

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН

На правах рукописи

Веселовская Надежда Григорьевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

Чумакова Г. А.
доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АО	абдоминальное ожирение
АпоА 1	аполипопротеин А 1
АпоВ	аполипопротеин В
АТР III	Adult Treatment Panel III
БАВ	биологически активные вещества
ББК	блокаторы кальциевых каналов
БЖТ	белая жировая ткань
ВЖТ	висцеральная жировая ткань
ВНОК	всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВЭМ	велозргометрия
ГБ	гипертоническая болезнь
ГМК	гладко-мышечные клетки сосуда
ГМС	голометаллический стент
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДД	диастолическая дисфункция левого желудочка
ДЛП	дислиппротеинемия
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКА _G	индекс распространенности коронарного атеросклероза Gensini
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность

ЖТ	жировая ткань
КАГ	коронароангиография
КА	коронарная артерия (ии)
КДО	конечно-диастолический объем
КИМ	комплекс интима-медиа
ККА	кальциноз коронарных артерий
КТ	компьютерная томография
КСО	конечно-систолический объем
ЛП	левое предсердие
ЛПа	липопротеин «а»
ЛЖ	левый желудочек
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная компьютерная томография
МС	метаболический синдром
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НОМА-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
ОБ	окружность бедер
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
ПЖ	правый желудочек
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
САД	систолическое артериальное давление
СД 2 типа	сахарный диабет 2 типа
СЖК	свободные жирные кислоты
СРБ	С- реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания

ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	триглицериды
тЭЖТ	толщина эпикардальной жировой ткани
ТТГ	тест толерантности к глюкозе
ФВ	фракция выброса
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ФР	фактор риска
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭЖТ	эпикардальная жировая ткань
ЭО	эпикардальное ожирение
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиография

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Заболеваемость и смертность от ССЗ занимает первое место во многих странах мира, в том числе и в России, несмотря на развитие и внедрение высоких технологий в их лечении. Так, ежегодно в мире от ССЗ умирает около 17 млн. человек [312]. В России, по данным Госкомстата, в 2011 г от ССЗ погибло 1 232 182 человека, причем лидирующие позиции занимает ИБС (49,3 %) [10]. Поэтому профилактика ФР ССЗ является приоритетным направлением современной кардиологии. Доказано, что ожирение является одним из основных модифицируемых ФР ИБС [26, 245, 254, 270].

1.1.1 Эпидемиология ожирения

В последние годы большое внимание во всем мире уделяется проблеме ожирения. Ожирение признано неинфекционной эпидемией современности из-за широкой распространенности среди населения [5, 64, 288].

Мировым лидером по распространенности ожирения является США. У 66 % американцев старше 20 лет индекс массы тела (ИМТ) превышает 25 кг/м², из них 31,4 % страдают ожирением. С 60-х годов 20 века в США число больных с ожирением увеличилось в 2,5 раза с 13 % до 30 %, в 6 раз увеличился процент лиц с морбидным ожирением [312]. Так известно, что в США около 4 % мужчин и 7 % женщин имеют ИМТ > 40 кг/м² [96]. В Канаде от 15 % до 33 % взрослого населения имеют ожирение. Был проведен анализ, который показал, что к 2050 г. распространенность СД 2 в этих странах достигнет 48 млн человек и составит 12 % всего населения. Основной причиной этого станет увеличение распространенности ожирения [219].

В Европе первенство по количеству пациентов с ожирением

принадлежит Великобритании, около 24 % британцев имеют ИМТ ≥ 30 кг/м² [168, 315]. Большой процент лиц с избыточной массой тела отмечается в Греции (54 %), Германии (59,7 %), Португалии (51,5 %), Испании (49 %), Венгрии 52,7 % [168, 315].

Крупномасштабных исследований по распространенности ожирения в российской популяции не проводилось. По данным НИИ питания РАМН, избыточный вес имеется у 60 % женщин и 50 % мужчин старше 30 лет, а 22 % россиян страдают ожирением [29]. По данным исследования MONICA, 66,3 % жителей Новосибирска имеют повышенную массу [25]. Среди «пришлых» жителей Якутии 48 % женщин и 27 % мужчин имели ожирение [17]. По данным целевой диспансеризации населения Москвы, повышенный ИМТ являлся самым распространенным ФР среди трудоспособного населения: данный ФР встречался у 31,9 % пришедших на диспансеризацию, и каждый второй с факторами риска ССЗ имел ИМТ > 25 кг/м² [8]. Учитывая эти данные, Россия приближается к странам-лидерам по количеству населения с диагнозом «ожирение» [13, 32].

В последнее время увеличение числа лиц с ожирением отмечается и в других регионах, таких как Средняя Азия, Индия и даже Африка [64].

Особую тревогу вызывает высокая распространенность ожирения среди детей и подростков, что представляет собой угрозу здоровью и благосостоянию будущих поколений. Так, по данным Национального института здоровья и питания в США (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 17,6 % подростков имеют ожирение, а 34,1 % – повышенный вес [228]. При проведении анализа в Европе было выявлено, что 23,5 % подростков-жителей Средиземноморья имели ожирение или повышенный вес. В странах Европы 25,5 % подростков имели ожирение. В Юго-Восточной Азии 10,6 % детей и подростков страдали ожирением [181]. Так, в Австралии по данным 2007-2008 гг. – 62 % взрослых (15 млн) и 23 % детей (5 млн) имели повышенный вес или ожирение [51]. За последние 50 лет отмечается тенденция к увеличению числа детей с ожирением. Так, при

анализе распространенности ожирения среди детей в 30 развитых странах мира (n = 458, 547) было выявлено, что в период с 1950 по 2003 г. процент жировой прослойки (измеряемой толщиной жировой складки) увеличивается каждые 10 лет на 0,9 % [231].

Проведенные исследования указывают на то, что если текущая тенденция сохранится, то ожирение наравне с курением станет главным модифицируемым фактором риска смерти. Существует выражение, что наступает «тяжёлое» сердечно-сосудистое будущее [189].

1.1.2 Методы оценки ожирения в клинической практике

Точная диагностика наличия ожирения как на скрининговых профилактических осмотрах условно здорового населения, так и у пациентов с ССЗ для решения вопроса о коррекции данного ФР является актуальной задачей современной медицины.

В настоящее время для оценки общего ожирения в клинической практике используется *определение ИМТ* путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (м²) (ВОЗ). Но оценка ожирения по ИМТ имеет свои ограничения, т.к. можно получить как завышенные значения (у молодых пациентов с развитой мышечной системой, у пациентов с отеками), так и ложно заниженные значения (снижение массы нежировых тканей у пожилых людей, скопление жировой ткани только в абдоминальной области) [59]. Кроме того, в ряде проведенных исследований у пациентов с ССЗ ИМТ не был связан с увеличением риска ССО («парадокс ожирения»), что противоречит другим исследованиям, доказывающим связь ожирения с риском развития и прогрессирования ССЗ [96].

В ряде научных работ доказано, что именно центральное (абдоминальное), а не общее ожирение, в виде увеличенного ИМТ, связано с повышенным риском развития ИБС и ее осложнений [225]. При АО увеличивается количество висцерального жира брыжейки, межпетельного

пространства, большого и малого сальников. В отличие от бурой подкожной жировой ткани (ЖТ), висцеральный жир представляет собой белую ЖТ, которая является гормонально-активной, продуцирующей большое количество БАВ – адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных протеинов, активно участвующих в метаболических нарушениях, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза. Интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую плотность β_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [62]. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина [104]. Висцеральная жировая ткань хорошо кровоснабжается и иннервируется, поэтому БАВ, продуцируемые адипоцитами висцерального жира, легко проникают в кровоток [158].

Визуализирующие методики оценки висцерального ожирения

Золотым стандартом оценки количества подкожного и интраабдоминального жира является компьютерная томография (КТ) [272]. КТ оценивает изображение в поперечном сечении, которое в последующем дает представление об общем количестве висцерального жира. Как правило, используется единичный срез в межпозвоночной зоне L4 – L5 [272, 273]. Место оценки объема интраабдоминальной жировой ткани влияет на связь этого показателя с кардиометаболическим риском [183].

В настоящее время прямые визуализирующие методики применяются только в научных целях. КТ не может широко применяться в клинической практике из-за дороговизны, трудоемкости, необходимости специально обученного персонала и сложного оборудования.

Окружность талии

В настоящее время в эпидемиологических исследованиях, научных работах и практическом здравоохранении для оценки абдоминального ожирения (АО) используют косвенные методики. Окружность талии (ОТ)

часто используют как маркер висцерального жира, так как ОТ коррелирует с показателем объема висцерального жира, диагностированного с помощью КТ [246]. В Великобритании в 90 – х годах проведено несколько исследований, показавших, что увеличение ОТ от 90 до 100 см сопровождается различными метаболическими изменениями, в том числе нарушением углеводного, липидного обмена и повышением артериального давления (АД) [121, 191, 192]. На основании этих исследований в 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было предложено использовать ОТ в качестве критерия АО. Превышение ОТ у мужчин свыше 102 см, у женщин свыше 88 см расценивается как АО. Учитывая данные о связи АО с риском развития сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа, в 2005 году Международная Федерация Диабета (IDF) предложила ужесточить критерии АО: у мужчин до 94 см, у женщин до 80 см. Такие же критерии ОТ для оценки АО были приняты Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в 2007 г. Для определения точного места, на уровне которого должна измеряться ОТ, в различных клинических исследованиях были предложены различные анатомические ориентиры [174]. Стандартизованного подхода к измерению ОТ до настоящего времени не существует. Тем не менее, уровень измерения ОТ существенно влияет на его абсолютные значения. В исследованиях, показавших связь между значениями ОТ и прогнозом, в качестве анатомического ориентира наиболее часто применялась середина расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром [222]. Величина ОТ значимо зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания и конституциональных особенностей. Важной проблемой данной методики является то, что ОТ отражает не только количество висцерального жира, но и толщину инертной подкожной ЖТ поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства, что приводит к гипердиагностике висцерального ожирения и МС в клинической практике.

Индекс «окружность талии/окружность бедер»

Окружность бедер (ОБ) измеряется на уровне лобкового симфиза

большого вертела. Индекс ОТ/ОБ показывает относительное преобладание АО. Индекс у мужчин более 0,90 и у женщин более 0,85 указывает на преобладание АО в организме [222]. Результаты метарегрессионного анализа 15 проспективных исследований показали, что каждый лишний сантиметр талии увеличивает риск ССЗ на 2 %, а при повышении соотношения ОТ/ОБ на 0,01 риск ССЗ возрастает на 5 % [179]. Но применение данной методики не может быть использовано для диагностики висцерального ожирения, т.к. её суть в определении только относительного преобладания АО. Кроме того, измерение ОБ, также как ОТ, является нестандартизованным. Так в одном из исследований увеличение объема висцеральной жировой ткани не было связано с показателем ОБ и добавление ОТ/ОБ к ОТ не повышало точности оценки висцерального ожирения [233].

1.1.3 Абдоминальное ожирение как основной критерий диагностики метаболического синдрома

Взаимосвязь метаболических нарушений и ожирения предопределило появление понятия МС и его диагностических критериев, привязанных к абдоминальному ожирению. Большой интерес к МС связан с его высокой распространенностью и высоким риском развития ССЗ и СД 2 типа. Понятие МС включает в себя ожирение, ИР, дислиппротеинемию (ДЛП), АГ, гипергликемию, микроальбуминурию, гиперурикемию. По мнению многих авторов, при этом синдроме отмечается эндотелиальная дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), поражение почек, нарушение реологических свойств крови [178]. Таким образом, это диктует необходимость более тщательного подхода к диагностике МС для выделения группы пациентов действительно высокого риска ССО [7].

В общей популяции распространенность МС колеблется от 14 до 40 %. [45, 206]. Анализ крупного исследования показал, что МС встречается у 47 млн. американцев, что составляет 23,7 % всей популяции [45]. В России в 2008

г. начато первое многоцентровое национальное исследование НИКА (Национальное Исследование риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме). Это исследование позволит получить сведения о распространенности компонентов МС в России, выявить особенности эпидемиологии МС в различных регионах РФ, определить прогностическое значение различных комбинаций и пороговых значений факторов риска, входящих в состав МС, и определить наиболее информативные критерии МС для российской популяции. К настоящему времени существуют немногочисленные исследования на небольшой выборке пациентов, позволяющих оценить эпидемиологию МС в России. Так в исследовании, проведенном в городе Чебоксары, было выявлено, что в возрастном диапазоне 30 – 39 лет МС встречается у 14 %, в 40 – 49 лет у 3,6 %, в 50 – 59 лет у 9 %, 60 – 69 лет у 7 % обследуемых [200]. В исследовании MONICA три и более компонента МС встречались у 10,7 % населения [25]. У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) признаки МС были выявлены у 65,6 % больных с нормальным ИМТ, у 85,7 % больных с избыточным ИМТ и у 96,3 % больных с ожирением [14]. На Украине, где демографическая ситуация сопоставима с ситуацией в нашей стране, МС имеют 76,6 % населения среди лиц с различными вариантами нарушений углеводного обмена [28].

Проведено множество исследований, доказывающих связь МС с повышенным сердечно-сосудистым риском [61, 136, 173, 206, 285]. При проведении мета-анализа 11 проспективных Европейских исследований, включающих 6156 мужчин и 5356 женщин без диабета в возрасте с 30 до 89 лет, было выявлено, что МС встречается у 15 % европейцев и риск развития смерти от всех причин и ССС на протяжении 8,8 лет наблюдения был выше у лиц с МС, чем без него [136]. По данным мета-анализа 37 проспективных исследований, МС связан с риском ССС и смерти. Риск развития ССЗ при МС был в 2 раза выше, чем без него [109]. Механизмы МС, включая ИР, гиперинсулинемию и хроническое воспаление, запускают и поддерживают на высоком уровне атерогенез, эндотелиальную дисфункцию, провоцируют

нестабильность коронарной бляшки и процессы тромбообразования [22].

Несмотря на распространенность МС среди населения и связь с коронарным риском, в последние годы появились публикации с критическим отношением к МС. Возможно, это связано с отсутствием в течение многих лет общепринятого определения синдрома. Кроме того, в одном из исследований анализ распространенности МС в разных регионах показал, что не всегда учитываются национальные особенности применения тех или иных критериев МС, а также влияние демографических показателей (возраст, пол, этническая принадлежность) на распространенность синдрома [41].

Сомнения и вопросы связаны с местом МС в клинической практике, правомочностью существования МС как клинического диагноза. Кроме того, остается открытым вопрос о прогностическом значении МС в отношении ИБС и ССО. В настоящее время отсутствует чёткая обоснованность выбранных пороговых значений основных и дополнительных сердечно-сосудистых ФР, включенных в понятие МС.

Основным компонентом МС является АО [24, 118]. Но остается дискуссионным вопрос о патогенезе МС и роли АО как пускового механизма ИР. Во всех предложенных классификациях степень АО определяется по ОТ, которая является лишь косвенной методикой оценки висцерального ожирения, т.к. отражает степень накопления жировых отложений в абдоминальной области в целом. При использовании ОТ, возможно, происходит гипердиагностика МС у пациентов с отсутствием истинного висцерального ожирения. При принятых в настоящее время критериях диагностики МС недооценивается роль гормональной активности висцеральной жировой ткани, которая возможно является ключевым звеном, связывающим МС и атеросклероз.

Таким образом, эпидемия ожирения во всем мире, проблемы «размытости» диагностических критериев МС, а также отсутствие простого и в то же время точного способа диагностики висцерального ожирения в обычной врачебной практике создают актуальность научных исследований по

изучению механизмов, связывающих ожирение и ССО, а также анализ клинического и прогностического значения висцерального ожирения.

1.2 Висцеральная жировая ткань как нейроэндокринный орган

1.2.1 Парадокс ожирения

Не смотря на то, что ожирение является ФР ССЗ, в последние годы опубликованы результаты исследований, в которых не было доказано связи ожирения с риском ССО. Так, в исследовании пациентов с морбидным ожирением ($n = 74$), у 30 из них были клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). И вероятность развития ХСН увеличивалась пропорционально с увеличением длительности наличия ожирения у пациентов. Через 20 и 25 лет наличия морбидного ожирения вероятность развития ХСН составила 66 % и 93 % соответственно [46]. С другой стороны, в исследовании 1203 пациентов с ХСН 4 ф. кл. было выявлено, что чем выше ИМТ, тем выше процент выживаемости, а многофакторный анализ показал обратную связь между ИМТ и смертностью [132]. Некоторые исследователи описывают данное явление как «парадокс ожирения», другие - как «обратная эпидемиология» («reverse epidemiology»).

Помимо «парадокса ожирения» у пациентов с ХСН данный парадокс был описан также у пациентов с ИБС. В исследовании UA/NSIEMI (unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction), включившем 1676 пациентов с нестабильной стенокардией, подвергшихся инвазивному коронарному вмешательству, было выявлено, что смертность у пациентов с нормальным ИМТ составила 10 %, а у пациентов с повышенным весом – 8 %, у пациентов с ожирением 1 степени – 4 %, а у пациентов с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ – 0 % в течение 1 года наблюдения [67]. Анализ регистра пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда, включивший 2108 пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и 1526 пациентов после аорто-коронарного

шунтирования (АКШ), показал, что увеличение ИМТ на 1 единицу в группе ЧКВ было связано с уменьшением сердечно-сосудистого риска на 6 % в период госпитализации пациента. Но в группе больных, перенесших АКШ, ИМТ не был связан с лучшим прогнозом в период госпитализации. Напротив, у пациентов, перенесших АКШ, ИМТ был независимым предиктором худшего долгосрочного прогноза [119].

