

Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005

© Е.А. Полякова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Полякова Екатерина Анатольевна ORCID– 0000-0000—0002-3231-6152 Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;1(46):47–56. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005

Абстракт

Цель. Изучить роль и прогностическую значимость различных концентраций общего (ОАН) и высокомолекулярного (ВМАН) адипонектина в сыворотке крови при неблагоприятном течении с ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и женщин.

Методы. В исследование включены 427 человек: основная группа – 343 обследованных с диагнозом ИБС и группа сравнения без ИБС – 84 человека, проходившие обследование сердечно-сосудистой системы по иным причинам, не связанным с ИБС. Всем больным ИБС, а также обследованным без ИБС была выполнена селективная коронароангиография (строго по показаниям). Проведены измерения концентрации ОАН и ВМАН методом ИФА. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17,0 (SPSS Inc., США).

Результаты. Концентрация ОАН и ВМАН была значимо ниже у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения без ИБС. Концентрация ОАН у мужчин был значимо ниже, чем у женщин, независимо от наличия ИБС. Уровень ВМАН у мужчин был значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ИБС. Содержание ВМАН в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, со стенозами 3 и более коронарных артерий была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами 1-2 коронарных артерий. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами 1-2 коронарных артерий не различалась, но среди больных ИБС со стенозами 3 и более коронарных артерий была значимо ниже у мужчин, чем у женщин. Риск развития конечных точек (КТ) у больных ИБС мужчин зависит от концентрации ВМАН в сыворотке крови и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл риск их развития повышен в 7,1 раза. Проспективный анализ (в среднем 41 месяц) показал, что у больных ИБС с зарегистрированной КТ концентрации ОАН и ВМАН в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных ИБС без КТ.

Заключение. Снижение концентрации адипонектина в крови ассоциировано с более тяжелым течением ИБС, особенно у пациентов мужского пола. Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, при которой у мужчин, больных ИБС риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события увеличивается в 7,1 раза составляет менее

1,1 мкг/мл. Наступление конечных точек у больных ИБС ассоциировано со значимо более низкой концентрацией адипонектина в сыворотке крови.

Ключевые слова: адипонектин; ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистый риск; конечная точка.

Low blood adiponectin level as a risk factor for severe coronary heart disease

E.A. Polyakova^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Summary

Objective. To study the role and prognostic significance of various concentrations of total (TA) and high molecular weight (HMWA) adiponectin in blood serum in severe coronary heart disease (CHD).

Methods. The study included 427 people: the main group - 343 examined with an CHD and the comparison group without CHD - 84 people who underwent examination of the cardiovascular system for other reasons not related to CHD. All patients with CHD, as well as those examined without CHD, underwent selective coronary angiography (strictly according to indications). The concentration of TA and HMWA was measured by the ELISA method. Statistical data analysis was performed using the statistical software package SPSS, version 17.0 (SPSS Inc., USA).

Results. The concentration of TA and HMWA was significantly lower in patients with CHD than in those examined from the comparison group without CHD. The concentration of TA in men was significantly lower than in women, regardless of the presence of CHD. The content of HMWA in the blood serum of men with CHD with stenosis of 3 or more coronary arteries was significantly lower than in patients with stenosis of 1–2 coronary arteries. The concentration of HMWA in men and women with stenosis of 1–2 coronary arteries did not differ, but among patients CHD with stenosis of 3 or more coronary arteries was significantly lower in men than in women. The risk of developing endpoints (EP) in men with CHD depends on the concentration of HMWA in the blood serum, and when its concentration is less than 1.1 µg/ml, the risk of their development is increased by 7.1 times. Prospective analysis (average 41 months) showed that in patients with CHD with registered EP, the concentration of TA and HMWA in the blood serum was significantly lower than in patients with CHD without EP.

Conclusions. A decrease in the concentration of adiponectin in the blood is associated with a more severe course of CHD, especially in male patients. The concentration of HMWA in the blood serum of less than 1.1 µg/ml leads to an increase in the risk of developing the endpoint in men with CHD by 7.1 times. The onset of endpoints in CHD patients is associated with a significantly lower serum adiponectin concentration.

