

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.12-005.47616-008.9:616.89

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-62-70

Адипокиновый профиль у больных ишемической болезнью сердца при стентировании коронарных артерий: вклад изменений психоэмоционального статуса

А.О. Лобэ^{1,2}, Д.Н. Иванченко^{1,2}, Н.П. Дорофеева^{1,2}, Л.П. Сизякина¹, М.В. Харитоновна¹, С.В. Шлык¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовская клиническая больница Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить изменения адипокинового профиля в зависимости от наличия или отсутствия признаков нарушений психоэмоционального статуса в виде сопутствующей аффективной симптоматики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без диагностированных нарушений углеводного обмена, подвергшихся процедуре планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием, а также оценить их взаимосвязь с клиническими исходами в течение 1 года после госпитализации. **Материалы и методы:** в исследование были включены 20 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов, госпитализированных для коронарного стентирования. Проводилась оценка выраженности аффективных симптомов. Определяли уровни адипонектина, лептина, резистина в плазме крови исходно и на 3-и сутки после операции. **Результаты:** у больных с ИБС отмечалось повышение содержания резистина и снижение уровня адипонектина по сравнению с референсными значениями. Изменение психоэмоционального статуса сопровождалось исходно более выраженным повышением содержания резистина в плазме крови. У пациентов без сопутствующих депрессивных симптомов содержание резистина значимо возрастало на третьи сутки после проведения ЧКВ. Динамики депрессивных симптомов в течение года не отмечалось. Клинически неблагоприятный исход, а именно рестеноз стента, повторная госпитализация, учащение приступов стенокардии, регистрировались чаще у пациентов с субклиническими симптомами депрессии. **Выводы:** факторами, негативно влияющими на сердечно-сосудистый прогноз, помимо сопутствующих нарушений психоэмоционального статуса, явились изменения содержания адипокинов в виде снижения адипонектина и увеличения резистина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, симптомы депрессии, адипонектин, лептин, резистин.

Для цитирования: Лобэ А.О., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Сизякина Л.П., Харитоновна М.В., Шлык С.В. Адипокиновый профиль у больных ишемической болезнью сердца при стентировании коронарных артерий: вклад изменений психоэмоционального статуса. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):62-70. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-62-70.

Контактное лицо: Лобэ Александра Ованесовна, alexandra.ter-akopyan@yandex.ru.

Adipokine profile in patients with ischemic heart disease in stenting of the coronary arteries: contribution of changes in psychoemotional status

A.O. Lobe^{1,2}, D.N. Ivanchenko^{1,2}, N.P. Dorofeeva^{1,2}, L.P. Sizyakina¹, M.V. Kharitonova¹, S.V. Shlyk¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to investigate the adipokine profile's changes, depending on the presence or absence the signs of psychoemotional disorders in the form of associated affective symptoms in patients with stable coronary heart disease (CHD) without diagnosed carbohydrate metabolism's disorders undergoing routine percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting, and also to assess their relationship with clinical outcomes within 1 year after hospitalization. **Materials and methods:** the study included 20 male patients with stable angina pectoris of functional classes II – III, hospitalized for coronary stenting. The severity of affective symptoms were being assessed. The levels markers of adiponectin, leptin, resistin in the blood plasma were determined before PCI and on the 3rd day after the operation. **Results:** patients with stable coronary artery disease had increase in resistin concentrations and a decrease in adiponectin levels compared with reference. The change of psychoemotional status was accompanied by an initially

more expressed increase in the concentrations of plasma resistin. The resistin's level has been significantly increased on the third day after PCI in patients without depressive symptoms. The dynamics of depressive symptoms hasn't observed during the year. Clinically unfavorable outcomes, including stent's restenosis, re-hospitalization, and the increase in angina attacks, were recorded more often in patients with subclinical symptoms of depression that persisted throughout the observation period. **Conclusions:** the factors that negatively affected the cardiac prognosis were the disorders of the psychoemotional status and adipokine's changes, including an increase of resistin's and a decrease of adiponectin's levels.

Keywords: coronary heart disease, percutaneous coronary interventions, depressive symptoms, adiponectin, leptin, resistin.

For citation: Lobe A.O., Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Sizyakina L.P., Kharitonova M.V., Shlyk S.V. Adipokine profile in patients with ischemic heart disease in stenting of the coronary arteries: contribution of changes in psychoemotional status. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):62-70. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-62-70.