Анализ регистра New York State Angioplasty Registry, включающий 95 435 пациентов после ЧКВ, выявил более низкий процент *major adverse cardiac events (MACE)* в течение 1 года наблюдения у пациентов с ИМТ 30 – 34,9 кг/м² и ИМТ 35 – 39,9 кг/м², чем у пациентов с нормальным весом. С другой стороны, в этом исследовании в экстремальных группах с ИМТ < 18,5 кг/м² и ИМТ > 40 кг/м² были самые высокие показатели смертности от ССО [209].

Обзор 40 исследований, включивший 250 тысяч пациентов с ИБС в течение 3,8 лет наблюдения показал, что у пациентов с ожирением и повышенным весом более низкий риск общей сердечно-сосудистой смертности, чем у пациентов с низким и нормальным весом. В то же время у пациентов с ИМТ > 35 кг/м² был отмечен самый высокий риск смерти от ССО (ОР 1,88 (ДИ1,05 – 3,34) [254].

В 2012 г. в поисковой системе PubMed идентифицировано более 200 публикаций, в названии которых звучала фраза «парадокс ожирения» [187]. Несмотря на это, механизмы описанного парадокса до конца не изучены. Некоторые авторы считают, что сам факт ожирения не является ФР, а значение имеет отсутствие физической активности у части пациентов с повышенным весом [205]. Другие авторы считают, что в проведенных исследованиях не учитывался статус курения и наличие ХОБЛ у худых пациентов, которые могли бы быть мощными факторами неблагоприятного прогноза [284]. Кроме того, сам факт снижения веса абсолютно при любых заболеваниях организма изначально является мощным фактором неблагоприятного прогноза. Возможно, одним из защитных свойств организма от

эндотоксинов/провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН на фоне ожирения являются высокие запасы метаболических и энергетических резервов жировой ткани. Также в жировой ткани имеются плотно расположенные рецепторы к цитокинам, которые отчасти нейтрализуют интерлейкины и фактор некроза опухоли (ФНО), значительно повышенные при ХСН [284].

Кроме того, существует ещё одна интересная теория, объясняющая «парадокс ожирения», которая заключается в том, что во всех проведенных исследованиях для диагностики ожирения использовался только ИМТ, который не является точной методикой для диагностики висцерального ожирения, а данных по другим маркерам ожирения и их связи с прогнозом у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистой патологией до настоящего времени нет [284]. Возможно, полученные результаты связаны с тем, что у многих пациентов, включенных в данное исследование, преобладало не висцеральное, а инертное подкожное ожирение.

Традиционно принято считать, что увеличение риска ССЗ у пациентов с ожирением связано только с ассоциированным наличием АГ, дислипидемией и ИР. Но в последнее время все больше научных работ подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию ССЗ у пациентов с ожирением, является специфическая гормональная активность висцеральной жировой ткани, адипоциты которой в норме располагаются не только в абдоминальной области, но и вокруг сердца, почек, печени, адвентиции сосудов организма [31, 175, 256, 267, 299]. Более десятилетия назад было открыто, что основу висцеральной жировой ткани составляет белая жировая ткань (БЖТ), которая является не столько инертным местом хранения жировых отложений в организме в локальных жировых депо, сколько паракринным органом, продуцирующим десятки, а может сотни БАВ, участвующих в регуляции чувства голода и насыщения, воспаления и ангиогенеза, стимулирующих прогрессирование атеросклероза и поддерживающих протромботическое состояние [158]. Увеличение массы жировой ткани ведет к дисрегуляции

секреции и изменению уровней циркулирующих адипоцитокинов, что может вносить вклад в патогенез осложнений ожирения. Исходя из этого, возможно, адипоцитокины могут быть высокочувствительными биомаркерами для оценки ассоциированной с ожирением патологии [15].

1.2.2 Локальные жировые депо

У людей прогрессирование ожирения приводит к отложению жира не только в типичных местах – подкожно-жировая клетчатка и брюшная полость (абдоминальное жировое депо), но и вокруг таких органов как сердце (эпикардальное жировое депо), кровеносные сосуды (периваскулярное жировое депо), почки (паранефральное жировое депо) [213]. Локальные жировые депо вызывают не только механическое воздействие и давление на рядом расположенные органы, вызывая их дисфункцию, но и влияют на системные реакции организма через адипокины и цитокины.

Абдоминальное жировое депо составляет висцеральная жировая ткань, расположенная вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках и в ретроперитонеальном пространстве. К настоящему времени проведено много исследований, демонстрирующих связь абдоминальной жировой ткани с метаболическими нарушениями и кардиоваскулярным риском [88, 94]. Повышение количества абдоминального жира ассоциировано с развитием дислипидемии, инсулинорезистентности (ИР), СД 2 типа и АГ. По данным клинических исследований, было выявлено, что для больных АО характерно раннее развитие атеросклероза сонных артерий [4]. Кроме того, доказана связь АО с ИБС [33].

Мышечное жировое депо. Эктопическое расположение липидов в мышечной ткани было открыто ещё в 1967 г. [87]. Позже было выявлено, что повышенное содержание триглицеридов (ТГ) ассоциируется с ИР и риском развития СД 2 типа [237]. Кроме того, было выявлено, что липиды у пациентов с ожирением расположены не только в межмышечном пространстве, но и

внутриклеточно. Группа исследователей показала, что ТГ у пациентов с ожирением и СД 2 типа локализуются в миоцитах [113]. Адипоциты мышечной ткани стимулируют увеличение образования цитокинов, которые способствует развитию ИР мышечных волокон [113].

Почечное жировое депо. В исследованиях на животных было доказано, что жировые отложения в почечной ткани прямо или косвенно изменяют функцию почек [213]. При прогрессировании ожирения БЖТ начинает накапливаться в почечной пазухе [95]. Это приводит к механическому сдавлению почечных вен и лимфатических сосудов, повышению внутривисцерального давления и увеличению реабсорбции натрия, что является одним из механизмов развития АГ у тучных пациентов [120]. Кроме того, отложение БЖТ в почках приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что оказывает прямое влияние на развитие ИР и СД 2 типа.

Периваскулярное жировое депо. Периваскулярная жировая ткань является одним из факторов риска ССЗ у пациентов с ожирением. БЖТ располагается практически вокруг всех сосудов в организме, особенно много адипоцитов было обнаружено вокруг коронарных сосудов и аорты, где расстояние от адвентиции до жировых клеток менее 0,1 мм. [194]. Раньше считали, что жировая ткань выполняет только опорную роль для кровеносных сосудов. Однако *in-vivo* было показано, что периваскулярная жировая ткань аорты и мезентериальных сосудов обладает секреторной активностью в отличие от подкожно-жировой клетчатки [297].

В одном из исследований выявлено, что в периваскулярной жировой ткани содержится множество цитокинов и хемокинов [126]. У мышей, получающих в пищу большое количество жиров, объем периваскулярной жировой ткани вокруг аорты и подвздошных артерий в 10 раз выше, чем у мышей без ожирения [126]. Конечно, периваскулярная БЖТ оказывает и прямое механическое воздействие на сосудистую стенку. В одном из исследований у молодых здоровых людей с ожирением было выявлено

увеличение жесткости сосудистой стенки, которая коррелировала с количеством периваскулярного жира [314]. Кроме того, скопление жировых отложений вокруг адвентиции сосудов вызывает оксидативный стресс с изменением сосудистого тонуса и развитием системной вазоконстрикции [110].

1.2.3 Роль адипокинов и цитокинов висцеральной жировой ткани в сердечно-сосудистой патологии

Изучено, что жировая ткань является активным эндокринным органом, обладающим ауто-, пара- и эндокринной функциями [26]. Исследования последних лет позволили обнаружить компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы локально в жировой ткани, в поджелудочной железе [39].

Одним из важных протеинов, продуцируемых висцеральной жировой тканью, является *адипонектин* (или адипоQ), который циркулирует в плазме крови в концентрации 5 – 30 мкг/мл и составляет 0,01 % от всех протеинов плазмы [243, 256]. Адипонектин играет роль в повышении чувствительности тканей к инсулину, а снижение его концентрации наблюдается у пациентов с ожирением и СД 2 типа [267]. Кроме того, адипонектин оказывает антипролиферативный эффект, ингибируя пролиферацию ГМК, одного из основных механизмов прогрессирования атеросклероза [190]. Адипонектин также блокирует выработку металлопротеиназ, которые участвуют в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и в неоангиогенезе [203]. Рецепторы к адипонектину располагаются также на мембране тромбоцитов. Выявлено, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов значительно подавляется при введении адипонектина в сосудистое русло. Доказано, что адипонектин блокирует синтез sCD40L тромбоцитами, тем самым уменьшая их агрегацию [252, 220]. Адипонектин обратно пропорционально коррелирует с P-селектином, sCD40L и адреналином, непосредственно участвующих в тромбообразовании [252],

оказывая антитромботический эффект. Высокомолекулярные формы адипонектина подавляют апоптоз эндотелиоцитов [159]. Таким образом, гиперадипонектинемия оказывает протективный эффект на сосудистый эндотелий. Было изучено, что низкий уровень адипонектина является предиктором ССЗ [243]. Так, концентрация адипонектина ниже 4 мкг/мл увеличивала риск развития ИБС в 2 раза [256] и ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом у пациентов с диагностированной ИБС [267]. Анализ 13 проспективных исследований, включивший 14 598 человек, показал, что высокие показатели адипонектина были связаны с низким риском развития СД 2 типа [190] и снижением у них сердечно-сосудистого риска [203]. Было показано, что уровень адипонектина обратно пропорционально связан с ИМТ, возрастом и частотой приёма алкоголя [203]. Имеются данные о том, что адипонектин может ингибировать экспрессию молекул адгезии, препятствовать миграции моноцитов на поверхность эндотелия. Выявлено, что адипонектин блокирует скопление ХС ЛПНП в стенке сосуда, препятствует их окислению и блокирует трансформацию макрофагов в пенистые клетки [269]. Кроме того, адипонектин замедляет пролиферацию ГМК неоинтимы [182]. Противовоспалительный эффект адипонектина является важной составляющей его антиатерогенного действия [160, 236].

Лептин является одним из хорошо изученных адипокинов, участвующих в регуляции аппетита. Лептин также продуцируется висцеральной жировой тканью и оказывает влияние на процессы метаболизма и воспаления в сосудистой стенке. Лептин контролирует чувство насыщения пищей и энергетический баланс через гипоталамо-гипофизарную систему, принимая участие в метаболизме глюкозы. Лептин принимает участие в стимуляции сосудистого воспаления, оксидативного стресса, гипертрофии и пролиферации ГМК, что является важными компонентами в патогенезе АГ и ИБС [37, 176, 274]. В ряде исследований доказано, что лептин стимулирует секрецию ФНО- α , интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и других цитокинов [262], увеличивает синтез и накопление свободных радикалов, а также миграцию и

адгезию моноцитов в сосудистую стенку [318]. Кроме того, лептин стимулирует выработку трансформирующего фактора роста (TGF- β) эндотелиальными клетками, стимулирующего выработку ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), тем самым потенцируя атеротромбоз [303]. Лептин усиливает продукцию P-селектина тромбоцитами человека, тем самым активируя их агрегацию *in vitro* [300]. При гиперлептинемии выявлена активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ожирением [79]. У 44 женщин с ожирением лептин плазмы положительно коррелировал с количеством 11-дегидротромбоксана – В2 в моче, кроме того, уменьшение уровня лептина в плазме, достигаемое с помощью диеты, приводило к подавлению агрегации тромбоцитов [84]. В различных исследованиях была выявлена положительная корреляция лептина с концентрацией PAI-I (plasminogen activator inhibitor-1) [292], с уровнем фибриногена, фактора Виллебранда [75]. Таким образом, лептин активирует агрегацию тромбоцитов, участвует в системе коагуляция-фибринолиз, повышает риск тромбобразования и развития ССО у пациентов с ожирением. Так, лептин в одном из исследований показал взаимосвязь с такими маркерами атеросклероза, как утолщение КИМ в сонных артериях и степенью ККА [58]. Лептин стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки [57, 72], блокирует действие NO-синтазы, вызывает эндотелиальную дисфункцию и способствует прогрессированию атеросклероза [122]. Было выявлено, что резистин оказывает провоспалительное действие на клетки эндотелия и вызывает их пролиферацию [68].

Ранее была также показана связь гиперлептинемии с риском рестеноза после стентирования КА [240]. Кроме того, было выявлено, что полиморфизм генов лептина (LEP 2548 G/A и LEP 188 C/A) является генетическим предиктором рестеноза КА [60]. В одном из российских исследований у пациентов с МС была выявлена связь лептина с риском рестеноза [9]. Учитывая роль лептина как одного из маркеров хронического воспаления, в

частности, индуцирующего выработку супероксида, непосредственно участвующего в процессе атерогенеза, можно предположить, что избыточная концентрация лептина вносит определенный вклад в формирование рестеноза внутри стента.

Кроме того, в ряде работ было показано, что гиперлептинемия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [76, 177]. В настоящее время научные исследования направлены на поиск механизмов, препятствующих взаимодействию лептина с его рецептором на тромбоците [177]. С повышенным риском ССЗ ассоциируется высокий уровень лептина в крови [249]. Так, гиперлептинемия была выявлена у мужчин с острым инфарктом миокарда [279] и являлась независимым предиктором развития острого инфаркта миокарда у женщин с АГ [302]. Кроме того, повышение уровня лептина в плазме было выявлено у пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ [198] и на протяжении 5 лет наблюдения было предиктором развития ССЗ. В одном из исследований лептин являлся предиктором развития ОИМ вне зависимости от ИМТ [302].

Резистин – это также один из известных адипокинов висцеральной жировой ткани, связанный с ИР и СД 2 типа [282]. In vitro было изучено, что резистин участвует в активации синтеза эндотелина-1 клетками эндотелия [298]. Кроме того, было выявлено, что резистин стимулирует пролиферацию ГМК сосудов, участвуя тем самым в их ремоделировании [68]. Резистин принимает участие в прогрессировании атеросклероза, являясь провоспалительным маркером, вызывает экспрессию и адгезию молекул на клетки эндотелия [277]. Концентрация резистина, продуцируемого висцеральной жировой тканью, у пациентов с СД 2 типа повышена и коррелирует с ИМТ [53]. Так, в одном из исследований у пациентов с ИБС были более высокие показатели резистина, чем у пациентов без ИБС, а уровень резистина коррелировал со степенью тяжести поражения коронарного русла [230]. Также было доказано, что резистин ассоциируется с количеством коронарного кальция, выявлено при КТ [251]. В ряде проведенных

исследований была показана связь резистина с уровнем СРБ [229, 230, 251]. В одном из них, включившем 26490 пациентов, уровень резистина был связан с риском возникновения ОИМ и инсульта [307]. Анализ литературных данных по изучению роли резистина в возникновении ССО показал противоречивые сведения. Так, уровень резистина у пациентов с СД 2 типа с рестенозом КА был выше, чем у пациентов без рестеноза [232]. В другом исследовании не было выявлено связи между ССС после реваскуляризации миокарда и уровнем резистина [130]. Но в этом исследовании реваскуляризация осуществлялась как с помощью ЧКВ, так и с АКШ. В одном из исследований не было выявлено различий между препроцедуральным уровнем резистина в группе с рестенозом ($4,5 \pm 2,6$ нг/мл) и группе без рестеноза ($4,5 \pm 2,5$ нг/мл) [212]. Но в то же время в этом исследовании резистин независимо от возраста и уровня СРБ был предиктором неблагоприятных ССС в течение трех лет наблюдения [212]. Поэтому, возможно, резистин играет важную роль в процессе прогрессирования коронарного атеросклероза и менее важную роль в процессе воспаления, лежащего в основе рестеноза.

Известно, что в патогенезе атеросклероза значимую роль играет хроническое воспаление сосудистой стенки. При ожирении возникают условия для прогрессирования атеросклероза. Так, адипоциты синтезируют адипокины и пептиды, приводя к цитокин-индуцированному воспалению сосудистой стенки, запуская процесс атерогенеза [86]. Липиды, свободные жирные кислоты (СЖК) и БАВ висцеральной жировой ткани активизируют моноциты и стимулируют секрецию воспалительных цитокинов. При возникновении ожирения увеличивается число адипоцитов висцеральной жировой ткани. Жировая ткань подвергается молекулярным и клеточным изменениям, которые приводят к нарушению метаболических процессов. Во-первых, в жировой ткани накапливаются макрофаги, запускаящие местное воспаление. Макрофаги, накапливаясь в жировой ткани, исполняют роль «мусорщиков», поглощая адипоциты, подвергшиеся апоптозу [308]. Макрофаги, накапливаясь в жировой ткани, продуцируют цитокины. Эти цитокины достигают печени,

где стимулируют синтез белков острой фазы воспаления [286].

Цитокины являются биологически активными веществами и в очень низких концентрациях играют важную роль в регуляции воспаления, иммунитета, в росте и созревании клеток, в тромбообразовании. Висцеральная жировая ткань вырабатывает также большое количество цитокинов, таких как интерлейкин – 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, трансформирующий фактор роста (TGF- β), ФНО- α и другие [158, 265].

Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов является **ФНО- α и ИЛ-6**. ФНО- α – плеiotропный провоспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами, Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками и ГМК сосудов, в том числе и адипоцитами висцеральной жировой ткани [107]. Доказано, что висцеральная жировая ткань – важный источник ФНО- α , т.к. в жировых депо выявлены высокие концентрации ФНО- α . Но большая часть ФНО- α , сосредоточенная в жировых депо, продуцируется макрофагами, расположенными в жировой ткани, а меньшая часть – непосредственно зрелыми адипоцитами [123, 310]. ФНО- α стимулирует воспаление в сосудистой стенке, активируя ядерный фактор – NF- κ B, регулирующий экспрессию молекул адгезии и синтез – MCP-1 (monocyte chemotactic protein) [188]. Известно, что ФНО- α продуцируется как эпикардиальной, так и периваскулярной жировой тканью [322]. Доказано, что ФНО – α блокирует рецептор GLUT4 в клетках, тем самым потенцирует развитие ИР. Кроме того, ФНО- α секретируемый периваскулярной жировой тканью, ингибируя фермент NO-синтетазу, снижает концентрацию оксида азота в сосудистой стенке и способствует прогрессированию атеросклероза [266]. Несколько исследований показали увеличение концентрации ФНО- α у пациентов с ожирением и СД 2 типа [134, 135, 224]. В одном из исследований полиморфизм гена ФНО- α был связан с увеличением риска ИБС [73]. В одном из клинических исследований по изучению причин рестеноза в стенке после интервенционного лечения пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST было установлено, что наиболее сильным предиктором рестеноза стента является высокий уровень экспрессии

ФНО- α на первые сутки до проведения реваскуляризации. В меньшей степени на развитие рестеноза стента влияет длительность курения и наличие протяженного поражения симптомсвязанной артерии, минимальное влияние на развитие рестеноза стента имеет исходный высокий уровень ИЛ-6 [6].

ИЛ-6 – многофункциональный цитокин, продуцируемый многими клетками в организме, включая адипоциты висцеральной жировой ткани, синтезирующих до 35 % циркулирующего в плазме ИЛ-6 [42, 169]. ИЛ-6 вместе с ФНО- α и ИЛ-1 является цитокинами, провоцирующими выработку белков острой фазы воспаления в печени и поступление их в общей кровоток. Ожирение ассоциируется с увеличением уровня ИЛ-6 в организме, тогда как снижение веса, приводит к уменьшению его концентрации [255]. ИЛ-6 регулирует баланс между провоспалительными цитокинами и их антагонистами, он также стимулирует пролиферацию ГМК сосудов. Продукция ИЛ-6 в локальных жировых депо связана с развитием ИР в окружающих тканях [301]. Было изучено, что ИЛ – 6 совместно с другими цитокинами является медиатором атеротромбоза, посредством стимуляции синтеза металлопротеиназ, окисления липидов [268]. Увеличение уровня ИЛ-6 связано с МС, ИБС, СД 2 типа [169, 268]. Доказано, что ИЛ-6 совместно с сосудистыми факторами роста стимулирует миграцию и пролиферацию ГМК [304, 305], играющих важную роль в формировании рестеноза КА. В ряде исследований повышение концентрации ИЛ-6 было связано с рестенозом [155, 283]. В одном из исследований у пациентов с МС ИЛ-6 был предиктором наличия эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости артериальной стенки [309]. В другом исследовании провоспалительные цитокины были связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза и развитием ССО [325].

Таким образом, адипокины висцеральной жировой ткани не только абдоминального депо, как это традиционно принято считать, но и эктопических локальных жировых депо, циркулируя в сосудистом русле, принимают участие в процессе атерогенеза. Кроме того, адипоциты локальных

жировых депо оказывают паракринное влияние на рядом расположенные сосуды. Возможно, «парадокс ожирения» связан с недооценкой роли висцеральной жировой ткани в риске ССЗ. В настоящее время клиническое значение и необходимость определения гормональной активности висцеральной жировой ткани в оценке прогноза и сердечно-сосудистого риска практически не изучены.

1.3 Эпикардиальные жировые депо

При ожирении гипертрофия и гиперплазия адипоцитов происходит в локальных жировых депо, в том числе, в эпикардиальном.

1.3.1 Анатомия и патофизиология эпикардиального жирового депо

Сердце окружает жировая ткань, которая имеет три локализации: эпикардиальную, перикардиальную и межклеточную. ЭЖТ располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда и занимает $\frac{3}{4}$ поверхности сердца [257]. В норме ЭЖТ преимущественно сосредоточена в атриовентрикулярной и межжелудочковой борозде, вдоль крупных ветвей КА, вокруг предсердий, за свободной стенкой правого желудочка (ПЖ) и верхушкой левого желудочка (ЛЖ) [313]. При прогрессировании ожирения эпикардиальный жир заполняет свободную стенку желудочков, покрывая всю поверхность миокарда. Адипоциты ЭЖТ проникают в миокард, располагаясь вдоль адвентиции КА. Доказано, что соединительно-тканые перегородки не отделяют жировую ткань от миокарда. ЭЖТ кровоснабжается ветвями КА и имеет общую систему микроциркуляции с миокардом, поэтому локально может оказывать влияние как на КА, так и миокард [56, 153]. Первые данные о морфологии эпикардиального жирового депо, изученного в патологоанатомическом исследовании (n = 200), опубликованы в 1989 г [264]. В этом исследовании было выявлено, что самые низкие показатели тЭЖТ были

получены в задне-базальной (диафрагмальной) области, в большинстве случаев тЭЖТ здесь составляла 0 мм. Самые высокие значения тЭЖТ были определены за ПЖ, средние показатели в этой области составили 2,19 мм. Кроме того, в этом исследовании значения тЭЖТ не были связаны с возрастом, не зависели от причины смерти и гипертрофии стенки ЛЖ [264].

Позднее было изучено, что ЭЖТ локализуется между миокардом и висцеральным листком перикарда [151]. Перикардиальный жир расположен на париетальном листке перикарда с внешней стороны, и между перикардиальным и внутригрудным жиром существует фасциальная граница [152, 197].

Эпикардиальный и перикардиальный жир имеют разное эмбриологическое происхождение. Так, ЭЖТ, как и висцеральная жировая ткань другой локализации (абдоминальная, мышечная, почечная, периваскулярная), сформировались из мезодермы [214]. Перикардиальный жир сформировался из грудной мезенхимальной ткани, которая внутриутробно разделилась на перикард и переднюю грудную стенку. Также различается и кровоснабжение перикардиального и эпикардиального жира. ЭЖТ кровоснабжается ветвями КА, тогда как перикардиальная жировая ткань – ветвями внутренней грудной артерии [214]. При физиологических условиях перикардиальная жировая ткань покрывает 80 % поверхности сердца и составляет от 20 % до 50 % его массы. Эпикардиальный жир в норме весит в среднем 50 г и составляет только около 20 % массы сердца [78]. В результате различного анатомического расположения, различия эмбриогенеза и разных источников кровоснабжения эпикардиальный и перикардиальный жир выполняет различную функцию. Если перикардиальный жир выполняет в основном механическую функцию, защищая сердце от внешних воздействий, то эпикардиальный жир, располагаясь в непосредственной близости от миокарда, оказывает местное паракринное и эндокринное влияние через систему БАВ, играя важную роль в развитии ССЗ [146, 204].

Изучено, что адипоциты ЭЖТ имеют меньший размер, но более высокие концентрации СЖК, БАВ и клеток воспаления, чем жировые депо других

локализаций [146]. Количество адипоцитов на грамм ЭЖТ является самым высоким, в сравнении с жировыми депо других локализаций [204]. При физиологических условиях и отсутствии ожирения эпикардиальный жир выполняет защитную функцию, поглощая СЖК из кровеносного русла, оберегая миокард от продуктов закисления. Кроме того, в период интенсивной работы эпикардиальный жир служит источником энергии, направляя СЖК в миокард. Также жир, расположенный вокруг сердца, предохраняет миокард от гипотермии [258]. Кроме того, в норме ЭЖТ выполняет функцию буфера для КА, предохраняя их от деформации, вызванной артериальной пульсовой волной и сердечными сокращениями [163].

Несмотря на ряд защитных функций, которые выполняет эпикардиальный жир, он также продуцирует множество БАВ, которые оказывают непосредственное влияние на коронарный кровоток и миокард. Эпикардиальный жир – это источник провоспалительных и протромботических цитокинов [204]. Так, у 42 пациентов, подвергшихся операции АКШ, была изучена гормональная активность ЭЖТ и было выявлено, что эпикардиальный жир продуцирует провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α , а также хемокин MCP-1 (monocytic chemotactic protein-1), оказывая мощное воздействие на сосудистое русло [204]. Также эпикардиальный жир продуцирует антиатерогенные адипокины – адипонектин и адреномодулин, синтез этих БАВ происходит при местных или системных метаболических изменениях [141, 275]. В норме поддерживается равновесие между синтезом провоспалительных цитокинов и защитных БАВ, но при развитии ожирения этот баланс нарушается.

Таким образом, из-за анатомической близости к сердцу и отсутствию фасциальных границ, эпикардиальный жир оказывает местное воздействие на коронарное русло через паракринные механизмы. В коронарное русло цитокины проникают, во-первых, непосредственно через адвентицию артерий, во-вторых, через *vasa vasorum*, участвуя, таким образом, в процессе атерогенеза [185, 322].

Известно, что активация деятельности адипоцитов и стимуляция выработки БАВ происходит в условиях ишемии миокарда при наличии атеросклеротического поражения коронарного русла, когда адипоциты становятся чувствительными к большому скоплению продуктов окисления. В свою очередь провоспалительные цитокины ЭЖТ запускают механизм сосудистого воспаления, способствуя развитию нестабильности атеросклеротической бляшки и развитию острого коронарного синдрома (ОКС) [204].

1.3.2 Диагностика эпикардального ожирения в клинической практике

Компьютерная и магнитно-резонансная томография. Оценить степень увеличения ЭЖТ можно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и КТ с определением как объема всей ЭЖТ, так и определением тЭЖТ в миллиметрах за стенками сердца [82]. Определение объема ЭЖТ с помощью КТ обычно выполняется по короткой оси сердца. Объем ЭЖТ в этом случае определяется сложением тЭЖТ, измеренной послойно от верхушки сердца до центральных отделов левого предсердия (ЛП) [114]. С помощью МРТ объем ЭЖТ измеряется в двух проекциях: из трансверсальной 4 камерной позиции и из позиции короткой оси сердца. Таким образом, объем ЭЖТ вычисляется сложением тЭЖТ, измеренной по длинной и короткой оси [101].

Определение объема ЭЖТ методами КТ и МРТ является «золотым стандартом» с возможностью прямой визуализации жировой ткани, но применение данных методик возможно только с научной целью и имеет ограничение применения на практике в связи с дороговизной, трудоемкостью, недоступностью широкому кругу медицинских учреждений, необходимостью в специальном оборудовании и обученном персонале, а также невозможностью частого контроля из-за лучевой нагрузки.

Эхокардиография. ЭЖТ может быть визуализирована и измерена также с помощью эхокардиографии (ЭХОКГ), в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка [138]. Измерение ЭЖТ в этой позиции позволяет наиболее точно и стандартизированно, с использованием анатомических ориентиров измерить тЭЖТ за правым желудочком, местом наибольшего его скопления. В одном из исследований было выявлено, что тЭЖТ по ЭХОКГ колеблется от 1,8 мм до 16,5 мм у здоровых пациентов [139].

ЭХОКГ является прямой визуализирующей методикой, определяющей непосредственно линейную толщину ЭЖТ. тЭЖТ, измеренная с помощью ЭХОКГ в миллиметрах, имеет количественную характеристику, поэтому может быть оценена в динамике, например, после терапевтических, хирургических вмешательств и снижения веса. Кроме того, при определении ЭЖТ одновременно можно оценить другие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как гипертрофия ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ.

До настоящего времени нет общепринятых рекомендаций по измерению тЭЖТ в систолу или диастолу. Так, ряд авторов в исследованиях проводят измерение тЭЖТ в диастолу, как и все измерения в ЭХОКГ, включая перикардальную жидкость, которая также, как ЭЖТ, является «плюс» тканью [98, 156, 215, 241]. Другие исследователи проводят измерение тЭЖТ в систолу, т.к. происходит компрессии ЭЖТ в диастолу и занижение значений этого показателя [217, 150, 151, 316].

Недостатком методики ЭХОКГ для оценки ЭЖТ является измерение линейной тЭЖТ только в одном его местоположении и невозможность оценить весь объем ЭЖТ. Но в ряде исследований доказано, что измерение тЭЖТ – это суррогатный маркер общего объема ЭЖТ [98, 138, 139, 238, 171]. Так, в одном из них показана высокая корреляционная связь тЭЖТ, измеренной с помощью ЭХОКГ, с объемом ЭЖТ, оцененным с помощью МРТ, с коэффициентом корреляции $r = 0,910$, $p = 0,001$ [138].

Преимуществом методики ЭХОКГ для оценки эпикардального ожирения является простота, безопасность, доступность широкому кругу медицинских учреждений, возможность применения данной методики на практике, быстрота исполнения и хорошая воспроизводимость, многократная оценка тЭЖТ в динамике, а значит, не только научная, но и практическая значимость полученных результатов [150,152].

Одним из перспективных научных направлений является использование для оценки ЭЖТ трехмерной ЭХОКГ (3D), позволяющей определять объем всей ЭЖТ, сосредоточенной вокруг сердца [116].

1.3.3. Эпикардальное ожирение и метаболические факторы риска

Проведены исследования, в которых была изучена связь ЭЖТ с метаболическими ФР. Так, было выявлено, что тЭЖТ у пациентов с МС значительно больше, чем у пациентов без метаболических нарушений [139]. В другом исследовании показатели тЭЖТ 9,5 мм и 7,5 мм у мужчин и женщин соответственно предсказывали наличие МС у обследуемых пациентов [147]. Толщина ЭЖТ была обратно пропорционально связана с чувствительностью тканей к инсулину и коррелировала с индексами ИР [142] и положительно коррелировала с уровнем АД, глюкозой крови после нагрузки, провоспалительными маркерами [148, 199]. Выявлено, что тЭЖТ была выше у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа, чем у пациентов с отсутствием нарушений углеводного обмена [147]. В другом исследовании степень ЭО показала взаимосвязь с диастолическими цифрами АД, СРБ, фибриногеном, индексом ИР Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (НОМА-IR) и липидами плазмы [52]. При проведении статистического анализа методом логистической регрессии в этом исследовании было выявлено, что тЭЖТ является также независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции [52]. Кроме того, тЭЖТ коррелировала с уровнем проатерогенных и провоспалительных адипокинов, таких как висфатин, PAI-I,

СРБ и обратно пропорционально – с уровнем адипонектина плазмы [139, 199].

1.3.4 Взаимосвязь эпикардального ожирения с сердечно-сосудистым риском в разных этнических группах

В исследовании, проведенном среди детей и подростков разных этнических групп, было выявлено, что объем висцеральной жировой ткани абдоминальной области, диагностированной с помощью КТ, был выше у белых и латиноамериканцев. У азиатов были более высокие показатели объема висцеральной жировой ткани, чем у белых, что указывает на существующие этнические различия в распределении и объеме висцеральной жировой ткани у здоровых людей [281]. Опубликованы результаты крупного мета-анализа, включившего данные 9 исследований ($n = 2027$), в котором было выявлено, что более выраженное ЭО имеет место среди белокожей расы по сравнению с другими этническими группами [242]. Было доказано, что также существуют гендерные различия в распределении жировой ткани. Так, у мужчин скопление жировой ткани при ожирении происходит преимущественно в абдоминальной области, а у женщин – в подкожной ЖТ [69]. Исследования в этой области противоречивы. Так, во Фрамингемском исследовании было выявлено, что объем ЭЖТ выше у мужчин, чем у женщин [102]. В другом патологоанатомическом исследовании получены данные, что тЭЖТ за ПЖ была больше у женщин, чем у мужчин в соотношении 1,65 : 1 [264]. В клиническом исследовании, проведенном в Бразилии, средние показатели тЭЖТ у мужчин с ИБС составили $5,85 \text{ мм} \pm 2,8 \text{ мм}$ и были ниже, чем у женщин $6,25 \text{ мм} \pm 2,8 \text{ мм}$ [217]. В другом исследовании в США, наоборот, показатели тЭЖТ были выше у мужчин $9,5 \text{ мм}$, чем у женщин $7,5 \text{ мм}$ соответственно [147].

В ряде исследований была выявлена связь показателей ЭО со степенью тяжести коронарного атеросклероза. Так, увеличение тЭЖТ было связано со снижением коронарного резерва у женщин [260]. В другом исследовании, проведенном в Корее, у 557 пациентов проводилась оценка ЭЖТ с помощью

ЭХОКГ и диагностической коронароангиографии (КАГ). Было выявлено, что увеличение тЭЖТ более 3 мм являлось независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА более 50 % [44]. В другом исследовании в Средней Азии показано, что тЭЖТ была выше в группе пациентов с МС и ИБС, при наличии ИМТ < 27 кг/ м², поэтому определение ЭЖТ как кардиометаболического ФР может оказаться особенно важной у пациентов с нормальными значениями ИМТ [238]. У пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА, объем ЭЖТ составил 63 ± 31 мл, а у пациентов с наличием коронарного атеросклероза 99 ± 40 мл ($p < 0,001$) [89]. Оптимальной точкой отсечения объема ЭЖТ как предиктора наличия коронарного атеросклероза был показатель 75 мл. При проведении аутопсии пациентов с ИБС было выявлено, что при выраженном скоплении адипоцитов вокруг адвентиции КА, в большинстве случаев выявляются осложненные атеросклеротические бляшки с очагами изъязвления, некроза и тромботическими наложениями [287]. У пациентов с МС и ВИЧ инфекцией тЭЖТ коррелировала с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [144]. У пациентов с АГ выявлена положительная взаимосвязь толщины КИМ и жесткости артериальной стенки с тЭЖТ [221]. В другом исследовании увеличение объема ЭЖТ ≥ 50 см³/м² ассоциировалось со стенозирующим атеросклерозом КА [295]. В исследовании 998 пациентов было выявлено, что увеличение объема ЭЖТ, оцениваемого с помощью КТ, было связано с высоким риском развития ИБС в течение 5 лет наблюдения вне зависимости от пола [90].