Keywords: adiponectin; coronary heart disease; cardiovascular risk; endpoint.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из наиболее частых причин заболеваемости и смертности во всем мире. Основой патогенеза ИБС является процесс атерогенеза. Развитие и прогрессирование атеросклероза носит многофакторный характер, но многие аспекты остаются не до конца изученными и противоречивыми. Так, описана взаимосвязь избыточного накопления эктопической висцеральной жировой ткани с патогенезом атеросклероза из-за дисбаланса секреции множества про- и антиатерогенных цитокинов и адипокинов [1]. Известны данные о том, что избыточное накопление эпикардиальной жировой

ткани играет важную роль в развитии коронарного атеросклероза [2–4] предположительно вследствие паракринной и вазокринной передачи сигналов адипокинов [5]. Адипонектин – один из самых изучаемых в последние годы адипокинов, продуцируемых жировой тканью. Мономерный белок адипонектин посттрансляционно модифицирован в различные мультимеры: с низкой молекулярной массой, или тример, со средней молекулярной массой, или гексамер, и с высокой молекулярной массой (ВМАН) [6].

Концентрация циркулирующего адипонектина зависит от пола. Так, у женщин уровень общего адипонектина (ОАН) и ВМАН выше, чем у мужчин [6]. Различия в основном связаны с ингибированием

продукции адипонектина циркулирующим тестостероном у мужчин [7]. Уровень адипонектина в сыворотке крови значительно снижен у пациентов с висцеральным ожирением и состояниями, которые сопровождаются инсулинорезистентностью [1, 8]. Ряд исследований показал связь ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и ряда воспалительных заболеваний со снижением концентрации общего адипонектина. Однако было показано, что ВМАН является более активной формой белка, особенно в отношении чувствительности к инсулину [9].

Клинические и эпидемиологические исследования продемонстрировали взаимосвязь между низкой концентрацией адипонектина и риском развития ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и других сердечно-сосудистых нарушений [1, 8, 10].

Есть данные о том, что в популяции практически здорового населения более старшей возрастной группы уровень адипонектина обратно пропорционален риску сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Описано также, что пациенты с низкой концентрацией адипонектина в крови имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с пациентами с высоким уровнем адипонектина, и эта связь сохраняется даже при контроле таких параметров, как компенсация сахарного диабета, индекс массы тела, гликированный гемоглобин, С-реактивный белок и атерогенные липопротеины [12, 13].

Однако связь между концентрацией адипонектина в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями противоречива, как было упомянуто выше. Так, по данным метаанализа 24 проспективных исследований, связи между концентрацией адипонектина, частотой ИБС и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями не наблюдали, и более того, высокий уровень циркулирующего адипонектина был связан с повышением риска рецидива ИБС и смертности от всех причин [14]. Результаты аналогичных исследований у мужчин и женщин были менее убедительными, демонстрируя отсутствие связи или слабую связь между уровнем адипонектина и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15, 16]. В некоторой степени причинами этих противоречивых данных могут быть избыточная корректировка уровней биологических маркеров, а также особенности лабораторного этапа измерений мультимеров адипонектина [15], поэтому дискуссии и противоречия о значении адипонектина в патогенезе ИБС продолжают до настоящего времени.

Поэтому целью данного исследования стало изучение роли различных концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови при неблагоприятном течении ИБС у мужчин и женщин.

Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации.

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование, в рамках которого выполнена оценка прогностического значения концентрации ОАН и ВМАН в сыворотке крови как предиктора наступления конечной точки у больных ИБС. В проспективном исследовании время наблюдения за пациентами составило от 1 до 54 месяцев. Средняя длительность наблюдения составила 41 месяц.

Изучаемая выборка

В исследование были включены 427 человек, из которых основную группу наблюдения составили 343 обследованных с диагнозом ИБС, а группу сравнения без ИБС составили 84 человека, которые проходили обследование сердечно-сосудистой системы по причине клапанных пороков сердца.

Диагноз ИБС был установлен клинически, подтвержден тестами с физической нагрузкой, коронарной ангиографией в соответствии с рекомендациями рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC), Российскими клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Критерием включения больных ИБС в исследование было наличие значимого поражения одной и более коронарных артерий, которое характеризовалось степенью стеноза более 60% для ствола левой коронарной артерии и более 70% – для других коронарных артерий. Пациенты с ИБС имели гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронароангиографии, требующие реваскуляризации миокарда (ангиопластика со стентированием или коронарное шунтирование).

