection fraction does not change adipokines serum levels. *Cardiol J*. 2019;26(5):483-92. doi:10.5603/CJ.a2017.0135.
- Kolasa-Trela R, Miszalski-Jamka T, Grudziński G, et al. Adiponectin, leptin, and resistin in patients with aortic stenosis without concomitant atherosclerotic vascular disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(10):352-59.
- Liu Y, Gu Y, Shen Y, et al. Association Between Serum Leptin Level and Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;(19):e012495. doi:10.1161/JAHA.119.012495.
- Rosa M, Paris C, Sottejeau Y, et al. Leptin induces osteoblast differentiation of human valvular interstitial cells via the Akt and ERK pathways. *Acta Diabetol*. 2017;(6):551-60. doi:10.1007/s00592-017-0980-3.
- Rosa ME, Ahmed E, Anaisi AYM, et al. Leptin and its receptor in human calcific aortic valve: expression and functional implications. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2014;6(72). doi:10.1016/S1878-6480(14)71458-2.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi:10.3389/fendo.2021.585887.
- Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, et al. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:749050. doi:10.3389/fendo.2021.749050.
- Kvitkova LV, Borodkina DA, Gruzdeva OV, et al. The levels of leptin, adiponectin, and free fatty acids in the patients of different body weight presenting with myocardial infarction and elevated ST segment. *Problemy Endokrinologii*. 2013;59(3):8-12. doi:10.14341/probl20135938-12.
- Matsui H, Motooka M, Koike H, et al. Ischemia/reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression. *Life Sci*. 2007;80(7):672-80. doi:10.1016/j.lfs.2006.10.027.
- Zeidan A, Purdham DM, Rajapurohitam V, et al. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1075-84. doi:10.1124/jpet.105.091561.
- Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res*. 2001;88(9):954-60. doi:10.1161/hh0901.090975.
- Polyakova EA. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(2):45-51. (In Russ.) Полякова Е. А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):45-51. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.
- Hoeftle G, Saely CH, Risch L, et al. Leptin, leptin soluble receptor and coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(8):629-36. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01842.x.