Известно, что увеличение тЭЖТ ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ [140]. Масса миокарда ЛЖ коррелировала с тЭЖТ независимо от ИМТ и возраста. Результаты данного исследования подтверждаются результатами патологоанатомического исследования миокарда [78]. В другом исследовании увеличение тЭЖТ ассоциировалось с увеличением размеров ЛП, снижением диастолической функции ЛЖ у пациентов с ожирением [145].

В последнее время для лечения ИБС широко применяются хирургические методы с проведением реваскуляризации миокарда. В связи с высоким распространением ожирения все больше пациентов этой категории подвергаются оперативным вмешательствам. Так, среди 9405 обследованных пациентов с 1986 по 1997 гг., которым была проведена КАГ, количество пациентов с ожирением увеличилось с 20 % до 33 % [97]. Особенности пациентов с ожирением, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, является молодой возраст, сопутствующая патология и поражение ствола левой коронарной артерии [117]. Ожирение является ФР осложнений после ЧКВ в течение 30 дней после вмешательства и ФР смертности на протяжении 10 лет наблюдения [97]. Выявлено, что наиболее неблагоприятный прогноз после ЧКВ наблюдается у пациентов с ожирением и повышением аполипопротеина В (Апо В), ЛПв плазмы, а также с нарушением толерантности к глюкозе [234]. Но сведения о прогностической роли ожирения противоречивы. Так, в нескольких исследованиях описан «парадокс ожирения, когда у пациентов с ИБС на фоне ожирения, подвергшихся реваскуляризации миокарда, прогноз после оперативного вмешательства был лучше, чем у пациентов с нормальным весом [67].

Таким образом, доказано, что адипоциты эпикардального жирового депо оказывают непосредственное воздействие на миокард и коронарное русло через паракринные механизмы. Проведенные ранее исследования доказали связь увеличения ЭЖТ с коронарным атеросклерозом. В то же время не существует единых диагностических критериев ЭО как фактора риска метаболических нарушений и сердечно-сосудистого риска и рекомендаций по использованию данного показателя в клинической практике.

Возможно, разные пороговые значения тЭЖТ как сердечно-сосудистого ФР связаны с этническими различиями регионального распределения жировой ткани. Существующие этнические и гендерные различия показателей тЭЖТ в ранее проведенных исследованиях создают актуальность оценки особенностей ЭО, определение пороговых значений тЭЖТ как ФР в российской популяции,

которые до настоящего времени не изучались. Также отсутствуют данные сравнительной характеристики показателей эпикардального и абдоминального ожирения как маркеров метаболических нарушений и коронарного риска и их роли в диагностике МС как группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Не изучено прогностическое значение эпикардального ожирения у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска после реваскуляризации миокарда и роль оценки тЭЖТ в стратификации риска наряду с другими метаболическими факторами.

Кроме того, в течение последнего года появились научные работы по изучению возможностей коррекции ЭО [218, 259], что открывает перспективы исследований в этой области.

1.4 Стратификация сердечно-сосудистого риска в первичной профилактике ишемической болезни сердца

Учитывая высокую смертность от ССЗ, профилактическое направление является приоритетным в современной кардиологии. Вместе с тем, учитывая высокую стоимость профилактических мероприятий, необходимо обращать внимание, в первую очередь, на группу риска ССЗ [38].

1.4.1 Шкалы для оценки суммарного коронарного риска

В настоящее время для оценки суммарного риска развития ССЗ разработано множество различных моделей, первой из которых была шкала **Framingham** [65, 244, 293], которая на основе анализа шести ФР (пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления (САД), общий холестерин (ОХС), ХС ЛПВП) позволяет прогнозировать смертельные и несмертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет. Авторы шкалы риска Framingham подчеркивали, что результаты оценки риска по ней необходимо

экстраполировать на другие популяции с осторожностью в связи с многообразием региональных, этнических и других особенностей формирования заболевания в разных странах. Данное предостережение было подтверждено результатами дальнейших наблюдений. Так, было показано совпадение прогнозируемого и наблюдаемого риска в когортах американцев негроидной и европеоидной расы, чего нельзя было сказать о когорте американцев японского, испанского происхождения или коренного населения США [81, 248].

В настоящее время имеется достаточное количество публикаций, свидетельствующих о том, что при использовании шкалы Framingham, например, в Европейском регионе, наблюдаемый абсолютный риск часто существенно ниже, чем прогнозируемый с помощью этой шкалы, т.е. происходит завышение реального риска. В одном из исследований у мужчин в течение 10 лет наблюдения, использование шкалы Framingham привело к завышению реального риска смерти на 47 % и суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий на 57 % [127, 201, 207]. У пациентов с наличием атеросклероза сонных артерий в большинстве случаев суммарный коронарный риск по шкале Framingham был низким ($\leq 10\%$) [186]. Для более точной оценки коронарного риска необходимо использование поправочных коэффициентов для ризкометра Framingham согласно региональным особенностям.

В 2003 г. группой экспертов европейского общества кардиологов была представлена шкала **SCORE** (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанная на основе данных европейских исследований, причем были сделаны варианты для стран с низким и высоким уровнем смертности от ССЗ [77]. Разработчики шкалы SCORE указали, что оценка суммарного риска на основе этой шкалы должна быть адаптирована для отдельных европейских популяций в зависимости от национальных условий, ресурсов и приоритетов, т.к. она не учитывает гетерогенность эпидемиологии и смертности от ССЗ. В отличие от шкалы Framingham европейская модель SCORE определяет 10-

летний фатальный риск всех событий, связанных с атеросклерозом (в том числе ОИМ, мозговой инсульт).

Модель SCORE удобна в применении, т.к. определяемые ФР не требуют экономических затрат. Кроме того, эта шкала разработана с учетом данных российской популяции, следовательно, в ней учтены социально-этнические особенности нашей страны. С другой стороны, шкала SCORE имеет ограничения в применении у пациентов с ожирением, т.к. содержит ограниченный набор факторов риска (пол, возраст, курение, ОХС, САД), что в целом не позволяет оценить ФР, связывающие ожирение и ССО для индивидуального прогноза, и затрудняет формирование эффективных профилактических программ с учетом степени висцерального ожирения, нейрогуморальной активности жира и провоспалительной активности.

Значительно более точные данные по определению суммарного риска дает математическая модель **PROCAM** в виде компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator) [50], разработанная на основании результатов проспективного исследования PROCAM (Мюнстер, Германия) (<http://www.chd-taskforce.com>). Эта модель оценивает риск осложнений ИБС (ОИМ, внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде. Для расчета суммарного риска используется значительно больше факторов: 3 немодифицируемых (возраст, ОИМ в анамнезе, наследственная отягощенность) и 6 модифицируемых (статус курения, САД, ОХС, ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), наличие СД). Этой шкалой широко пользуются в научно-исследовательской сфере, в том числе и у пациентов с МС. Главное ограничение для широкого применения данной шкалы – это то, что программа основана на исследовании, проведенном в немецкой популяции. Распространение результатов этого исследования на другие популяции нецелесообразно, т.к. каждая нация имеет свои социально-этнические особенности. Хотя в дальнейшем и были разработаны модифицируемые варианты компьютерной программы PROCAM с учетом всех европейских

популяций, в том числе и России, однако эта модель не нашла широкого применения в повседневной врачебной практике.

Таким образом, шкалы Framingham и PROCAM для оценки риска ССЗ созданы около 30 лет назад. За прошедшие годы были открыты и изучены новые ФР, связанные с ССО. Кроме того, адипокины висцерального жира и их роль в риске ССЗ у пациентов с ожирением была изучена значительно позднее. Несмотря на это, до настоящего времени, помимо выделения пациентов с МС, не существует шкал, учитывающих степень висцерального ожирения и его нейрогуморальной активности.

Используемые в настоящее время шкалы оценивают риск будущих осложнений ИБС и смерти, но не оценивают риск наличия доклинических форм ИБС. Поэтому в настоящее время актуальным является поиск комбинации ФР у пациентов с ожирением, связанных с субклиническим коронарным атеросклерозом, с целью дальнейшей разработки как индивидуальной профилактической программы, так и определения тактики и интенсивности клинического вмешательства.

1.4.2 Эпидемиология субклинического коронарного атеросклероза

Одним из основных направлений в профилактике ИБС является совершенствование технологий для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и с бессимптомными формами коронарного атеросклероза с целью назначения ранних инвазивных диагностических мероприятий, а также проведения агрессивных профилактических методов, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

Результаты проведенных исследований показали, что в разных группах исследования частота встречаемости субклинического атеросклероза составляет 9,4 % – 79 %. В исследовании (n = 498) условно здоровых пациентов только 21 % не имели признаков субклинического атеросклероза при анализе кальциноза коронарных артерий (ККА), кальциноза аорты и

измерении толщины КИМ [162]. В этом исследовании 33 % имели признак атеросклеротического поражения хотя бы одной локализации, 32 % имели признаки атеросклероза двух локализаций и 14 % пациентов признаки атеросклеротического поражения всех трех локализаций (коронарные артерии, аорта и сонные артерии) [162]. При проведении МСКТ КА у асимптомных пациентов моложе 45 лет было выявлено, что субклинический атеросклероз КА был диагностирован у 9,4 % пациентов, а у 0,1 % гемодинамически значимые стенозы КА [157]. В этом исследовании предиктором субклинического коронарного атеросклероза были возраст, мужской пол, АГ и СД 2 типа. В другом исследовании асимптомных пациентов (n = 244), имеющих хотя бы 1 сердечно-сосудистый ФР, средний возраст которых составил $53.8 \pm 7,9$ лет, при проведении МСКТ КА в 50,8 % случаев были выявлены признаки коронарного атеросклероза и в 4,9 % случаев признаки гемодинамически значимых стенозов КА [54].

В одном из исследований у пациентов с СД 2 типа без клиники ИБС (n = 116), средний возраст которых составил 62 ± 7 лет, в 79 % случаев были выявлены признаки атеросклероза КА при проведении МСКТ с контрастированием, из них 17 % имели гемодинамически значимые стенозы КА [74]. В исследовании, проведенном в Португалии (n = 71), средний возраст 59 ± 10 лет также среди пациентов с СД 2, типа не имеющих клиники ИБС, стенозирующий коронарный атеросклероз был выявлен у 26,7 % пациентов, по данным МСКТ КА [276].

У пациентов старше 70 лет в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (n = 1824) субклинический коронарный атеросклероз определялся уже в 91 % случаев [208].

У пациентов с морбидным ожирением (средний возраст $50,4 \text{ лет} \pm 10,0 \text{ лет}$, ИМТ – $43,8 \text{ кг/м}^2 \pm 4,8 \text{ кг/м}^2$) без клиники ИБС в Италии (n = 41) в 61 % случаев были выявлены стенозы хотя бы одной КА [195]. В другом исследовании, проведенном среди латиноамериканцев, 88,7 % участников которого имели ожирение и 53,2 % МС, в 34,8% случаев были

выявлены признаки атеросклероза сонных артерий, по данным дуплексного сканирования [186].

Анализ немногочисленных литературных данных по исследованию взаимосвязи ЭО с субклиническими формами атеросклероза показал противоречивые результаты. Так, в одном из исследований тЭЖТ не была связана с утолщением КИМ и количеством коронарного кальция [223]. В то же время в этом исследовании тЭЖТ ≥ 5 мм ассоциировалась с наличием признаков атеросклероза сонных артерий. В исследовании, проведенном в Англии (n = 333), у пациентов с СД 2 типа без клиники ИБС (медиана возраста 54 года, 62 % женщины) была выявлена связь объема ЭЖТ с индексом ККА и прогрессированием ККА в течение в среднем 2,7 лет \pm 0,3 лет наблюдения [320]. Также было выявлено, что увеличение тЭЖТ более 7 мм у женщин ассоциировалась с субклиническим атеросклерозом КА в европейской популяции [98].

Таким образом, несмотря на то, что выявление субклинического коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением является важным направлением профилактики ССЗ, до настоящего времени не существует шкал оценки риска доклинических форм коронарного атеросклероза у этой категории пациентов. Исследование нейрогуморальной и провоспалительной активности висцеральной жировой ткани доказало связь этих факторов с коронарным атеросклерозом, в то же время адипокины и провоспалительные маркеры не входят ни в одну шкалу, что особенно важно при формировании группы коронарного риска у пациентов с ожирением.

Заключение

Таким образом, человечество вступило в «эру» ожирения. Эта проблема вышла за рамки медицинской сферы и становится одной из основных социально-экономических проблем во всем мире. Поэтому научно-исследовательские работы в этой области имеют не только научно-практическое, но и социальное значение. В то же время существование противоречивых сведений о прогностическом значении ожирения у пациентов

высокого сердечно-сосудистого риска («парадокс ожирения») оставляет открытой проблему ожирения как ФР ССЗ, а также создает актуальность изучения патогенетических механизмов, связывающих ожирение и сердечно-сосудистый риск.

Противоречивы или отсутствуют исследования следующих проблем висцерального ожирения:

1. В клинической практике для оценки висцерального ожирения используют только показатель ОТ, в том числе для диагностики МС. Но, методика измерения ОТ не стандартизована, зависит от индивидуальных конституциональных особенностей, имеет погрешности измерения. Кроме того, ОТ оценивает не только висцеральный жир, сосредоточенный в абдоминальной области, но и подкожную ЖТ области измерения. Поэтому актуален поиск и изучение других, более информативных и доступных широкому кругу медицинских учреждений способов оценки степени висцерального ожирения.

2. ЭЖТ, так же, как и висцеральная жировая ткань других локализаций, обладает гормональной активностью, вырабатывая БАВ в непосредственной близости от миокарда и коронарного русла, но рекомендованных пороговых значений тЭЖТ как диагностического критерия ЭО, так и как ФР метаболических нарушений и ССО в настоящее время нет. Признанных рекомендаций для оценки ЭО в клинической практике до настоящего времени не существует.

3. В ряде исследований показана связь тЭЖТ с метаболическими нарушениями и коронарным риском, но существуют этнические различия в распределении висцерального жира. Поэтому необходимо изучение клинического и прогностического значения показателя тЭЖТ в российской популяции с определением оптимального порогового значения, связанного с сердечно-сосудистым риском.

4. До настоящего времени не проведена сравнительная характеристика тЭЖТ с другими показателями ожирения с определением наиболее значимого

из них маркера сердечно-сосудистого риска с целью оптимизации как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ.

5. Не изучена роль висцерального ожирения и метаболических ФР в развитии осложнений после ЧКВ. Не существует данных о прогностическом значении тЭЖТ и пороговой величине тЭЖТ как ФР рестеноза КА после стентирования. Также не определена совокупность наиболее значимых метаболических и нейрогуморальных ФР, связанных с рестенозом КА у пациентов с ожирением.

6. Субклинический коронарный атеросклероз, по результатам различных исследований, встречается в 9,4 % – 79 % случаев, в том числе у пациентов с ожирением. Но до настоящего времени не существует шкалы стратификации риска коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением. Актуальным является поиск и изучение комбинации ФР, связанных с коронарным атеросклерозом у пациентов с ожирением, с учетом современных данных о роли нейрогуморальной и провоспалительной активности адипоцитов висцерального жира в развитии и прогрессировании ССЗ.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика групп исследования. Дизайн исследования

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Исследование проводилось на базе КГБУЗ Алтайского краевого кардиологического диспансера в период с 2009 по 2012 гг. В исследование было включено 253 пациента мужского пола в возрасте 38 – 70 лет (рис. 2.1), которые составили 2 группы исследования.

В данное исследование не были включены женщины в связи с малым количеством пациенток с показанием к стентированию КА соответствующих критериям включения и исключения на этапе набора пациентов.

Первую группу (**группа А**) длительного наблюдения составили 186 мужчин, средний возраст 58,20 лет \pm 6,82 лет, с хронической ИБС и стабильным течением в последние 3 месяца. Все пациенты имели общее ожирение I-III степени по классификации ВОЗ (1997). Средний ИМТ в группе исследования составил 34,23 кг/м² \pm 3,97 кг/м² (рис. 2.1).

Всем пациентам из основной группы исследования было проведено ЧКВ со стентированием одной КА. Топография стентирования представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Топография стентирования коронарных артерий (n = 186)

КА	n (%)
ОА	50 (27)
ПНА	73 (39)
ПКА	63 (34)

С целью оценки исходов реваскуляризации миокарда наблюдение проводилось на протяжении 6 – 14 месяцев (9,4 мес. \pm 1,2 мес.). Все пациенты

наблюдались в Кабинете восстановительного лечения поликлинического отделения КГБУ АККД. **Анализ конечных точек проводился на основании** клинических и ангиографических результатов в сроке до 14 месяцев после имплантации стента. Клинические результаты оценивались по количеству летальных исходов, повторных ЧКВ или операции коронарного шунтирования, ОИМ и возвратной стенокардии, связанной со стентированным сегментом. Ангиографические результаты определялись при контрольной КАГ.