Критерии невключения в исследование: семейная гиперхолестеринемия, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование в анамнезе, хроническая болезнь почек, тяжелая патология печени, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, гипотиреоз, гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Все больные ИБС получали лечение антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами и ингибиторами

ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями. Анализ влияния проводимой лекарственной терапии на изучаемые показатели в данной работе не проводили. Между исследуемыми группами различий по частоте значимых сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям) выявлено не было.

Методы обследования

Определения концентраций ОАН и ВМАН в сыворотке крови проводили с использованием наборов иммуноферментного анализа фирмы DRG, (США).

Забор крови производили после 12-часового голодания в вакуумные пробирки LIND-VAC (O InterVacTechnology, Эстония), покрытые сухим активатором образования сгустка для ускорения свертывания крови, после чего центрифугировали 10 минут с при 3000 об/мин. Полученную сыворотку помещали в стерильные эппендорфы и хранили при температуре -80°C до момента исследования.

В задачи данной работы не входил анализ стандартных биохимических параметров сыворотки крови, показателей ЭХО-кардиографии и суточного мониторирования ЭКГ, однако в диагностических целях и в целях безопасности пациентов стандартные инструментальные исследования и рутинные исследования крови проводились.

Коронарная ангиография была выполнена всем пациентам, которым проводили кардиохирургическое лечение. Селективная коронароангиография была выполнена на аппарате GE Innova 2100 (GE, США). При необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1% 5 мл в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий.

При проведении подисследования – проспективного анализа, в который вошли 182 больных ИБС, была изучена частота наступления комбинированной конечной точки (ККТ) в зависимости от исходных концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови. В проспективном когортном исследовании время

наблюдения за пациентами с ИБС составило от 1 до 54 месяцев. Средняя длительность наблюдения составила 41 месяц. В течение 54 месяцев 1 раз в 3 месяца с пациентами или их родственниками устанавливались телефонные контакты для оценки жалоб, соблюдения рекомендаций и регистрации неблагоприятных событий (в случае их наступления медицинская документация о событии предоставлялась больными или их родственниками в бумажном или электронном виде), раз в 6–8 месяцев пациентов вызывали в центр для контроля АД, ЭКГ, осмотра, оценки приверженности терапии, предоставления медицинской документации в случае обращения за медицинской помощью между визитами/телефонными контактами, коррекции терапии при необходимости.

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США). С учетом асимметричного распределения переменные выражались через медиану и квартили (Me (Q1; Q3)). Для количественных показателей проверка вида распределения проводилась путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных переменных проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Корреляция между изучаемыми параметрами проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Использован метод построения классификационных деревьев. Для всех видов статистического анализа получаемые результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика пациентов исследуемой выборки по возрасту и полу представлена в таблице 1.

Концентрация ОАН в сыворотке крови у мужчин и женщин из группы сравнения без ИБС значительно различалась и у мужчин была ниже, чем у женщин: 17,2 (9,1; 24,6) мкг/мл и 28,0 (19,6; 37,0) мкг/мл соответственно ($p=0,008$). Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин из группы сравнения

Таблица 1. Пол и возраст больных ИБС и обследованных без ИБС

		Вся выборка, n=217	ИБС (+), n=182	ИБС (-), n=35	p
Возраст, годы Me (Q1; Q3)		58,5 (51,9; 66,0)	63,0 (57,0; 69,0)	54,0 (51,0; 64,0)	0,021
Пол, n (%)	Мужчины	156 (71,8)	132 (72,5)	24 (68,6)	< 0,001
	Женщины	61 (28,2)	50 (27,5)	11 (31,4)	

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИБС (+) – больные ИБС; ИБС (-) – больные без ИБС.

без ИБС была также значимо ниже, чем у женщин, и составила 2,9 (1,9; 5,8) мкг/мл и 7,3 (2,9; 11,7) мкг/мл соответственно ($p < 0,001$) (табл. 2).

Концентрация ОАН в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, составила 10,5 (6,3; 19,3) мкг/мл, что значимо ниже, чем у мужчин без ИБС ($p = 0,002$). Концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, составила 1,9 (1,1; 3,2) мкг/мл, что значимо меньше, чем у мужчин без ИБС ($p = 0,019$).

Концентрация ОАН и ВМАН у женщин, больных ИБС, была значимо ниже, чем у женщин без ИБС, и составила 20,7 (13,3; 30,8) мкг/мл и 2,8 (1,8; 4,3) мкг/мл соответственно ($p = 0,046$ и $p = 0,001$ соответственно) (табл. 2).