Corresponding author: Aleksandra O. Lobe, alexandra.ter-akopyan@yandex.ru.

Введение

Несмотря на значительный прогресс рентгенэндоваскулярных методов коррекции ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, использование коронарных стентов с лекарственным покрытием, на данный момент не удалось полностью нивелировать риск развития нежелательных явлений реваскуляризации, включая рестеноз и тромбоз стента [1]. Этим объясняется необходимость идентификации новых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием. В последние годы растет интерес к изучению влияния аффективных расстройств депрессивного спектра на кардиальный прогноз. В отечественном исследовании КОМПАС доказан факт негативного вклада тревожно-депрессивных расстройств на кардиальный прогноз у пациентов с ИБС, при этом у каждого третьего пациента кардиологического профиля были выявлены симптомы депрессии. С другой стороны, имеются сообщения, что факт наличия расстройств депрессивного спектра связан с развитием сердечно-сосудистой патологии, в частности, ИБС и артериальной гипертензии [2]. В качестве одного из возможных механизмов негативного воздействия депрессивных симптомов на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается их влияние на адипокиновый профиль и изменение уровня адипокинов лептина, резистина, адипонектина, принимающих участие в хроническом воспалении сосудистой стенки [3].

Известно, что адипонектин препятствует развитию эндотелиальной дисфункции, индуцируя продукцию оксида азота (NO), подавляя активацию эндотелиальных клеток, ингибируя свободные кислородные радикалы и апоптоз, способствует восстановлению эндотелиальной выстилки сосуда и может рассматриваться в качестве кардиопротективного биомаркера [4]. Согласно данным проспективных исследований, высокие концентрации адипонектина коррелируют с меньшим риском развития инфаркта миокарда у мужчин [5] и атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии [6].

Для расстройств депрессивного спектра характерна активация оси «гипоталамус-гипофиза-надпочечники», приводящая к гиперсекреции лептина, который способен усиливать агрегацию и адгезию тромбоцитов, вызывать вазоконстрикцию и приводить к развитию

сердечно-сосудистых событий. Предполагается участие лептина в формировании атеросклеротической бляшки путем стимуляции экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, лептин самостоятельно обладает провоспалительным потенциалом, в частности, гиперлептинемия стимулирует секрецию проатерогенных липопротеинов в макрофагах и провоцирует высвобождение С-реактивного белка в эндотелии [7].

В ряде работ показано участие резистина в развитии внутрисосудистого воспаления через активацию эндотелина-1, снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота [8]. Выявлено негативное влияние резистина в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9]. Показана значимость данного адипокина как предиктора развития рестеноза коронарного стента после проведения ЧКВ [10]. Таким образом, повышенный уровень резистина позволяет рассматриваться в качестве неблагоприятного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений [11].

Цель исследования — изучить изменения адипокинового профиля в зависимости от наличия или отсутствия изменений психоэмоционального статуса в виде признаков сопутствующей аффективной симптоматики у пациентов со стабильной ИБС без диагностированных нарушений углеводного обмена, подвергшихся процедуре ЧКВ со стентированием, а также оценить их взаимосвязь с клиническими исходами в течение 1 года после госпитализации.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 20 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов, госпитализированных в Центр кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии и кардиореабилитации Ростовской клинической больницы ЮОМЦ ФМБА России с целью проведения планового ЧКВ со стентированием (средний возраст — $55,8 \pm 4,1$ лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинской декларацией [12] и международными стандартами GCP. Протокол исследования был одобрен локальным независимым этическим комитетом.

Диагноз ИБС был подтвержден результатами клинического, лабораторно-инструментального исследования в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями и стандартами; показа-

ния к ЧКВ определялись, исходя из Рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г. [13], всем пациентам проводилась имплантация одного коронарного сиролимус-содержащего стента. Критериями исключения являлись возраст менее 40 и более 70 лет, нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда на момент госпитализации и в течение предшествующих шести месяцев, фибрилляция предсердий, прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность IIБ стадии и выше, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73м² по шкале CKD-EPI, онкологические, психические заболевания, наличие хронических заболеваний, сопровождающихся повышением уровня системного воспаления. Пациентам проводились антропометрия с определением, в том числе, индекса массы тела (ИМТ), измерением окружности бедер (ОБ) и обхвата талии (ОТ), определением соотношения ОТ/ОБ, стандартные лабораторное и инструментальное исследование, оценка получаемой лекарственной терапии. Для выявления нарушений психоэмоционального статуса в виде симптомов депрессии проводили психометрическое тестирование. Использовали опросник Center for Epidemiology Studies Depression scale (CES-D, с чувствительностью 83 % и специфичностью 78 % [14]).