Таким образом, за сердечно-сосудистые события в исследовании принимались развитие ОКС, повторная реваскуляризация миокарда (АКШ или ангиопластика со стентированием), рестенозы в зоне стентирования или новые стенозы с появлением клиники стенокардии или безболевой ишемии миокарда, а также смерть от сердечно-сосудистых причин. Рестенозом КА считали значимое ($\geq 50\%$) сужение просвета сосуда в месте вмешательства. Диагностика рестенозов и новых стенозов КА проводилась при повторной КАГ у больных с возобновлением болевого синдрома в грудной клетке и/или появлением признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) при проведении теста с физической нагрузкой.

Вторую группу (**группа В**) исследования составили 67 мужчин, в возрасте 40 – 65 лет, средний возраст 50,95 лет \pm 6,54 лет с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза других локализаций. Все пациенты имели общее ожирение I-III степени, ИМТ $35,16 \text{ кг/м}^2 \pm 3,32 \text{ кг/м}^2$ и эпикардальное ожирение, тЭЖТ ≥ 7 мм. Для диагностики наличия субклинического коронарного атеросклероза была проведена КАГ или МСКТ КА с контрастированием (рис. 2.2).

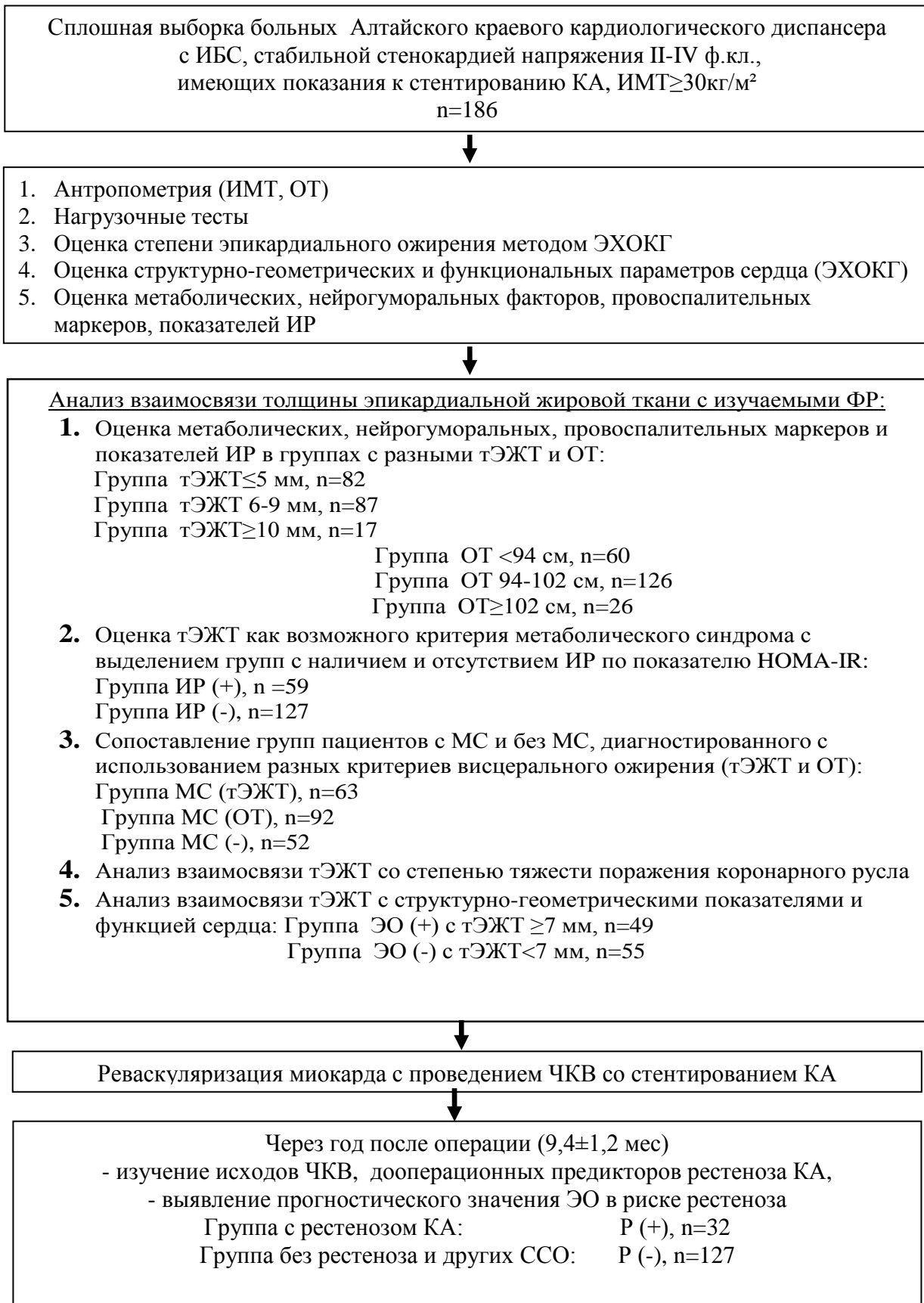


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования. Группа А

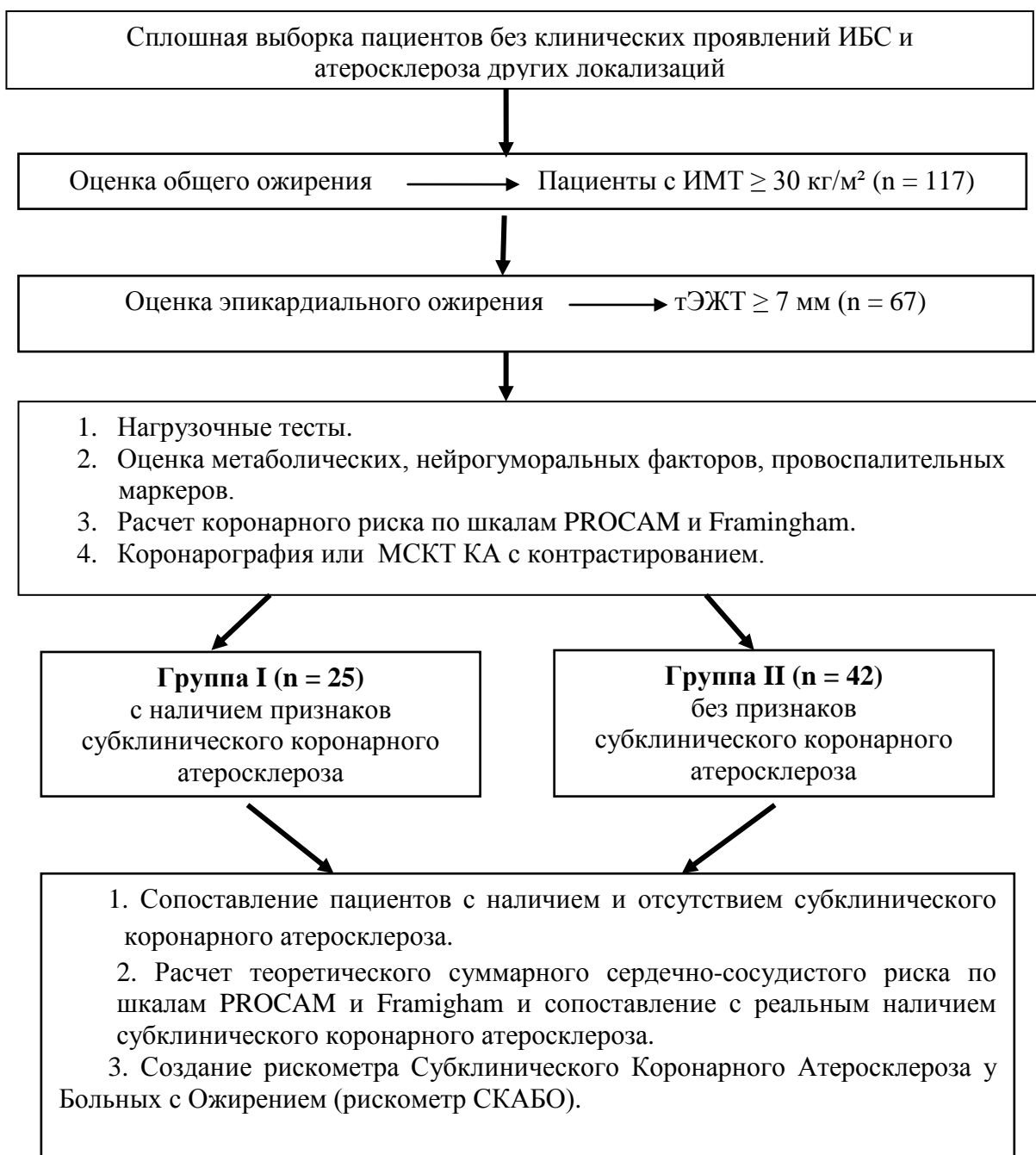


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования. Группа В

Критерии включения в группу А:

- мужчины в возрасте до 70 лет;
- наличие информированного согласия, форма которого одобрена объединенным локальным этическим комитетом МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН;

– стабильная стенокардия напряжения II-IV ф. кл., подтвержденная положительными нагрузочными пробами;

– ожирение I-III степени;

– показания к стентированию одной КА по данным КАГ.

Критерии исключения из группы А:

– женский пол;

– перенесенный ОИМ менее 6 месяцев назад;

– перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) менее 6 месяцев назад;

– наличие ХСН III-IV ф.кл по NYHA;

– наличие фибрилляции предсердий;

– наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на прогноз (ХОБЛ, печеночная, почечная недостаточность, онкопатология);

– наличие патологии опорно-двигательного аппарата, ограничивающей проведение нагрузочных тестов;

– морбидное ожирение ($ИМТ \geq 45$);

– сахарный диабет 2 типа;

– АКШ в анамнезе;

– плохая визуализация миокарда на ЭХОКГ;

– симптоматические АГ;

– тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX;

– показания к стентированию устьевого поражения ПМЖА, протяженного стеноза ≥ 20 мм, хроническая окклюзия.

Критерии включения в группу В:

– мужчины в возрасте 40 – 65 лет;

– наличие информированного согласия, форма которого одобрена объединенным локальным этическим комитетом МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН;

- ожирение I-III степени;
- тЭЖТ ≥ 7 мм.

Критерии исключения из группы В:

- женский пол;
- установленный диагноз ИБС в анамнезе;
- клинические симптомы атеросклероза любой локализации;
- перенесенное ОНМК в анамнезе;
- наличие ХСН III-IV ф.кл. по NYHA;
- положительные нагрузочные тесты;
- симптоматическая АГ;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания);
- наличие патологии опорно-двигательного аппарата, ограничивающей проведение нагрузочных тестов;
- морбидное ожирение (ИМТ ≥ 45);
- сахарный диабет 2 типа;
- плохая визуализация миокарда на ЭХОКГ.

Клиническая характеристика пациентов группы А при включении в исследование представлена в таблице 2.2

Таблица 2.2 – Клиническая характеристика пациентов группы А

Клиническая характеристика пациентов	Группа А (n = 186)
Возраст (лет), M \pm SD	58,20 \pm 6,82
ИМТ (кг/м ²), M \pm SD	34,23 \pm 3,97
ЧСС (уд/мин), M \pm SD	73 \pm 3,6
САД (мм рт. ст), M \pm SD	149,40 \pm 20,56
ДАД (мм рт. ст), M \pm SD	90,43 \pm 11,42
Стенокардия напряжения, n (%)	
2 ф. кл;	76 (41)
3 ф. кл;	92 (49)
4 ф. кл;	18 (10)
ГБ, n (%)	138 (74)

ПИКС в анамнезе, n (%)	82 (44)
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (4)
Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	150 (81)
Табакокурение, n (%)	117 (63)
Наследственность, отягощенная по ССЗ, n (%)	70 (38)
ХСН (ф. кл), M ± SD	1,3 ± 0,5
Ранее проводимое ЧКВ, n (%)	15 (8)

Примечание: ПИКС- постинфарктный кардиосклероз; ГБ- гипертоническая болезнь

Более половины мужчин 59 % (n = 110) имели 3 или 4 ф. кл. стенокардии напряжения. Большинство мужчин (63 %) курили. Отягощенная наследственность по ССЗ была выявлена у 38 % пациентов. Средний функциональный класс ХСН составил 1,3 ± 0,5. В 74 % случаев пациенты с ИБС имели сопутствующую ГБ. Нарушения ритма, зарегистрированные по ЭКГ, в том числе и представленных в амбулаторной карте, были определены у 81 % пациентов. Пациенты с перенесенным ОИМ составили 44 % обследованных, с перенесенным ОНМК – 4 %. Ранее ЧКВ было проведено у 8 % пациентов, включенных в исследование.

Пациентам группы А после проведения стентирования КА была назначена двойная дезагрегантная терапия и препараты для лечения ИБС согласно общепринятым рекомендациям. Характеристика лекарственной терапии представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Характеристика назначенной лекарственной терапии после стентирования КА, n (%)

Препараты	Группа А (n = 186)
Аспирин	186 (100)
Клопидогрель	186 (100)
Статины	169 (91)
ИАПФ	107 (58)
БАБ	154 (83)
БКК	45 (24)
Блокаторы имидазолиновых рецепторов	18 (10)

Примечания: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – бета адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов

Клиническая характеристика пациентов группы В представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Клиническая характеристика пациентов группы В

Клиническая характеристика	Группа В (n = 67)
Возраст (лет), М ± SD	50,95 ± 6,54
ИМТ (кг/м ²), М ± SD	35,16 ± 3,32
ЧСС (уд/мин), М ± SD	67 ± 3,3
САД (мм рт.ст), М ± SD	159,70 ± 18,74
ДАД (мм рт.ст), М ± SD	93,28 ± 10,05
АГ, n (%) из них	48 (72)
I стадия	9 (19)
II стадия	39 (81)
получавших гипотензивную терапию, n (%)	25 (52)
Нарушение ритма сердца, n (%)	21 (31)
Табакокурение, n (%)	46 (69)
Наследственность, n (%)	11 (16)
ХСН (ф. кл), М ± SD	1,4 ± 0,2
Нарушение углеводного обмена, n (%)	13 (19)
Дислипидемия, n (%)	39 (58)

Отягощенная наследственность по ССЗ была оценена только у 58 пациентов (87 %), т.к. 9 пациентов (13 %) не знали семейный анамнез ССЗ. Таким образом, отягощенная наследственность в группе В была выявлена у 11 пациентов (16 %).

2.2 Методы исследования

По итогам обследования на каждого пациента составлялась индивидуальная карта.

Анкетирование: Для выяснения наличия ФР атеросклероза и связанных с ним заболеваний использовалась анкета, включающая, наряду с анкетными данными (возраст, пол, курение, семейный сердечно-сосудистый анамнез,

наличие СД, прием лекарственных препаратов), ряд клинических и лабораторных показателей (уровень АД, ОХС, глюкозы крови в анамнезе). Кроме того, при заполнении анкеты использовались данные индивидуальной амбулаторной медицинской карты пациента и выписные эпикризы из историй болезни.

2.2.1 Клинические методы

Измерение АД проводилось с помощью тонометра Omron MХ по стандартной методике Н.С. Короткова манжетой соответствующего размера после 10 мин отдыха, трижды с интервалом 3 – 5 мин. Оценивались средние показатели АД после трех измерений. Степени и стадии АГ оценивались согласно Российским рекомендациям ВНОК, 2010 [11]. Первую степень артериальной гипертензии определяли как повышение САД в пределах 140 – 159 мм рт. ст. и ДАД 90 – 99 мм рт. ст., вторую – как повышение САД в пределах 160 – 179 мм рт. ст. и ДАД в пределах 100 – 109 мм рт. ст., третью – как повышение САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст.

Антропометрические измерения

Определение индекса массы тела. Степень общего ожирения оценивалась согласно ИМТ, который рассчитывался как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах, возведенных в квадрат) [247]. Оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [311] (табл. 2.5).

Таблица 2.5 – Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

ИМТ (кг/м ²)	Типы массы тела
< 18,5	Дефицит массы тела
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела
25,0 – 29,0	Избыточная масса тела
30,0 – 34,9	Ожирение I степени
35,0 – 39,9	Ожирение II степени

Определение окружности талии. Абдоминальное ожирение оценивалось измерением ОТ в положении стоя по середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Измерение производилось на выдохе, при упоре на обе стопы и руками, свободно висящими вдоль туловища. Использовалась измерительная лента из стекловолокна [94, 174, 222]. У мужчин признаком абдоминального ожирения считалась $OT \geq 94$ см, ВНОК, 2009 [24].

Метаболический синдром оценивался согласно критериям, рекомендованным ВНОК, 2009. Учитывались данные амбулаторной карты с результатами липидного спектра (до начала приема гиполипидемической терапии), углеводных нарушений, анамнеза АГ, а также данные пациентов, впервые обследованных в КГБУЗ АККД с диагнозом ИБС (без гиполипидемической и гипотензивной терапии). С целью диагностики МС учитывались следующие критерии:

- величина окружности талии ≥ 94 см;
- уровень ТГ $\geq 1,7$ мм/л;
- уровень ХС ЛПВП $\leq 1,0$ мм/л
- уровень ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л;
- САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы крови натощак $\geq 6,1$ мм/л;
- нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л;

Наличие у пациента АО и двух любых других перечисленных ФР служило основанием для диагностики МС.

Таким образом, МС был диагностирован у 92 пациентов (49 %) пациентов, у 52 пациентов (28 %) не был выявлен МС. До начала исследования гиполипидемическую терапию получали 60 пациентов (32 %). Из них диагностику МС не удалось провести у 42 пациентов (23 %), принимающих

гиполипидемическую терапию, т.к. у них наблюдались целевые показатели липидов для ИБС, а остальные метаболические ФР не соответствовали критериям МС.