Концентрация ОАН сыворотки крови у больных ИБС женщин была значимо выше, чем у мужчин ($p = 0,007$). Уровень ВМАН сыворотки крови у больных ИБС женщин значимо не различался с мужчинами ($p = 0,064$).

Концентрация ОАН в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, была изучена в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза

по данным КАГ: у больных с гемодинамически значимыми стенозами 1-2, 3 и более коронарных артерий и в группе сравнения без ИБС (табл. 3).

Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, концентрация ОАН в сыворотке крови была ниже, чем у обследованных из группы сравнения без ИБС (см. табл. 3). Однако концентрация ОАН в сыворотке крови у больных ИБС со стенозами 1-2 коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами 3 и более коронарных артерий значимо не различалась как у мужчин, так и у женщин. Вместе с тем концентрация ОАН у мужчин была ниже, чем у женщин, независимо от числа пораженных КА (см. табл. 3).

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, была также изучена в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза по данным КАГ: у больных со значимыми стенозами 1-2, 3 и более коронарных артерий и в группе сравнения без ИБС (см. табл. 4).

Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, концентрация ВМАН в сыворотке крови была значимо ниже, чем у обследованных из группы

Таблица 2. Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, и в группе сравнения без ИБС

	Больные ИБС		Группа сравнения без ИБС		p	
	Мужчины, n = 198	Женщины, n = 145	Мужчины, n = 46	Женщины, n = 38	муж	жен
ОАН, мкг/мл	10,5 (6,3; 19,3)	20,7 (13,3; 30,8)	17,2 (9,1; 24,6)	28,0 (19,6; 37,0)	0,002	0,046
p	0,007		0,008			
ВМАН, мкг/мл	1,9 (1,1; 3,2)	2,8 (1,8; 4,3)	2,9 (1,9; 5,8)	7,3 (2,9; 11,7)	0,019	0,001
p	0,064		< 0,001			

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3. Концентрация общего адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозом 1-2, 3 и более коронарных артерий и в группе сравнения

Исследуемые группы	n		Мужчины	p	n		Женщины	p
	1	2			3	4		
Группа сравнения без ИБС	1	46	17,2 (9,1; 24,6)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,027$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,064$	5	38	28,0 (19,6; 37,0)	$p_{5-6} = 0,046$ $p_{5-7} = 0,163$ $p_{5-8} = 0,014$ $p_{7-8} = 0,097$ $p_{1-5} = 0,008$ $p_{2-6} = 0,007$ $p_{3-7} = 0,002$ $p_{4-8} = 0,005$
ИБС, все стенозы	2	198	10,5 (6,3; 19,3)		6	145	20,7 (13,3; 30,8)	
ИБС, стеноз 1-2 коронарных артерий >70%	3	86	11,5 (5,9; 21,4)		7	78	23,7 (15,5; 32,4)	
ИБС, стеноз 3 и более коронарных артерий >70%	4	112	9,1 (5,1; 16,8)		8	67	18,1 (9,8; 25,9)	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 4. Концентрация высокомолекулярного адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозом 1-2-х, 3-х и более коронарных артерий и в группе сравнения

Исследуемые группы	n		Мужчины	p	n		Женщины	p
	1	2			3	4		
Группа сравнения без ИБС	1	46	2,9 (1,9; 5,8)	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{1-3} = 0,036$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,008$	5	38	7,3 (2,9; 11,7)	$p_{5-6} = 0,001$ $p_{5-7} = 0,003$ $p_{5-8} = 0,001$ $p_{7-8} = 0,073$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,064$ $p_{3-7} = 0,058$ $p_{4-8} = 0,031$
ИБС, все стенозы	2	198	1,9 (1,1; 3,2)		6	145	2,8 (1,8; 4,3)	
ИБС, стеноз 1–2-х коронарных артерий > 70%	3	86	2,1 (1,4; 3,5)		7	78	3,1 (2,0; 4,3)	
ИБС, стеноз 3 и более коронарных артерий > 70%	4	112	1,2 (0,7; 1,8)		8	67	2,2 (1,7; 3,7)	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

сравнения без ИБС (табл. 4). Вместе с этим концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, со стенозами 3 и более коронарных артерий была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами 1-2 коронарных артерий, но данного различия у женщин, больных ИБС, не наблюдали. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами 1-2 коронарных артерий не различалась, но среди больных ИБС со стенозами 3 и более коронарных артерий была значимо ниже у мужчин, чем у женщин (см. табл. 4).