Помимо стандартного лабораторного исследования изучались уровни адипонектина, лептина, резистина в плазме крови при помощи «сэндвич» иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов реактивов (ELISA, Bio Vendor, Diagnostics Biochem Canada Inc.). Забор крови производился при поступлении пациента в стационар. Повторно определение лабораторных данных проводилось на третьи сутки после операции. Иммунологические методы исследования выполнялись на базе иммунологической лаборатории научно-практического комплекса «Клиническая иммунология» ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Оценка клинических исходов проводилась в течение 12 месяцев наблюдения. Исход расценивался как неблагоприятный при усугублении клинических проявлений ИБС, в том числе потребовавших повторных госпитализаций в случае выявления рестеноза стента по данным коронароангиографии.

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2010. Для проверки гипотезы о равенстве средних использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Числовые значения представлены в следующем виде — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm sd$). Прогностическую ценность факторов, влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС, в частности симптомов депрессии и сыровоточных уровней, исследуемых адипокинов определяли с помощью регрессионного анализа. Результаты представлены в виде относительного риска (OR).

Результаты

Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Пациенты, госпитализированные для планового ЧКВ, были разделены на группы: I группа —

без нарушений психоэмоционального статуса в виде симптомов депрессии ($n = 14$); II группа — с депрессивной симптоматикой ($n = 6$). Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим признакам метаболических нарушений (ОТ / ОБ, ИМТ), продолжительности ИБС, фракции выброса левого желудочка, статусу курения. Обращает внимание факт наличия признака абдоминального ожирения, согласно антропометрическим данным у всех включенных в исследование лиц, а именно превышение показателя ОТ / ОБ более, чем на 0,9. Все пациенты были также сопоставимы по шкале SYNTAX [13]. Следует отметить, что во второй группе у всех пациентов, согласно результатам психометрического тестирования, была выявлена субклиническая депрессивная симптоматика. У пациентов данной группы чаще отмечался перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, что, возможно, объясняется ограничениями выборки.

Результаты исходного определения уровня адипокинов в плазме крови пациентов представлены в табл. 2. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось значимое увеличение содержания резистина и снижение содержания адипонектина в плазме крови. При этом наличие депрессивных симптомов сопровождалось еще более выраженным повышением уровня резистина.

Проведение ЧКВ со стентированием (табл. 3) сопровождалось значимым увеличением содержания резистина в плазме крови на третьи сутки от момента проведения оперативного вмешательства у пациентов без нарушений психоэмоционального статуса. У лиц с субклинической аффективной симптоматикой и исходно более высокими значениями исследуемого показателя наблюдалась лишь тенденция к его нарастанию, что, однако, сопровождалось сохранением послеоперационно статистически значимых различий между группами пациентов с аффективными симптомами и без них. При оценке влияния оперативного вмешательства на уровни лептина и адипонектина статистически значимых различий выявлено не было.

Проведение ЧКВ со стентированием (табл. 3) сопровождалось значимым увеличением содержания резистина в плазме крови на третьи сутки от момента проведения оперативного вмешательства у пациентов без нарушений психоэмоционального статуса. У лиц с субклинической аффективной симптоматикой и исходно более высокими значениями исследуемого показателя наблюдалась лишь тенденция к его нарастанию, что, однако, сопровождалось сохранением послеоперационно статистически значимых различий между группами пациентов с аффективными симптомами и без них. При оценке влияния оперативного вмешательства на уровни лептина и адипонектина статистически значимых различий выявлено не было.

Динамика депрессивных симптомов оценивалась через 3, 6, 12 месяцев и сопоставлялась с исходным уровнем депрессивных симптомов, который был выявлен при госпитализации (табл. 4). Результаты оценки свидетельствуют об отсутствии изменений значений показателей шкалы CES-D спустя 3, 6, 12 месяцев, а именно об отсутствии развития депрессивных симптомов у лиц без признаков аффективных расстройств при первоначальной оценке, а также сохранении выраженности субклинической депрессивной симптоматики при изначальном ее наличии и сохранении статистических различий между группами по результатам психометрического тестирования.