Рискометрия

Для оценки степени сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением без клиники ИБС (**группа В**) в нашем исследовании использовалась шкала **Framingham** [47, 317], включающая такие показатели как пол, возраст, курение, наличие диабета, САД и ДАД, ОХС, ХС ЛПВП. Коронарный риск считали «высоким» при показателе 20 % и выше.

Расчет суммарного коронарного риска проводился также по шкале **PROCAM** в электронном варианте (<http://www.chd-taskforce.com>), которая включала следующие показатели: возраст, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, курение, наличие СД, наследственность, САД. Критерием «высокого» коронарного риска служили показатели 20 % и выше.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Количество образцов крови, взятых от каждого пациента, составило от 1 до 3. Все образцы крови для лабораторных анализов брались у больных утром натощак после 12 часового голодания. Кровь для исследования бралась из кубитальной вены, собиралась в одноразовые пробирки (Sarstedt) с добавлением 1,0 мл цитрата натрия или ЭДТА и центрифугировалась в течение 10 мин при 2000 оборотах. Полученная плазма отделялась от клеточного осадка и незамедлительно замораживалась при температуре – 20 °С. Лабораторный анализ проводился по мере накопления образцов.

Липидный профиль

Оценка уровня ОХС и ТГ проводилась с помощью фотометрического метода с использованием тестовых наборов ThermoFisher SCIENTIFIC с помощью анализатора Konelab.

Определение уровня ХС ЛПВП проводилось с использованием

колориметрического анализа, при котором в присутствии сульфата магния сульфат декстрана селективно образует растворимые в воде комплексы с ЛПНП и ЛПОНП и хиломикронами, которые устойчивы к действию модифицированных ПЭГ ферментов. Концентрация холестерина в содержащих ХС ЛПВП определялась ферментативно с использованием холестериноксидазы, связанной с ПЭГ аминокруппами (примерно 40 %). Исследование проводилось с использованием наборов ThermoFisher SCIENTIFIC с помощью анализатора Konelab.

Проводили расчет ХС ЛПНП по формуле Фрифальда, 1970 г.
 $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,18.$

Глюкоза

Количественное определение уровня глюкозы проводилось с помощью гексокиназного метода. Для этого использовалась негемолизированная сыворотка. **Тест толерантности к глюкозе (ТТГ).** В течение 3 дней до проведения теста пациентам была рекомендована диета с содержанием углеводов 150 – 250 г/сут. Голодание до пробы не менее 10 ч. После определения содержания глюкозы крови натощак проводилась нагрузка 75 г глюкозы, растворенной в 250 – 300 мл воды. Уровень глюкозы повторно определялся через 2 часа. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось при показателях глюкозы капиллярной крови после нагрузки от 7,8 до 11,1 ммоль/л [289].

Оценку уровня **инсулина** в сыворотке проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса **НОМА-IR.**

Вычисление индекса ИР по Homeostasis Model Assessment (НОМО-IR) производился по формуле:

$$[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}] / 22,5$$

При показателе индекса НОМА – $IR > 2,77$ диагностировалась ИР [202].

Аполипопротеин А 1 (Апо А1), аполипопротеин В и липопротеин «а».

Определение уровня Апо А1, Апо В и ЛПа проводилось с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем (ПЭГ), при 340 нм. Для определения уровня Апо А1, Апо В и ЛПа использовались наборы ThermoFisher. Результаты вычислялись автоматически анализатором Konelab с использованием калибровочной кривой.

Адипонектин. Уровень адипонектина определялся с использованием наборов Human Adiponektin ELISA, основанном на конкурентном методе иммуноферментного анализа.

Резистин. С использованием наборов Human Resistin ELISA проводилось количественное определение резистина в сыворотке, с помощью «сэндвич» метода иммуноферментного анализа.

Лептин. Уровень лептина определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием двухшагового «сэндвич» - анализа и наборов Human Leptin ELISA.

ФНО- α и ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тестовых наборов «BenderMedSystems», США.

С-реактивный белок (СРБ) определялся высокочувствительным методом иммунопреципитации с латексным усилением с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия).

2.2.3 Функциональные методы исследования

ЭКГ – применялась для выявления нарушений сердечной деятельности (ишемия миокарда, нарушения ритма, проводимости, ГЛЖ). Электрокардиограф 12-канальный Bioset-600 позволял получать одновременно сведения по 12 отведениям (стандартные – I, II, III, усиленные – aVL, aVR, aVF,

грудные – V1, V2, V3, V4, V5, V6).

Велоэргометрия (ВЭМ). Нагрузочные тесты проводились методом велоэргометрии на аппарате Burdick (Siemens, Германия). Нагрузочные тесты проводились всем пациентам на этапе включения в исследование, а затем с периодичностью 1 раз в 3 месяца после стентирования КА. Положительным результатом теста считался при появлении ишемических изменений на ЭКГ в виде депрессии $ST \geq 1$ мм в двух смежных отведениях и/или появлении типичного ангинозного приступа.

2.2.4 Инструментальные методы исследования

2.2.4.1 Эхокардиография

ЭХОКГ проводилась на ультразвуковой системе Vivid – 5 GE датчиком 3S и аппарате Acuson Sequoia S512 фирмы Siemens (Германия).

Во время ЭХОКГ регистрировалась ЭКГ с помощью автоматической системы Bosotron-2 (фирмы “Bosch+Sohn”, Германия).

ЭХОКГ проводилась по стандартной методике и из стандартных доступов в В – и М – режиме. Исследование включало в себя определение линейных размеров, объемов ЛЖ по Simpson, фракции выброса (ФВ) ЛЖ, типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО и КСО), ФВ ЛЖ определялись с использованием метода Simpson из апикальной позиции на уровне 2 и 4 камер в режиме off-line с использованием опции auto EF автоматического определения КДО, КСО, ФВ ЛЖ [30]. Максимальный объем ЛП вычисляли по Simpson из апикальной позиции на уровне 4 камер. ДД ЛЖ оценивали по трансмитральному кровотоку из апикальной 4-х камерной позиции в режиме импульсного доплера [30, 40]. Определяли максимальную скорость (V_{max}) раннего (E_{mitr}) и позднего (A_{mitr}) наполнения, их отношение (E_{mitr}/A_{mitr}), DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения; Ad – длительность пика А, время

изоволюмического расслабления (IVRT – период между окончанием кровотока в выносящем тракте и началом кровотока в приносящем тракте ЛЖ при одновременной регистрации митрального и аортального потоков), параметры кровотока в легочных венах (Ard – длительность обратной диастолической волны кровотока в лёгочных венах), а также проводилось тканевое доплеровское исследование с оценкой скорости пика Em, отражающей скорость раннего диастолического подъёма основания ЛЖ. ДД ЛЖ 1 типа диагностировалась при показателях $E/Em < 10$ и $E/A < 0,75$; $DT > 200$ мс или $Ard-Ad > 30$ мс, ДД ЛЖ 2 типа при показателях $E/Em > 10$ или $E/A 0,75 - 1,5$ и $DT 150 - 200$ мс, ДД 3 типа при $E/Em > 10$ или $E/A > 1,5$ и $DT < 150$ [30]. У пациентов с сохранённой фракцией ЛЖ при оценке ДД анализировался также объем ЛП.

2.2.4.2 Определение толщины эпикардальной жировой ткани с помощью эхокардиографии

С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ проводилось определение линейной тЭЖТ с помощью ЭХОКГ в В-режиме в стандартной левой парастеральной позиции только по длинной оси левого желудочка [138, 150] (рис. 2.3.).

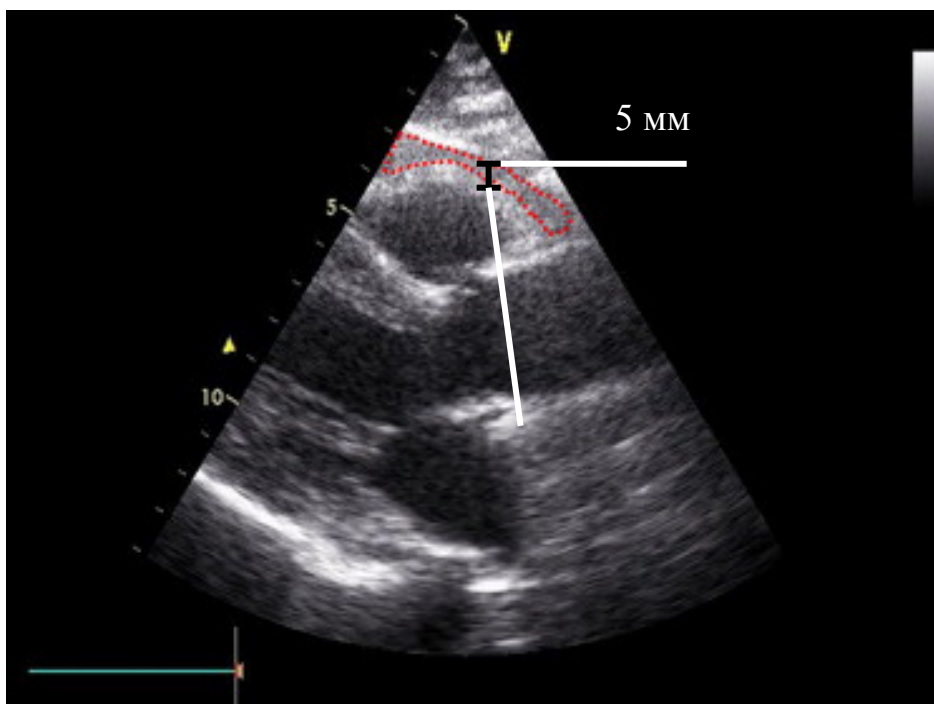


Рисунок 2.3 – Измерение тЭЖТ в стандартной левой парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ в систолу

Измерение тЭЖТ за ПЖ проводилось по двум причинам:

1. В этой локализации скопление ЭЖТ, по данным патологоанатомических исследований, является максимальным [264].

2. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ позволяет провести наиболее точное измерение тЭЖТ за ПЖ с возможностью оптимальной и максимально стандартизированной ориентации курсора в каждом конкретном случае. ЭЖТ определялась как ЭХО – негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, её толщина измерялась перпендикулярно свободной стенке ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксировалось среднее значение с округлением до целых чисел). Колебания тЭЖТ после повторных измерений составили $0,5 \pm 0,2$ мм, что указывает на высокую воспроизводимость используемой методики. В каждом случае измерение проводилось по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир.

2.2.4.3 МСКТ коронарных артерий

Первым этапом исследования проводился кальций-скрининг (определение индекса коронарного кальция). Вторым этапом исследования проводилась визуализация коронарных сосудов на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе Aquilion – 64 «Toshiba» (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA. Проводилось в/в болюсное усиление «Ультравист» 370 100 мл. ЭКГ синхронизированное исследование сердца и КА в нативную фазу для количественной оценки коронарного кальциноза и ЭКГ синхронизированная контрастная ангиография КА. Количественную оценку ККА выполняли с помощью шкалы Агатстона с использованием 3-миллиметровых срезов при пороговой плотности 130 единиц Хаунсфилда (HU) и более, включая участки поражения площадью 1 мм² и более (3 пикселя) [36, 43]. Повышение индекса ККА считали при показателе по Агатстону > 54 ед, учитывая уровни нормального содержания коронарного кальция в возрастной группе 40 – 65 лет [43].

2.2.5 Ангиография

2.2.5.1 Коронароангиография с определением степени тяжести поражения коронарного русла

Пациентам выполнялась селективная КАГ с определением протяженности и диаметра пораженных сосудов в период стационарного лечения на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Исследование начинали с пункции бедренной артерии под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6 – 7 Fr. Для катетеризации левой коронарной артерии ЛКА использовали стандартный катетер Judkins left (JL 4.0), для катетеризации левой и правой артерии (ПКА)

использовали стандартный катетер Judkins right (JR 4.0). На одну съемку вводили от пяти до восьми миллилитров контрастного вещества. С целью визуализации всех сегментов ЛКА проводилось не менее шести проекций, для ПКА – не менее трех.

При проведении КАГ были определены показания к проведению ЧКВ со стентированием. ЧКВ со стентированием симптомсвязанной артерии выполнялась при выявлении гемодинамически значимого стеноза более 65 % по методике прямого стентирования.

Определение тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX. В настоящем исследовании была использована шкала SYNTAX как объективный критерий клинической оценки тяжести поражения коронарного русла (локализация поражения и ряд морфологических показателей стенозов, наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продольное поражение, кальциноз, интракоронарный тромб и другие). Применение данной шкалы позволяет определить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (< 22 баллов), тяжелое (22 – 32 балла) и крайне тяжелое (≥ 32 баллов) [290]. В исследование были включены пациенты только с умеренным поражением коронарного русла.

При анализе всей группы исследования ($n = 186$) средний балл по шкале SYNTAX составил $14,75 \pm 4,63$.

В дополнение к указанной шкале использовался индекс распространенности коронарного атеросклероза по методике, описанной Gensini (ИКА_G) [111], позволяющий косвенно оценить долю эндотелия коронарного дерева, пораженную атеросклерозом. При расчете этого показателя выделялись 8 сегментов КА: (1) основной ствол ЛКА, (2) ПНА, (3) крупная диагональная ветвь ЛКА, (4) 1-ая септальная ветвь ЛКА, (5) ОА, (6) крупная ветвь тупого края или желудочковая ветвь, (7) ПКА, (8) задняя нисходящая ветвь. Определялось, какая часть сегмента (по протяженности) поражена атеросклерозом (независимо от степени стеноза), затем это значение умножалось на коэффициент, присвоенный каждому из сегментов: основной

ствол ЛКА, ПНА-20, крупная диагональная ветвь ЛКА – 20, крупная ветвь тупого края или левожелудочковая ветвь – 10, ПКА – 20, задняя нисходящая ветвь – 10. Индексы распространенности изучаемых сегментов складывались, и, соответственно, общий ИКА_G принимал значение от 0 до 100.

Средний балл ИКА_G в группе исследования составил $28,52 \pm 7,92$.

2.2.5.2 Техника стентирования и этапы последующего наблюдения

Стентирование выполнялось после преддилатации стеноза баллоном. Имплантация стента выполнялась в течение 20 – 40 секунд при номинальном давлении 8 – 11 атмосфер. Соотношение диаметра стента к должному диаметру сосуда 1 : 1 достигалось последующей дилатацией стента под давлением от 12 до 20 атмосфер.

Фармакологическая поддержка стентирования

Аспирин в дозе от 75 мг до 150 мг в сутки назначался всем пациентам с момента поступления в клинику. Клопидогрель больные получали за 3 суток до стентирования в дозе 75 мг или за 6 часов перед процедурой в дозе 300 мг, после имплантации голометаллического стента (ГМС) «SINUS» (Россия) в течение 12 месяцев в суточной дозе 75 мг.

Госпитальный этап у данной группы пациентов включал 5-7 суток до и 3-5 дней после стентирования КА. Амбулаторный этап – в течение 6-14 месяцев ($9,4 \pm 2,1$ мес.) после стентирования КА

Пациенты наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 месяца или в любом сроке при ухудшении состояния.

2.3 Статистические методы анализа результатов

Статистически анализ данных выполнен под руководством к.т.н., доцента Леонова В.П. (Центр «БИОСТАТИСТИКА», e-mail: leo.biostat@gmail.com). Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических

пакетов SAS 9.3, STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

По массиву данных предварительно проводился разведочный анализ, основной целью которого было выявление латентных групп наблюдений, с последующим созданием новых группирующих признаков. С этой целью проводился кластерный анализ с использованием всех количественных признаков. Учитывая разномасштабность шкал анализируемых признаков, все количественные признаки перед проведением кластерного анализа предварительно стандартизовались. В результате этого все признаки в новых шкалах имели нулевое среднее и единичное стандартное отклонение. Для проведения кластерного анализа с этими новыми признаками вначале использовали иерархический алгоритм кластеризации. Процедура иерархического кластерного анализа с построением дендрограмм позволяла визуально определить количество выделяемых кластеров, идентификация которых производилась далее с помощью метода k-средних. В обоих случаях использовали алгоритм Варда и евклидову метрику [34].

Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в т.ч. с критерием Краскела-Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена [3, 34]. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также коэффициента вариации, медианы, определение 25 % и 75 % процентилей. Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение при нормальном

распределении признака, или Med (НКв, ВКв) при ненормальном распределении признака.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия, вычислялись оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера [3, 18, 19].

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов [20, 133]. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнений, имеющих самые высокие значения (более 80 %) этого показателя. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии [20, 85]. Для интерпретации структуры уравнений использовались результаты анализа таблиц сопряжённости и результаты сравнения центральных мер для групп зависимого признака.

Для создания шкалы прогнозирования коронарного атеросклероза в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)), которая реализована в статистической программе SPSS.

Взаимосвязь между количественными признаками проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. При анализе взаимосвязи между двумя подмножествами количественных признаков, отражающими различные аспекты анализируемого массива данных, использовался метод канонических корреляций [3]. В том случае, когда коэффициент канонической корреляции оказывался статистически значимым, массив данных пополнялся двумя каноническими осями первого решения, и в них строились двумерные диаграммы рассеяния анализируемых наблюдений.

Для исследования множественных связей между одним количественным признаком и подмножеством количественных признаков использовался метод множественной линейной регрессии. Оценки уравнений множественной регрессии проводилась с помощью алгоритмов пошагового отбора предикторов.