При проведении подисследования – проспективного анализа, в который вошли 286 больных ИБС была изучена частота наступления комбинированной конечной точки (ККТ) в зависимости от исходных концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови. В проспективном когортном исследовании время наблюдения за пациентами с ИБС составило от 1 до 54 месяцев. Средняя длительность наблюдения

составила 41 месяц. Комбинированная конечная точка включала в себя наступление следующих неблагоприятных событий: случаи смерти от всех причин; случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, острый коронарный синдром, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака); проведение реваскуляризации любого сосудистого бассейна (каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей); проведение больным по показаниям повторной экстренной реваскуляризации миокарда (КШ или ЧКВ); возобновление симптомов стенокардии; госпитализация по поводу ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (табл. 5). В случае отсутствия какого-либо из интересующих исходов время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом.

Таблица 5. Конечные точки

Конечная точка	n (%)
Всего	53 (100,0)
Случаи смерти от всех причин	2 (3,7)
Смерть от ССЗ	7 (13,2)
Нефатальный инфаркт миокарда	3 (5,7)
ОКС	8 (15,1)
Возобновление симптомов стенокардии	19 (35,8)
Госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН	3 (5,7)
Нефатальный инсульт	1 (1,9)
Повторная экстренная реваскуляризация миокарда	10 (18,9)

Примечания: ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Анализ показал, что у больных ИБС с зарегистрированной ККТ исходные концентрации ОАН 7,5 (5,1; 10,4) мкг/мл и ВМАН 2,1 (1,2; 3,2) мкг/мл в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных ИБС без ККТ: 11,6 (7,3; 23,3) мкг/мл и 6,3 (2,7; 10,8) мкг/мл соответственно ($p = 0,006$ и $p = 0,008$, ОАН и ВМАН соответственно).

С помощью метода построения классификационных деревьев было рассчитано, что риск развития ККТ при ИБС у мужчин зависит от концентрации ВМАН в сыворотке крови и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл риск развития ККТ увеличивается в 7,1 раза (ОШ=7,1 95% ДИ: 0,3-2,4; $p=0,001$). Чувствительность способа составляет 88,4%, специфичность – 90,3%. Подобной закономерности для женщин, больных ИБС, выявлено не было.

Ниже приведены клинические примеры, которые подтверждают способ определения риска развития конечной точки с помощью оценки концентрации ВМАН у мужчин, больных ИБС, по которому при уровне ВМАН <1,1 мкг/мл риск наступления конечной точки значимо повышен.

Пример №1. Пациент Н., 57 лет. Диагноз исходно: ИБС: ОКБ без подъема сегмента ST, КАГ: стеноз ПМЖА в средней трети 90%, ЧКВ со стентированием средней трети ПМЖА. Концентрация ВМАН в сыворотке крови исходно составила 0,7 мкг/мл (т.е. менее 1,1 мкг/мл). На 38 месяце наблюдения зафиксирована конечная точка: возобновление симптомов стенокардии. Таким образом, с помощью предлагаемого способа было установлено, что у пациента имел место высокий риск развития конечной точки, который и реализовался на 38 месяце наблюдения.

Пример №2. Пациент В., 49 лет. Диагноз исходно: ИБС: ОКБ с подъемом сегмента ST, КАГ: стеноз ОА в проксимальной трети 85%, ЧКВ со стентированием ОА в проксимальной трети. Концентрация ВМАН в сыворотке крови исходно составила 2,1 мкг/мл (т.е. более 1,1 мкг/мл). К 54 месяцу динамического наблюдения конечных точек зарегистрировано не было. Таким образом, с помощью предлагаемого способа было установлено, что исходно пациент не имел риска развития конечной точки, что мы и наблюдали в данном случае.

Обсуждение

Результаты приведенного исследования показали, что концентрации ОАН и ВМАН были значимо ниже у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения без ИБС как у мужчин, так и у женщин, и не зависели от возраста обследованных, что также описано в более ранних исследованиях [6, 10, 12]. При этом концентрация ОАН у мужчин была значимо ниже, чем у женщин как больных ИБС, так и без ИБС, что согласуется с более ранними данными о гендерных различиях в концентрации адипонектина в крови [7]. Однако концентрация ВМАН у мужчин, по данным настоящей работы,

была значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ИБС.