Таблица / Table 1

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristic of the patients included in the study

	I группа (без нарушений психо-эмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	55,7 ± 4,8	58 ± 3,6
Курение <i>Smoking</i>	28,6 %	30,4 %
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>A history of myocardial infarction</i>	20,1 %	32 %
Фракция выброса левого желудочка, % <i>Left ventricular ejection fraction, %</i>	62,4 ± 5,4	59,1 ± 5,8
Продолжительность ИБС, лет <i>Coronary heart disease duration, years</i>	4,9 ± 1,1	5,1 ± 1,21
Обхват талии / окружность бедер ОТ / ОБ <i>Waist / Hips (W / H)</i>	0,96 ± 0,03	0,94 ± 0,05
Индекс массы тела, ИМТ (кг/м ²) <i>Body mass index, BMI (kg / m2)</i>	25,46 ± 5,35	26,32 ± 4,69

Примечание: * — статистическая значимость различий показателей $p < 0,05$.Note: * — statistical significance of the differences between the groups $p < 0,05$.

Таблица / Table 2

Исходный уровень исследуемых адипокинов в плазме крови у пациентов, включенных в исследование
The initial level of the studied adipokines in blood plasma in patients included in the study

Содержание адипокинов в плазме крови <i>Adipokine's plasma level</i>	I группа (без нарушений психоэмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>	Референсные значения <i>Reference</i>	P
Резистин, нг/мл <i>Resistin, ng / ml</i>	16,85 ± 1,7	23,43 ± 1,1	8,1 ± 2,6	$p_1=0,0034$ $p_2=0,002$ $p_3=0,0012$
Лептин, нг/мл <i>Leptin, ng / ml</i>	8,34 ± 1,8	8,27 ± 0,6	7,1 ± 3,0	$p_1=0,8071$ $p_2=0,791$ $p_3=0,844$
Адипонектин, мкг/мл <i>Adiponectin, mcg / ml</i>	22,61 ± 2,4	23,85 ± 2,2	32,6 ± 4,5	$p_1=0,9920$ $p_2=0,0401$ $p_3=0,0340$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей I и II групп; p_2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей I группы с референсными значениями; p_3 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей II группы с референсными значениями.Note: p_1 — statistical significance of differences between the I and II groups; p_2 — statistical significance of differences between the I group and reference; p_3 — statistical significance of differences between the II group and reference.

Оценка клинических исходов в течение 12 месяцев последующего наблюдения показала, что неблагоприятное течение заболевания, а именно усугубление течения ИБС, необходимость повторной госпитализации, ресте-

ноз стента отмечались в группе пациентов с сопутствующими депрессивными симптомами (табл. 5).

Среди факторов, значимо негативно влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС в рамках на-

Таблица / Table 3

Динамика уровня исследуемых адипокинов в плазме крови у пациентов, подвергнувшихся ЧКВ
The dynamics of the adipokine's plasma level in patients undergoing PCI

Содержание адипокинов в плазме крови <i>Adipokine's plasma level</i>	I группа (без нарушений психоэмоцио- нального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>		II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>	
	До проведения ЧКВ <i>Before PCI</i>	Спустя 3 суток после ЧКВ <i>On the 3d day after PCI</i>	До проведения ЧКВ <i>Before PCI</i>	Спустя 3 суток после ЧКВ <i>On the 3d day after PCI</i>
Резистин, нг/мл <i>Resistin, ng / ml</i>	16,85±1,7	19,35±1,7	23,43±1,1	24,56±1,8
	p ₁ =0,047		p ₂ =0,788	
	p ₃ =0,039			
Лептин, нг/мл <i>Leptin, ng / ml</i>	8,34±1,8	9,27±0,9	8,27±0,6	9,79±1,4
	p ₁ =0,832		p ₂ =0,960	
	p ₃ =0,752			
Адипонектин, мкг/мл <i>Adiponectin, mcg / ml</i>	22,61±2,4	24,36±2,9	23,85±2,2	26,42 ±2,5
	p ₁ =0,548		p ₂ =0,460	
	p ₃ =0,685			

Примечание: p^1 — уровень статистической значимости различий показателей до проведения ЧКВ со стентированием; p^2 — уровень статистической значимости различий показателей спустя 3 суток после проведения ЧКВ со стентированием; p_3 — уровень статистической значимости различий показателей при сравнении групп с субклиническими симптомами депрессии и без депрессивных симптомов спустя 3 суток после проведения ЧКВ со стентированием.