3 ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

3.1 Сравнительная характеристика метаболического профиля пациентов с ИБС с разными толщиной эпикардиальной жировой ткани и окружностью талии

В настоящее время для оценки висцерального ожирения в клинической практике обычно используется измерение ОТ, которое фактически является косвенным параметром, отражающим совокупность как подкожного, так и висцерального жира в области измерения. При этом доля нейрогуморально активного висцерального жира остается неизвестной. Поэтому актуальным является поиск методов, наиболее точно оценивающих количество именно висцерального жира. Нами проведено сопоставление двух методов оценки висцерального ожирения: тЭЖТ и ОТ.

Для оценки метаболических ФР в зависимости от значений тЭЖТ и ОТ были выделены дополнительно группы пациентов (рис. 3.1).

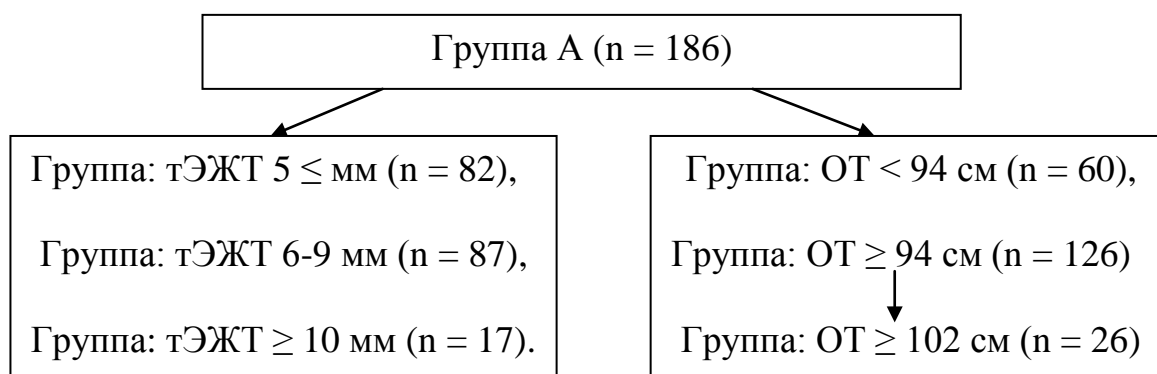


Рисунок 3.1 – Группы больных в зависимости от значений тЭЖТ и ОТ

Адекватность разделения на группы по выбранным пороговым значениям тЭЖТ как группирующего признака была оценена с помощью предварительного разведочного анализа по всему массиву данных. Основной целью разведочного анализа было выявление латентных групп наблюдений с

поиском конкретных значений тЭЖТ, с использованием которых были бы получены группы с максимально значимыми различиями оцениваемых ФР. Таким образом, были выделены группы: тЭЖТ ≤ 5 мм, тЭЖТ 6 – 9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм.

При разделении пациентов на группы в зависимости от показателя ОТ была выбрана величина 94 см, как основной критерий МС ВНОК, 2009 [24] с выделением групп: ОТ ≥ 94 см и ОТ < 94 см. А также дополнительно была сформирована группа с выраженным АО и показателем ОТ ≥ 102 см.

Сравнительная характеристика метаболических ФР в зависимости от значений тЭЖТ представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Анализ метаболических ФР и антропометрических показателей в группах с разной тЭЖТ

ФР	Группы			
	тЭЖТ ≤ 5 мм (n = 82)	тЭЖТ6-9мм (n = 87)	тЭЖТ ≥ 10 мм (n = 17)	p
Возраст (лет), M \pm SD	55,4 \pm 7,0	56,0 \pm 7,3	56,0 \pm 7,1	0,893
ИМТ (кг/м ²), Мед (НКВ; ВКВ)	34 (31; 37)	34 (31; 37)	36 (33; 38)	0,080
ОТ (см), M \pm SD	95,23 \pm 3,69	95,52 \pm 4,79	101,58 \pm 5,85	0,001
САД (мм рт. ст) Мед; НКВ; ВКВ	130 (120; 150)	140 (130; 160)	140 (120; 160)	0,788
ДАД (мм рт. ст) Мед; НКВ; ВКВ	80 (70; 90)	90 (80; 100)	90 (80 100)	0,328
Глюкоза (ммоль/л) M \pm SD	5,34 \pm 1,2	5,48 \pm 1,08	6,1 \pm 1,45	0,054
ХС ЛПВП, ммоль/л M \pm SD	1,07 \pm 0,25	0,98 \pm 0,25	0,93 \pm 0,24	0,038
ХС ЛПНП (ммоль/л) Мед (НКВ; ВКВ)	3,0 (2,0; 3,9)	3,6 (2,3; 4,2)	3,7 (2,1; 4,3)	0,096
ТГ (ммоль/л) Мед (НКВ; ВКВ)	1,7 (1,4; 2,1)	2,0 (1,6; 2,4)	2,2 (1,8; 2,6)	0,040

Примечание: p – уровень статистической значимости в группах с разной тЭЖТ; жирным шрифтом выделены значимые различия.

Важно отметить, что не было выявлено различий средних показателей ИМТ в группах с разной тЭЖТ ($p = 0,080$). Это связано с тем, что при общем ожирении увеличение массы тела происходит либо за счет атерогенного висцерального жира, количество которого отражает показатель тЭЖТ, либо за счет инертного, гормонально неактивного подкожного жира, либо (чаще) за счет обоих компонентов. Поэтому при разной тЭЖТ ИМТ может значимо не отличаться.

Из таблицы 3.1 видно, что группы с разной тЭЖТ значимо отличались по средним значениям ТГ ($p = 0,040$), ХС ЛПВП ($p = 0,038$) и ОТ ($p = 0,001$).

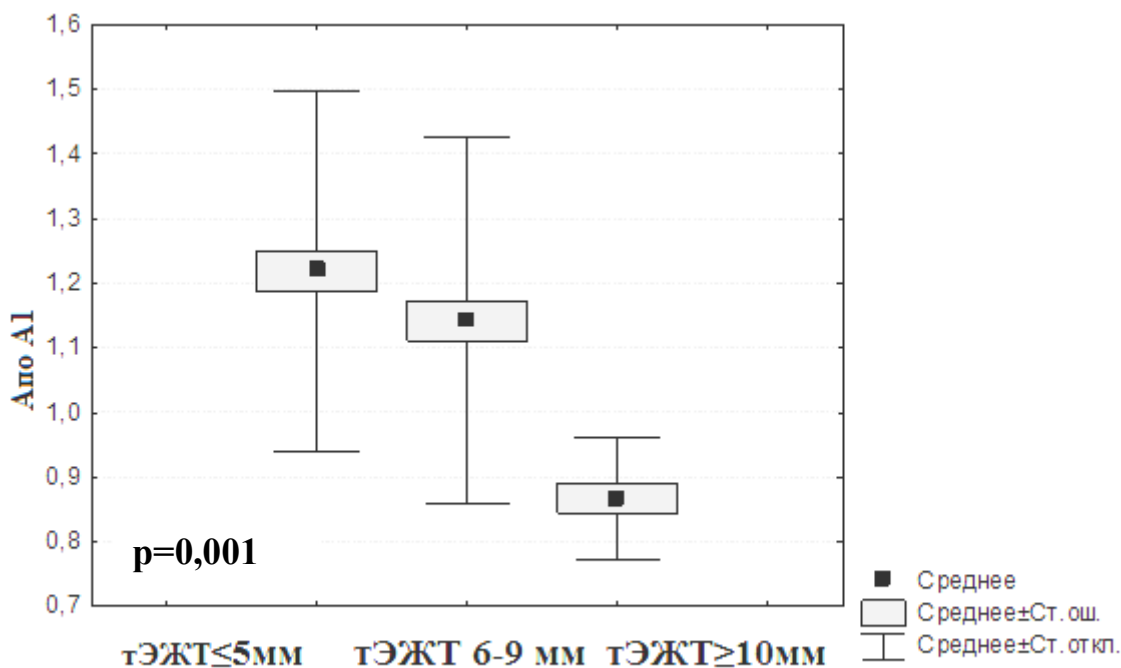
Учитывая, что группу исследования составили пациенты с ИБС, а значит, высокого сердечно-сосудистого риска, 32 % пациентов из них принимали статины. Поэтому был проведен анализ сопоставимости выделенных групп по проводимой гиполипидемической терапии. В группе тЭЖТ ≤ 5 мм аторвастатин в средней дозе 17,8 мг принимали 30 пациентов (36 %), в группе с тЭЖТ 6 – 9 мм аторвастатин в средней дозе 19,6 мг принимали 25 пациентов (29 %), в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм аторвастатин в средней дозе 17,9 мг принимали 5 пациентов (29 %). Таким образом, несмотря на то, что группы не различались по липидснижающей терапии, у пациентов в группе тЭЖТ ≥ 10 мм были выявлены самые высокие показатели ТГ и самые низкие значения ХС ЛПВП. При этом группы не отличались по уровню ХС ЛПНП.

Различий между группами по уровням САД и ДАД не было, что, видимо, связано с приемом гипотензивной терапии 67 % больных ($n = 125$), из которых у 71 % ($n = 89$) были достигнуты целевые цифры АД до включения в исследование. Это затруднило возможность оценки взаимосвязи степени ЭО и АГ. В связи с этим был проведен анализ таблицы сопряженности качественного показателя «3 группы по тЭЖТ» с качественным показателем «Наличие АГ». При анализе таблиц сопряженности было выявлено, что между группами с разной тЭЖТ и наличием АГ присутствует связь: критерий Хи – квадрат составил 27,583, коэффициент V – Крамера 0,340, достигнутый уровень значимости $p = 0,001$. Таким образом, результаты анализа показали, что

существует связь между показателем тЭЖТ – как критерием степени выраженности висцерального ожирения и наличием АГ.

Не было выявлено различий средних показателей глюкозы крови натощак ($p = 0,054$), но в группе пациентов с тЭЖТ ≥ 10 мм средние показатели глюкозы были выше референсных значений.

Были изучены дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, у пациентов с разными показателями тЭЖТ, такие как Апо А1 и Апо В, играющие важную роль в атерогенезе. Средние показатели Апо А1 в группе тЭЖТ ≤ 5 мм составили $1,21$ г/л $\pm 0,27$ г/л, в группе с тЭЖТ 6 – 9 мм – $1,14$ г/л $\pm 0,29$ г/л, в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм $0,86$ г/л $\pm 0,09$ г/л, выявленные различия были статистически значимы ($p = 0,001$) (рис. 3.2).



Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами

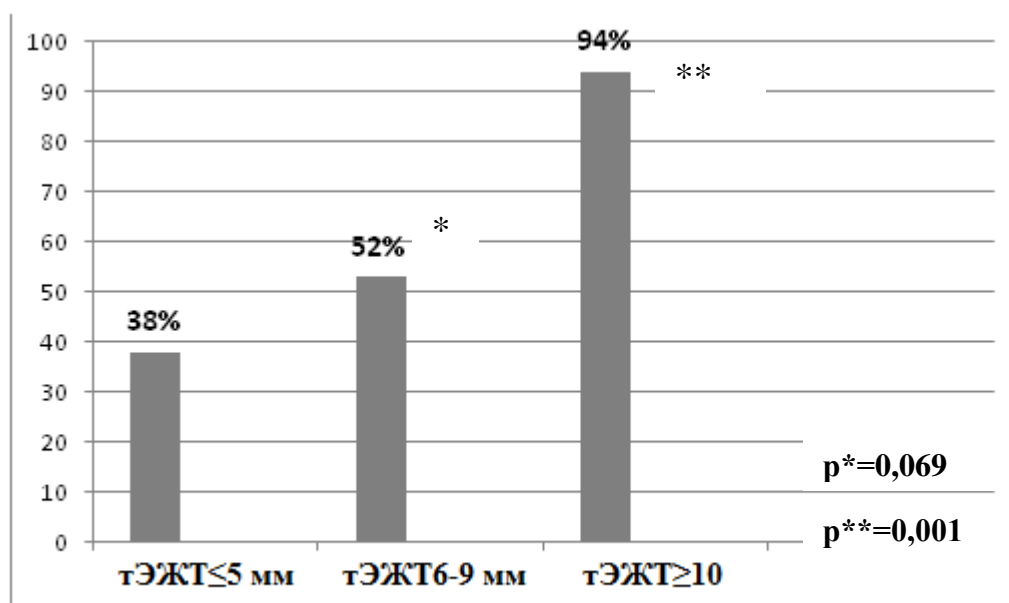
Рисунок 3.2 – Средние показатели Апо А1 в группах с разной тЭЖТ

В группе с тЭЖТ ≥ 10 мм были самые высокие показатели Апо В, которые составили $1,34$ г/мл $\pm 0,33$ г/мл, в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм показатели Апо В были ниже и составили $1,16$ г/л $\pm 0,28$ г/л, различия между двумя крайними группами были значимые ($p = 0,031$). Средние показатели Апо В в

группе с тЭЖТ 6 – 9 мм составили $1,13 \text{ г/л} \pm 0,32 \text{ г/л}$ и были также ниже, чем в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм ($p = 0,024$).

В настоящее время нет общепринятых критериев МС, так как не до конца изучена роль висцерального ожирения как основного источника нейрогуморальных факторов – участников патогенеза развития ИР и метаболических нарушений. Поэтому нами был проведен анализ количества пациентов с МС в группах с разными показателями висцерального ожирения – тЖТ и ОТ.

Было выявлено, что в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм МС встречался у 38 % ($n = 31$) пациентов, в группе с тЭЖТ 6 – 9 мм – пациентов с МС было на 14 % больше ($n = 45$), в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм 94 % пациентов имели МС ($n = 16$) (рис. 3.3).



Примечания: p^* – значимость различия между группой с тЭЖТ ≤ 5 мм и группой с тЭЖТ 6 – 9 мм; p^{**} – значимость различия между группами с тЭЖТ 6 – 9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм

Рисунок 3.3 – Количество пациентов (%) с МС в группах с разной тЭЖТ

При анализе средних показателей тЭЖТ в группах пациентов с наличием и отсутствием МС было выявлено, что в группе пациентов с МС средний показатель тЭЖТ составил 7,0 (5,0; 8,0) мм и был статистически значимо выше

($p = 0,001$), чем в группе пациентов без МС, где он составил 5,0 (4,0; 7,0) мм.

Из группы с МС была выделена подгруппа пациентов, имеющих все основные метаболические ФР ($n = 19$), т.е. нарушение углеводного, липидного обмена и наличие АГ. Средний показатель тЭЖТ в этой группе составил 9,0 (7,0; 10,0) мм, что было выше, чем в группе пациентов с МС в целом 7,0 (5,0; 8,0) мм ($p = 0,001$). Также было выявлено, что 84 % пациентов ($n = 16$) в группе пациентов с максимальным числом метаболических ФР имели показатель тЭЖТ более 7 мм.

В настоящее время для оценки висцерального ожирения в клинической практике обычно используют показатель ОТ. Кроме того, ОТ – единственный основной критерий МС. В различных классификациях в качестве критерия МС предлагались разные степени АО и, соответственно, ОТ. Поэтому нами был проведен анализ основных и дополнительных метаболических ФР в группах с разными значениями ОТ (табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Анализ метаболических ФР и антропометрических показателей в группах с разной ОТ

ФР	Группы		
	ОТ < 94 (n = 60)	ОТ ≥ 94 (n = 126)	p
Возраст (лет), М ± SD	56,6 ± 6,5	55,2 ± 7,4	0,205
ИМТ (кг/м²), Мед; НКв, ВКв	32 (31; 34)	35 (32; 38)	< 0,001
тЭЖТ (см), М ± SD	5,91 ± 2,13	6,39 ± 2,62	0,175
сАД (мм рт. ст) Мед; НКв, ВКв	145 (130; 150)	146 (130; 160)	0,645
дАД(мм рт. ст) Мед; НКв, ВКв	85 (80; 90)	80 (75; 90)	0,234

Продолжение таблицы 3.2

ФР	Группы		
	ОТ < 94 (n = 60)	ОТ ≥ 94 (n = 126)	p
Глюкоза (ммоль/л) Мед; НКв, ВКв	5,6 (4,8; 6,1)	5,4 (4,7; 6,0)	0,532

ХС ЛПВП, ммоль/л Мед; НКВ, ВКВ	1,3 (0,8; 1,1)	0,95 (0,89; 1,1)	0,464
ХС ЛПНП (ммоль/л) Мед (НКВ; ВКВ)	3,6 (2,0; 4,2)	3,2 (2,0; 4,0)	0,990
ТГ (ммоль/л) Мед (НКВ; ВКВ)	2,0 (1,4; 2,4)	1,9 (1,7; 2,2)	0,188
Апо А1, г/л М ± SD	1,18 ± 0,32	1,16 ± 0,31	0,668
Апо В, г/л М ± SD	1,16 ± 0,27	1,17 ± 0,32	0,764

Примечания: p - уровень статистической значимости в группах с разной ОТ; жирным шрифтом выделены значимые различия.

Было выявлено, что пациенты с АО при использовании в качестве диагностического критерия ОТ имели одинаковые средние показатели всех основных метаболических ФР, в том числе аполипопротеинов, что и пациенты без АО. Группы были сопоставимы по принимаемой гиполипидемической терапии (58 % пациентов принимали статины в группе с ОТ < 94 см и 61 % в группе с ОТ ≥ 94 см). Были выявлены только значимые различия ИМТ между двумя группами ($p < 0,001$), что является закономерным результатом, т.к. доказано, что увеличение ОТ сопровождается накоплением не только висцерального, но и подкожного жира и напрямую связано с увеличением веса.