Ранее антиатерогенный эффект адипонектина был показан в эксперименте [17], но результаты эпидемиологических исследований связи адипонектина и сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначны. По некоторым данным, низкая концентрация адипонектина в крови была связана с частотой развития ИБС [18], а также оказалась фактором риска ИБС [19] и сердечно-сосудистых событий [13]. Также известно, что низкий уровень адипонектина связан с более высоким риском острого коронарного синдрома, независимо от других традиционных метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска [20]. Наряду с этим гипoadипонектинемия ассоциировалась с прогрессированием кальцификации коронарных артерий [21], а также являлась независимым предиктором тяжелого течения ИБС и более выраженного коронарного атеросклероза по данным ангиографии [23–25], что согласуется с представленными в данной работе результатами.

Так, концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, со стенозами 3 и более коронарных артерий была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами 1–2 коронарных артерий, но данного различия у женщин, больных ИБС, не наблюдали. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами 1–2 коронарных артерий не различалась, но среди больных ИБС со стенозами 3 и более коронарных артерий была значимо ниже у мужчин, чем у женщин. Вместе с тем концентрация ОАН в сыворотке крови у больных ИБС со стенозами 1–2 коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами 3 и более коронарных артерий значимо не различалась как у мужчин, так и у женщин и была значимо ниже, чем у обследованных без ИБС. Ранее также было описано, что в бессимптомной популяции обследованных низкий уровень ОАН был ассоциирован с наличием атеросклеротических бляшек высокого риска в коронарных артериях и анализ его концентрации может служить маркером в скрининге коронарного атеросклероза [25, 26].

Несмотря на многочисленные данные об ассоциации сердечно-сосудистого риска с низкой концентрацией адипонектина, убедительных данных о точном значении этого показателя, связанном со степенью нарастания риска у больных с уже установленным диагнозом ИБС, нет. Так, в частности, у обследованных с концентрацией ОАН <4 мкг/мл распространенность ИБС увеличивалась вдвое по сравнению с другими факторами риска ИБС, включая диабет, гипертензию и курение [18]. В другом исследовании мужчины, больные ИБС, с низкой концентрацией адипонектина в крови имели повышенный риск инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с более высоким уровнем адипонектина [13]. Кojima и соавторы обнаружили значительно более низкие уровни адипонектина

у 34 участников, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с 35 обследованными без значимого коронарного атеросклероза, которые были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела [27].

Наши результаты согласуются с предыдущими поперечными исследованиями адипонектина при ИБС. Однако преимущество данного исследования в том, что оно выполнено на большей и более однородной выборке обследованных, а также указывает на прогностическую ценность определённой концентрации ВМАН. Так, по полученным данным, риск развития комбинированной конечной точки у мужчин, больных ИБС, зависит от концентрации ВМАН в сыворотке крови, и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл риск развития ККТ увеличивается в 7,1 раза.

Проведенный далее проспективный анализ (средняя длительность которого составила 41 месяц) показал, что у мужчин и женщин, больных ИБС, с зарегистрированной ККТ концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных ИБС, у которых ККТ не наступила.

Заключение

В заключение следует отметить клиническую значимость определения концентрации адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ИБС. Снижение концентрации адипонектина в крови ассоциировано с более тяжелым течением ИБС, особенно у пациентов мужского пола, что не противоречит ранее опубликованным данным. Кроме того, настоящее исследование позволило определить точное значение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, при котором у мужчин, больных ИБС, риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события увеличивается в 7,1 раза.

Выводы

1. У мужчин и женщин, больных ИБС, содержание ОАН и ВМАН в крови значимо ниже, чем у обследованных без ИБС, независимо от возраста.
2. Концентрация ОАН у мужчин значимо ниже, чем у женщин независимо от наличия ИБС. Концентрация ВМАН у мужчин значимо ниже, чем

у женщин, но только в группе обследованных без ИБС.

3. Концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, со стенозами 3 и более коронарных артерий значимо ниже, чем при стенозах 1–2 коронарных артерий, и значимо ниже у мужчин, чем у женщин.

4. Риск развития ККТ у мужчин, больных ИБС, увеличивается в 7,1 раза при концентрации ВМАН в сыворотке крови менее 1,1 мкг/мл.