Note: p_1 — statistical significance of differences before PCI with stenting; p_2 — statistical significance of differences on the 3d day after PCI with stenting; p_3 — statistical significance of differences between groups with subclinical depressive symptoms and without psychoemotional disorders on the 3d day after PCI with stenting.

Таблица / Table 4

Динамика выраженности депрессивных симптомов по результатам психометрического тестирования по опроснику CES-D в течение 12 месяцев наблюдения у включенных в исследование пациентов
The depressive symptoms' dynamic, according to the results of psychometric testing by CES-D questionnaire, during 12 months of observation in the patients included in the study

Срок наблюдения, месяцев <i>Observation period, months</i>	I группа (без нарушений психоэмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>	p
0	5,5 ± 0,5	23,1 ± 1,8	—
	P ₁ = 0,003		
3	9,4 ± 0,8	24 ± 2,2	P ₍₁₎₀₋₃ = 0,965 P ₍₂₎₀₋₃ = 0,781
	P ₂ = 0,004		
6	8,2 ± 0,7	27,5 ± 2,8	P ₍₁₎₀₋₆ = 0,986 P ₍₂₎₀₋₆ = 0,646
	P ₃ = 0,004		
12	7,3 ± 0,7	25,5 ± 2,4	P ₍₁₎₀₋₁₂ = 0,780 P ₍₂₎₀₋₁₂ = 0,791
	P ₄ = 0,008		

Примечание: $p(1)$ — уровень статистической значимости различий в подгруппе без симптомов депрессии; $p(2)$ — уровень статистической значимости различий в подгруппе с сопутствующими симптомами депрессии; $p\ 0-3$, $p\ 0-6$, $p\ 0-12$ — уровни статистической значимости симптомов депрессии через 3,6,12 месяцев по сравнению с исходными значениями.

Note: $p\ (1)$ — statistical significance of differences in patients without psychoemotional disorders; $p\ (2)$ — statistical significance of differences in the patients with subclinical depressive

Symptoms; $p\ 0-3$, $p\ 0-6$, $p\ 0-12$ — statistical significance of differences in the depressive symptoms in 3,6, 12 months compared with the initial values.

Таблица / Table 5

**Клинические исходы у пациентов, включенных в исследование в зависимости от наличия
депрессивных симптомов в течение 12 месяцев наблюдения**
*Clinical outcomes in patients included in the study, depending on the presence depressive symptoms during
12 months*

Клинический исход <i>Clinical outcome</i>	I группа (без нарушений психо- эмоционального статуса, n = 14), M ± sd <i>I group (without psychoemotional disorders, n = 14); M ± sd</i>	II группа (с субклинической депрессивной симптоматикой, n = 6), M ± sd <i>II group (with subclinical depressive symptoms, n = 6); M ± sd</i>
Благоприятный исход <i>Favorable outcome</i>	57,4% (n=8)	33,3% (n=2)
Усугубление течения ИБС <i>Worsening of the coronary heart disease</i>	14,3% (n=2)	16,7% (n=1)
Повторная госпитализация <i>Re-hospitalization</i>	21,4% (n=3)	33,3% (n=2)
Рестеноз стента <i>Stent restenosis</i>	7,2% (n=1)	16,7% (n=1)

стоящего исследования, отмечены наличие симптомов депрессии OR 1,5 (0,69 — 2,33; p = 0,0396), а также тенденция к нарастанию уровня резистина на третьи сутки после коронарного вмешательства у пациентов с субклиническими симптомами депрессии OR = 0,97 (0,21 — 1,73; p = 0,046) и низкий уровень адипонектина до проведения вмешательства OR = 1,32 (0,86 — 1,79; p = 0,044).

Обсуждение

В ряде исследований, посвященных изучению изменений гормонально-метаболических показателей при симптомах депрессии, указывается их значимое нейроэндокринное влияние на течение ИБС и сердечно-сосудистый прогноз [15].

В представленной работе показано, что у пациентов с ИБС исходный уровень резистина был выше при сопоставлении с референсными значениями. Согласно результатам исследований последних лет, было показано, что данный адипокин способен индуцировать развитие атерогенеза и внутрисосудистого воспаления посредством активации ядерного фактора, а также стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток в коронарных артериях посредством медиаторных влияний протеинкиназы C, активацию внеклеточных сигналов – регуляторной киназы 1/2 фосфатидилинозитол 3-киназы или P38 митоген активированной протеинкиназы [16].