5. Значимо более низкие концентрации ОАН и ВМАН в проспективном исследовании у мужчин и женщин, больных ИБС, ассоциируются с увеличением частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declared no potential conflict of interest.

Благодарности

Автор выражает признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»: Бирюкову Алексею Владимировичу, к.м.н., заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №1; Галкиной Ольге Владимировне, к.м.н., ассистенту кафедры клинической лабораторной диагностики.

Acknowledgements

The author expresses his gratitude for the assistance provided in the implementation of the work to the staff of the "P.S. acad. I.P. Pavlov": Aleksey Vladimirovich Biryukov and Galkina Olga Vladimirovna.

Список литературы / References

1. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res.* 2021;128(1):136-149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
2. Polyakova EA, Berkovich OA, Baranova EI. Prognostic Value of Epicardial fat thickness in Coronary Heart Disease Patients After Myocardial Revascularization. *Kardiologiya.* 2020;60(3):4-13. Russian. (Полякова Е.А., Беркович О.А., Баранова Е.И. Прогностическое значение толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Кардиология.* 2020;60(3):4-13. doi: 10.18087/cardio.2020.3.n874).
3. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
4. Polyakova EA, Nifontov SE, Butomo MI, Berkovich OA, Baranova EI. Echocardiographic assessment of the epicardial fat layer in patients with various stages of coronary artery disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2019;4(37):54-63. Russian. (Полякова Е.А., Нифонтов С.Е., Бутомо М.И., Беркович О.А., Баранова Е.И. Возможности ультразвукового метода исследования эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2019;4(37):54-63. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0006).
5. Salazar J, Luzardo E, Mejias JC, Rojas J, Ferreira A, Rivas-Rinos JR, Bermúdez V. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:1291537. doi: 10.1155/2016/1291537.
6. Ramakrishnan N, Auger K, Jialal I. Biochemistry, Adiponectin. 2021 May 9. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021;Jan. PMID: 30725726.
7. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluber S, Keller E, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4053-4061. doi: 10.1210/jc.2004-0303.
8. Su SC, Chiang CF, Hsieh CH, Lu GH, Liu JS, Shieh YS, et al. Growth arrest-specific 6 modulates adiponectin expression and insulin resistance in adipose tissue. *J Diabetes Investig.* 2021;12(4):485-492. doi: 10.1111/jdi.13412.
9. Shibrizi FKH, Khodamoradi Z, Jeddi M. Insulin resistance and high molecular weight adiponectin in obese and non-obese patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):45. doi: 10.1186/s12902-021-00710-z.
10. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res.* 2021;128(1):136-149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
11. Cote M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:367-373. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.053.
12. Refaat H, Tantawy A. Low Plasma Adiponectin Levels Are Associated With Vulnerable Plaque Features in Patients With Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;25:63-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.053.
13. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291:1730-1737. doi: 10.1001/jama.291.14.1730.
14. Sook Lee E, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, Ho Yun Y, Woo Oh S. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):1029-1039. doi: 10.1093/ije/dyt087.
15. Jensen MK, Bertoina ML, Cabill LE, Agarwal I, Rimm EB, Mukamal KJ. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:659-672. doi: 10.1038/nrendo.2014.155.
16. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2006;114:623-629. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618918.
17. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozaawa N, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278:2461-2468. doi: 10.1074/jbc.M209033200.
18. Kumada M, Kibara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:85-89. doi: 10.1161/01.atv.0000048856.2233150.
19. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C, Lowel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48: 1369-1377. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.053.
20. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:292-298. doi: 10.1093/eurheartj/ehl361.
21. Maabs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation.* 2005;111:747-753. doi: 10.1161/01.CIR.0000155251.03724.A5.
22. von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, et al. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2124-2126. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.033.
23. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funabashi T, et al. Plasma adiponectin levels are associated with

- coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1155-1162. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.054.*
24. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis. 2008;19:79-84. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282f3c40b.*
25. Rahmani A, Toloueitabar Y, Mobsenzadeh Y, Hemmati R, Sayehmiri K, Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7.*
26. Gan L, Yang L, Yan G. Predict value of adiponectin for coronary atherosclerosis plaques according to computed tomography angiography in an asymptomatic population. *Clin Imaging. 2018;51:174-179. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.05.019.*
27. Kojima S, Funabashi T, Sakamoto T, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart. 2003;89:667. doi: 10.1136/heart.89.6.667.*
-