Реципрокным по влиянию на сердечно-сосудистую систему является адипонектин, уровень которого в нашей работе был значимо ниже у пациентов с ИБС при сравнении с нормативными значениями. Адипонектин, являющийся модулятором липидного метаболизма и системного воспаления, обладает мощными антиатерогенными, противовоспалительными эффектами и рассматривается в качестве кардиопротективного биомаркера [17]. Имеются данные, об ассоциации гипoadипонектинемии с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, что совпадает с результатами нашей работы [18].

Установлено, что исходное содержание лептина не отличалось от референсных значений. Кроме того, пациенты с

симптомами депрессии и без нарушений психоэмоционального статуса не имели различий по сывороточному уровню данного адипокина. Однако имеются публикации, свидетельствующие о повышенном содержании лептина у пациентов с коронарным атеросклерозом, в том числе у пациентов с симптомами депрессии, что не нашло подтверждения в нашей работе. Являясь мощным регулятором системного воспаления через паракринные механизмы, лептин оказывает неблагоприятное влияние на коронарное русло, в том числе в зоне стентирования, поддерживая воспалительную реакцию эндотелия, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует оксидативный стресс, играющий важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза [19].

В рамках проведенного исследования были получены данные, указывающие на повышение содержания резистина в плазме крови на третьи сутки от момента проведения ЧКВ со стентированием у пациентов без нарушений психоэмоционального статуса. У пациентов с субклиническими симптомами депрессии и исходно более высокими значениями резистина наблюдалась лишь тенденция к его нарастанию. Особый интерес представляет исследование, оценивавшее влияние резистина на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, подвергшихся интервенционному лечению. Была обнаружена достоверная корреляция уровня сывороточного резистина с тяжестью сердечно-сосудистых осложнений после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации [10], что нашло подтверждение и в настоящей работе. При оценке влияния оперативного вмешательства на уровни лептина и адипонектина статистически значимых различий выявлено не было. Сохранение исходно сниженного содержания адипонектина свидетельствует о недостаточности его кардиопротективного действия. В опубликованных ранее работах сообщалось о низком содержании данного адипокина до проведения стентирования коронарных артерий как факторе риска развития рестеноза [20].

При анализе динамики симптомов депрессии нами не установлено значимых изменений психоэмоционального статуса в промежуточные сроки, наблюдалась лишь тенденция к нарастанию депрессивных симптомов к 6 месяцу на-

блюдения с последующим снижением их выраженности к окончанию периода мониторинга. Согласно результатам отечественного исследования, посвященного изучению динамики аффективных расстройств после интервенционного лечения ИБС, показано повышение выраженности депрессивных симптомов к 3 месяцу и снижение через 12 месяцев мониторинга [21].

При оценке клинических исходов в течение 12 месяцев наблюдения выявлено, что у пациентов с субклиническими симптомами депрессии чаще наблюдались сердечно-сосудистые события. В изученной литературе имеются аналогичные сообщения, которые продемонстрировали, что пациенты с исходным нарушением психоэмоционального статуса после выполнения ЧКВ со стентированием в 4 раза чаще имели коронарные события даже при контроле других факторов риска [22]. Среди факторов, значимо негативно влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС в рамках настоящего исследования, в том числе отмечены гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия. Полученные данные согласуются с результатами исследований, продемонстрировавших отрицательный эффект исходно сниженного содержания адипонектина, повышения уровня резистина [23], негативное влияние аффективных симптомов [24] на кардиальный прогноз, как независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы:

1. У пациентов со стабильной ИБС отмечалось повышение содержания резистина и снижение уров-

ня адипонектина в плазме крови по сравнению с референсными значениями. Изменение психоэмоционального статуса в виде сопутствующих субклинических депрессивных симптомов сопровождалось более выраженным повышением содержания резистина в плазме крови.

2. Стентирование коронарных артерий приводило к нарастанию содержания резистина с достижением статистически значимых различий у лиц без сопутствующих изменений психоэмоционального статуса.
3. Клинически неблагоприятные исходы, а именно рестеноз стента, повторная госпитализация, учащение приступов стенокардии встречались чаще у пациентов с субклиническими симптомами депрессии, сохранявшимися в течение всего периода наблюдения.
4. Факторами, негативно влияющими на сердечно-сосудистый прогноз, помимо сопутствующих нарушений психоэмоционального статуса, а именно субклинических депрессивных симптомов, явились изменения содержания адипокинов в виде снижения адипонектина и увеличения резистина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фозилов Г.Г., Алесян Б.Г. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств - классификация, предикторы развития и виды осложнений. // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* - 2010. - Т.11, №5. - С.9-15. eLIBRARY ID: 15548087
2. Дубатова И.В., Лепявка С.В., Сафроненко А.В., Демидов И.А., Воякина В.Г. Коморбидность тревожно-депрессивных расстройств и общесоматической патологии // *Главный врач Юга России.* - 2019. - Т.68, №4. - С. 52-55. eLIBRARY ID: 39207427
3. Hryhorczuk C., Sharma S., Fulton S. Metabolic disturbances connecting obesity and depression // *Frontiers in neuroscience.* - 2013. - V.7. - P 177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
4. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease // *Br J Pharmacol.* - 2017. V.174, № 22. - P. 4007-4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>
5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *J. Am. Med. Assoc.* - 2012. -V. 291, № 14. - P. 1730-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1730>
6. Chiu T.Y., Chen C.Y., Chen S.Y., Soon C.C., Chen J.W. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome // *Clin. Chim. Acta.* - 2012. -V.413, № 1-2. - P. 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.033>
7. Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J., Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases // *Endocr Rev.* - 2006. - V. 27(5). - P. 449-467. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0022>
8. Espinola-Klein C., Gori T., Blankenberg S., Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic

REFERENCES

1. Fozilov H.G., Alekyan B.G. Complications of percutaneous coronary interventions - classification, predictors of development and types of complications. *The bulletin NTSSH of A.N. Bakulev of the Russian Academy of Medical Science. Cardiovascular diseases.* 2010;11(5):9-15. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15548087
2. Dubatova I.V., Lepyavka S.V., Safronenko A.V., Demidov I.A., Voyakina V.G. Comorbidity of anxiety-depressive disorders and somatic pathology. *Head physician of the South of Russia.* 2019;68(4):52-55. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39207427
3. Hryhorczuk C., Sharma S., Fulton S. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Frontiers in neuroscience.* 2013;7:177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
4. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):4007-4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>
5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J. Am. Med. Assoc.* 2012;291(14):1730-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1730>
6. Chiu TY, Chen CY, Chen SY, Soon CC, Chen JW. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2012;413(1-2):226-231. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.033>
7. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev.* 2006;27(5):449-467. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0022>
8. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the

- syndrome. // *Front Biosci.* – 2011. – V.16. – P. 1663. <https://doi.org/10.2741/3812>
9. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. // *Br J Pharmacol.* – 2012. – V.165. – P. 622-632. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>
 10. Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H., Tanaka N., Kato R. et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. // *J. Atherosclerosis Thromb.* – 2011. – V.18(2). – P. 108–114. <https://doi.org/10.5551/jat.6023>
 11. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 91 №1. – P. 64-68. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1653>
 12. Оганов Р.Г. *Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины*. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей – М.: Силиция- Полиграф, 2011.
 13. Neumann F.-J., Sousa-U. M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur.Heart J.* – 2018. – V. 40 (2). – P. 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 14. Vilagut G., Forero C.G., Barbaglia G., Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. // *PLoS One.* 2016. – V.11, №5. – P.15-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155431>
 15. Chrysoshoou C., Kollia N., Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction // *Maturitas.* – 2018. – V.109. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.001>
 16. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., и др. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2015. – Т. 14. – №5. – С. 73-82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-73-82>
 17. Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin // *Nat. Clin. Pract. Cardiovascular. Med.* – 2009. – V. 6(1). – № 1. – P. 27–35. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1398>
 18. Nishimura M., Hashimoto T., Kobayashi H., Yamazaki S., Okino K., et al. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – V. 21. – № 6. – P. 1640-1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk088>
 19. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation.* – 2018. – V. 104(25). – P. 3052–6. <https://doi.org/10.1161/hc5001.101061>
 20. Shioji K., Moriaki S., Takeuchi Y., Uegaito T., Mutsuo S., Matsuda M. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention // *Circ. J.* – 2014. – V. 71. – № 5. – P. 675-680. <https://doi.org/10.1253/circj.71.675>
 21. Перцева Н.О., Хрусталева Л.О. Оценка динамики депрессивных расстройств у больных ИБС в зависимости от метода восстановления кровоснабжения сердца // *Клиническая медицина.* – 2017. – Т.18. – С. 26-30 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133699>
 22. Dijk M.R., Utens E.M., Dulfer K., Al-Qezweny M.N., van Geuns, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – V.23(5). – P. 552–558. <https://doi.org/10.1177/2047487315571889>
 23. Silha J.V., Krsek M., Skrha I.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011;16:1663. <https://doi.org/10.2741/3812>
 9. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012;165:622-632. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>
 10. Momiyama Y, Ohmori R, Uto-Kondo H, Tanaka N, Kato R, et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atherosclerosis. Thromb.* 2011;18(2):108–114. <https://doi.org/10.5551/jat.6023>
 11. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;91(1):64-68. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1653>
 12. Oganov R.G. *High-quality clinical practice with the basics of evidence-based medicine*. Textbook for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Moscow: Silicea-Polygraph; 2011. (In Russ.)
 13. Neumann FJ, Sousa-UM, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur.Heart J.* 2018;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 14. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(5):15-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155431>
 15. Chrysoshoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas.* 2018;109:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.001>
 16. Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., et al. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(5):73-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-73-82>
 17. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovascular. Med.* 2009;6(1):27–35. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1398>
 18. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, Okino K, et al. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21(6):1640-1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk088>
 19. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2018;104(25):3052–6. <https://doi.org/10.1161/hc5001.101061>
 20. Shioji K., Moriaki S, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2014; 71(5):675-680. <https://doi.org/10.1253/circj.71.675>
 21. Pertseva N.O., Khrustalova L.O. Assessment of the dynamics of depressive disorders in patients with coronary artery disease depending on the method of restoring the blood supply to the heart. *Clinical medicine.* 2017;18(1):26-30 (In Russ.) <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133699>
 22. Dijk MR, Utens EM, Dulfer K, Al-Qezweny MN, van Geuns, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016;23(5):552–558. <https://doi.org/10.1177/2047487315571889>
 23. Silha JV, Krsek M, Skrha IV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean

- lean and obese subjects. Correlation with insulin resistance // *Eur. J Endocrinol.* – 2003. – V.149(4). – P. 331–335. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490331>
24. De Jager T.A., Dulfer K., Radhoe S., Bergmann M.J., Daemen J., et al., Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – V. 250. – P. 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.005>
- and obese subjects. Correlation with insulin resistance. *Eur. J Endocrinol.* 2003;149(4):331–335. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490331>
24. De Jager TA, Dulfer K, Radhoe S, Bergmann MJ, Daemen J, et al., Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2018;250:43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.005>

Информация об авторах

Лобэ Александра Ованесовна, аспирант кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; врач кардиолог и функциональной диагностики Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru.

Иванченко Дарья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; заместитель главного врача по лечебной работе Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

Дорофеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; заведующий Центра кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии и кардиореабилитации Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центр Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru

Харитонов Мария Владимировна, к.м.н., заведующий лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

Вклад авторов

А.О. Лобэ, Д.Н. Иванченко — обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ данных, написание текста рукописи.

Д.Н. Иванченко, Л.П. Сизякина, М.В. Харитонов, Н.П. Дорофеева, С.В. Шлык — разработка дизайна исследования.

Information about the authors

Aleksandra O. Lobe, postgraduate student Department of Therapy Rostov State Medical University; cardiologist & functional diagnostics Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru

Daria N. Ivanchenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor Department of Therapy Rostov State Medical University; Deputy chief physician for medical work Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

Natalia P. Dorofeeva, Dr. Sci. (Med.), professor Department of Therapy Rostov State Medical University; Head of the center for cardiology, endovascular surgery and cardiac rehabilitation Rostov clinical hospital Southern district medical center of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Lyudmila P. Siziakina, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), professor. Head of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

Authors contribution

A.O. Lobe, D.N. Ivanchenko — review of publications on the topic of the article, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript.

D.N. Ivanchenko, L.P. Siziakina, M.V. Kharitonova, N.P. Dorofeeva, S.V. Shlyk — research design development.

Получено / Received: 25.04.2020

Принято к печати / Accepted: 30.04.2020