Был проведён анализ таблицы сопряжённости качественного показателя «наличие АО» и качественного показателя «наличие АГ». Нами была выявлена связь между АО и АГ. Критерий Хи-квадрат составил 7,950, коэффициент V-Крамера 0,188, достигнутый уровень значимости 0,018. При сравнении аналогичной таблицы сопряжённости с группами по тЭЖТ было выявлено, что интенсивность связи АО с АГ слабее, чем тЭЖТ с АГ. Учитывая полученные данные об отсутствии значимых различий метаболических показателей в группе с АО и без АО, был проведён дополнительный анализ основных метаболических ФР в группе пациентов с выраженным АО. Для этого была выделена группа пациентов только с ОТ ≥ 102 см ($n = 26$) и проведена сравнительная характеристика с группой без АО (ОТ < 94 см) (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Анализ метаболических ФР и антропометрических показателей

в группах с разной ОТ

ФР	Группы		
	ОТ < 94 см (n = 60)	ОТ ≥ 102 см (n = 26)	p
ОТ (см) М ± SD	90,95 ± 1,55	104,11 ± 2,62	< 0,001
Возраст (лет), М ± SD	56,6 ± 6,5	55,2 ± 8,7	0,413
ИМТ (кг/м²), Мед; НКВ, ВКВ	32 (31; 34)	35,5 (33; 38)	0,001
тЭЖТ (см), М ± SD	5,9 ± 2,1	8,4 ± 3,2	0,001
сАД (мм рт. ст) Мед; НКВ, ВКВ	145 (130; 150)	150 (130; 160)	0,0567
дАД(мм рт. ст) Мед; НКВ, ВКВ	85 (80; 90)	90 (80; 100)	0,645
Глюкоза (ммоль/л) Мед; НКВ, ВКВ	5,6 (4,8; 6,1)	5,0 (4,5; 6,0)	0,298
ХС ЛПВП, ммоль/л Мед; НКВ, ВКВ	1,3 (0,8; 1,1)	0,9 (0,89; 0,95)	0,025
ХС ЛПНП (ммоль/л) Мед (НКВ; ВКВ)	3,6 (2,0; 4,2)	3,6 (2,3; 4,1)	0,636
ТГ (ммоль/л) Мед (НКВ; ВКВ)	2,0 (1,4; 2,4)	1,85 (1,7; 2,1)	0,973
Апо А1, г/л М ± SD	1,18 ± 0,32	1,03 ± 0,21	0,037
Апо В, г/л М ± SD	1,16 ± 0,27	1,34 ± 0,36	0,025

Примечание: p – уровень статистической значимости в группах с разной ОТ; жирным шрифтом выделены значимые различия

Было выявлено, что у пациентов с выраженным АО более низкие показатели ХС ЛПВП и Апо А1 и более высокие показатели Апо В, чем у пациентов с ОТ < 94 см. При использовании в качестве диагностического критерия висцерального ожирения ОТ, связь АО с метаболическими ФР начинает прослеживаться только при увеличении ОТ ≥ 102 см.

3.2 Особенности показателей инсулинорезистентности у пациентов ИБС с общим и висцеральным ожирением

Одним из основных клинических проявлений висцерального ожирения

является ИР. В настоящее время для оценки нарушений углеводного обмена в клинической практике используют различные показатели. Это, прежде всего, уровень инсулина и ряд индексов ИР, одним из наиболее распространённых является индекс НОМА -IR.

Ранее нами было показано, что различий средних показателей глюкозы крови в группах с разной тЭЖТ выявлено не было. Поэтому был проведен анализ средних показателей уровня инсулина и индекса НОМА-IR (табл. 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели ИР у пациентов с разной тЭЖТ

Показатели ИР	Группы			
	тЭЖТ ≤ 5 мм (n = 82)	тЭЖТ 6-9мм (n = 87)	тЭЖТ ≥ 10мм (n = 17)	p
Инсулин, мкМЕ/мл Мед (ВКв; НКв)	5,97 (2,9; 10,5)	5,9 (2,0; 12,5)	15,6 (10,9; 23,3)	0,001
НОМА-IR, усл. ед Мед (ВКв; НКв)	1,4 (0,7; 2,8)	1,4 (0,5; 3,2)	3,24 (2,1; 5,5)	0,003

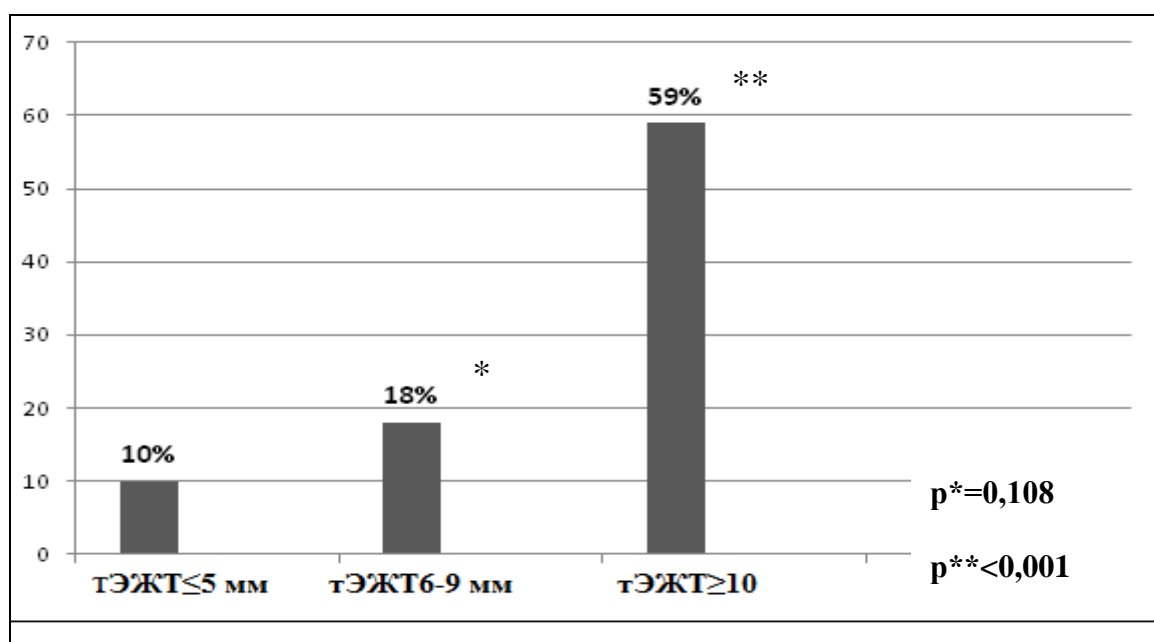
Примечания: p – уровень статистической значимости в группах с разной тЭЖТ; жирным шрифтом выделены значимые различия

Было выявлено, что при сравнении между собой трех групп с разной тЭЖТ отмечаются значимые различия между средними показателями уровня инсулина ($p = 0,001$) и индекса НОМА-IR ($p = 0,003$). Причем основной вклад в различия между группами внесли показатели группы с тЭЖТ ≥ 10 мм, в которой средний уровень инсулина составили 15,6 (10,9; 23,3) мкМЕ/мл, что было выше референсных значений. Кроме того, в этой группе средние показатели индекса НОМА-IR составили 3,24 (2,1; 5,5), что также было выше порогового значения ИР, принятого за 2,77.

При анализе нарушений углеводного обмена во всей группе исследования ($n = 186$) было выявлено, что гипергликемия натощак встречалась у 10 % всех обследованных пациентов ($n = 19$), у 8 % ($n = 15$) пациентов дополнительно по результатам ТТГ было диагностировано НТГ. Таким образом, нарушение углеводного обмена имели 18 % всех обследованных

пациентов (n = 34).

При анализе распространенности нарушения углеводного обмена в дополнительно рандомизированных группах по тЭЖТ было выявлено, что в группе тЭЖТ ≤ 5 мм 8 пациентов имели нарушение углеводного обмена, что составило 10 % пациентов из этой группы. В группе с тЭЖТ 6 – 9 мм нарушение углеводного обмена было выявлено у 16 пациентов, что составило 18 % пациентов из этой группы. В группе с тЭЖТ ≥ 10 мм 10 пациентов имели гипергликемию натощак или НТГ, что составило 59 % пациентов из этой группы (рис. 3.4).



Примечания: p^* – уровень значимости различий между группой с тЭЖТ ≤ 5 мм и группой с тЭЖТ 6-9 мм; p^{**} – уровень значимости различий между группами с тЭЖТ 6-9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм

Рисунок 3.4 – Количество пациентов с нарушением углеводного обмена в группах с разной тЭЖТ

Выявлена тенденция к увеличению распространенности нарушения углеводного обмена с увеличением тЭЖТ, статистически значимые различия наблюдались между группой с тЭЖТ ≤ 5 мм и группой с тЭЖТ ≥ 10 мм ($p < 0,001$).

Были проанализированы средние показатели инсулина и индекса НОМА-IR у пациентов с АО и без него и отдельно в группе с выраженным АО (табл. 3.5).

Выявлено, что в группе с АО показатели инсулина плазмы крови были выше, чем в группе без АО, но различия между группами были незначимы ($p = 0,074$). Средние показатели индекса НОМА-IR в группах различались и были выше в группе с АО, но статистическая значимость различий была низкой ($p = 0,047$).

Таблица 3.5 – Показатели ИР у пациентов с АО и без АО

Показатель ИР	ОТ			p_1	p_2
	ОТ < 94 см (n = 60)	ОТ \geq 94 см (n = 126)	ОТ \geq 102 см (n = 26)		
Инсулин, мкМЕ/мл; Мед (ВКв; НКв)	5,5 (2,1; 8,7)	7,0 (2,8; 14,6)	13,6 (5,2; 19,0)	0,074	0,007
НОМА-IR; Мед (ВКв; НКв)	1,2 (0,5; 2,2)	1,7 (0,8; 4,0)	2,9 (1,1; 4,3)	0,047	0,008

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости в группах с АО и без АО; p_2 – уровень статистической значимости в группах с выраженным АО (ОТ \geq 102 см) и без АО

При проведении анализа средних показателей ИР в группе с выраженным АО (ОТ \geq 102 см) было выявлено, что средний уровень инсулина составил 13,6 (5,2; 19,0) мкМЕ/мл и был значимо выше, чем у пациентов с ОТ < 94 см ($p = 0,007$) (табл. 3.5), также были выявлены более высокие показатели и индекса НОМА-IR в группе с ОТ \geq 102 см – 2,9 (1,1; 4,3), в сравнении с группой без АО ($p = 0,008$).

При анализе распространенности гипергликемии и НТГ было выявлено, что 17 пациентов из 34, имеющих нарушение углеводного обмена (50 %), были из группы с ОТ \geq 102 см и составили 65 % пациентов этой группы.

В группах с разной степенью общего ожирения по классификации ВОЗ (1998) с использованием ИМТ в качестве диагностического критерия был проведен анализ средних значений показателей ИР. Так как количество пациентов с ИМТ \geq 40 кг/м² было всего 9, они были объединены с группой пациентов со II степенью ожирения (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Показатели ИР у пациентов с разной степенью общего ожирения

Показатели ИР	Степени ожирения		
	Степень I (n = 99)	Степени II и III (n = 85)	p
Инсулин, мкМЕ/мл; Мед (ВКВ; НКВ)	6,0 (2,4; 10,6)	7,6 (3,6; 14,8)	0,197
НОМА-ИР; Мед (ВКВ; НКВ)	1,5 (0,5; 2,6)	1,8 (0,8; 3,7)	0,205

Примечание: p – уровень статистической значимости в группах пациентов с разной степенью ожирения

В группах с разной степенью общего ожирения по ИМТ не было выявлено значимых различий средних показателей инсулина (p = 0,197) и индекса НОМА-ИР (p = 0,205).

3.3 Оценка уровней адипокинов и провоспалительных цитокинов у пациентов ИБС с разными толщиной эпикардальной жировой ткани и окружностью талии

Для оценки степени нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани в группах с разной тЭЖТ был проведен сравнительный анализ средних показателей адипокинов висцерального жира (табл. 3.7.).

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика уровней адипокинов у пациентов с разной тЭЖТ

Адипокины	Группы			p
	тЭЖТ ≤ 5 мм (n = 82)	тЭЖТ 6-9 мм (n = 87)	тЭЖТ ≥ 10 мм (n = 17)	
Лептин, нг/мл Мед (ВКВ; НКВ)	9,3 (6,7; 15,3)	10,7 (7,8; 16,2)	18,9 (10; 23,5)	0,001
Адипонектин, мкг/мл Мед (ВКВ; НКВ)	12,0 (6,9; 14,5)	8,0 (5,3; 13,1)	4,4 (3,1; 12,3)	0,013
Резистин, нг/мл	7,5 (4,7; 12,0)	8,9 (5,0; 13,0)	16,4 (8,1; 18,7)	0,006

Мед (ВКВ; НКВ)				
----------------	--	--	--	--

Примечание: p – уровень статистической значимости в группах с разной тЭЖТ; жирным шрифтом выделены значимые различия

Было выявлено, что группы с разной тЭЖТ значимо отличались по уровню адипокинов в плазме. Самые высокие средние показатели лептина, резистина и самые низкие показатели адипонектина были в группе пациентов с тЭЖТ ≥ 10 мм.

Далее была проведена сравнительная характеристика средних показателей адипокинов в группах с АО и без АО, а также отдельно групп без АО и с выраженным АО (табл. 3.8.).

Таблица 3.8 – Уровни адипокинов у пациентов с разной ОТ

Адипокины	ОТ				
	ОТ < 94 см (n = 60)	ОТ ≥ 94 см (n = 126)	ОТ ≥ 102 см (n = 26)	p ₁	p ₂
Лептин, нг/мл Мед (ВКВ; НКВ)	8,5 (6,6; 13,2)	12,3 (7,8; 17,6)	18,4 (12,4; 22,0)	0,001	0,001
Адипонектин, мкг/мл Мед (ВКВ; НКВ)	9,7 (6,7; 13,8)	8,7 (5,0; 14,5)	5,5 (3,8; 9,0)	0,889	0,065
Резистин, нг/мл Мед (ВКВ; НКВ)	7,0 (4,8; 12,5)	9,6 (5,9; 14,7)	14,1 (8,1; 18,7)	0,026	0,005

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости между группой без АО и группой с АО; p₂ – уровень статистической значимости между группой без АО и группой с ОТ ≥ 102 см.

У пациентов с АО были более высокие уровни лептина и резистина, уровень адипонектина в группах не отличался. Значимость различий средних показателей резистина в группах с разной тЭЖТ был выше ($p = 0,006$), чем в группах с разной ОТ ($p = 0,026$).

При оценке средних показателей провоспалительных цитокинов (табл. 3.9.) в группах с разной тЭЖТ было выявлено, что самые высокие средние показатели ФНО- α были выявлены в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм, самые низкие показатели были в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм.

Таблица 3.9 – Уровни цитокинов у пациентов с разной тЭЖТ

Цитокины	тЭЖТ			p
	тЭЖТ ≤ 5 мм (n = 82)	тЭЖТ 6-9 мм (n = 87)	тЭЖТ ≥ 10 мм (n = 17)	
ФНО-α, пг/мл Мед (ВКв; НКв)	3,4 (1,7; 5,9)	4,3 (2,5; 6,7)	11,7 (11,2; 13,8)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл Мед (ВКв; НКв)	2,8 (1,7; 7,4)	5,3 (2,4; 7,9)	11,3 (7,2; 15,9)	0,001

Примечания: p – уровень статистической значимости между группами; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Средние показатели ИЛ-6 также значимо отличались в группах с разной тЭЖТ. Самые высокие средние показатели были в группе с тЭЖТ ≥ 10, самые низкие в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм (табл. 3.9).

Далее была проведена сравнительная характеристика средних показателей адипокинов и провоспалительных цитокинов в группах с АО и без АО. Было выявлено, что средние показатели ФНО-α в группах с АО и без АО не отличались (табл. 3.10). Наблюдались только статистически значимые различия уровней провоспалительных цитокинов в группах без АО и группой с выраженным АО (ОТ ≥ 102 см).

Таблица 3.10 – Уровни цитокинов у пациентов с разной ОТ

Цитокины	ОТ			p ₁	p ₂
	ОТ < 94 см (n = 60)	ОТ ≥ 94 см (n = 126)	ОТ ≥ 102 см (n = 26)		
ФНО-α, пг/мл Мед (ВКв; НКв)	4,9 (3,0; 8,5)	5,0 (2,7; 7,0)	8,4 (2,0; 11,7)	0,160	0,048
ИЛ-6, пг/мл Мед (ВКв; НКв)	6,0 (2,3; 9,0)	5,6 (1,9; 9,4)	10,3(7,1;15,7)	0,846	0,003

Примечания: p₁ – уровень статистической значимости между группой без АО и группой с АО; p₂ – уровень статистической значимости между группой без АО и группой с ОТ ≥ 102 см

Также группы с АО и без АО не отличались по средним показателям ИЛ-6 (табл. 3.10). Кроме того, в группах с ОТ < 94 см были получены даже более высокие средние показатели ФНО-α и ИЛ-6, но различия были статистически незначимые.

3.4 Оценка взаимосвязи показателей общего и висцерального ожирения у пациентов ИБС с основными и дополнительными метаболическими факторами риска

Для оценки взаимосвязей изучаемых показателей общего и висцерального ожирения у больных ИБС с метаболическими ФР был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Результаты анализа представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Корреляционный анализ показателей ожирения с другими ФР

ФР	Показатели ожирения		
	тЭЖТ	ОТ	ИМТ
тЭЖТ, мм	-----	r = 0,194 p = 0,007	r = 0,106 p = 0,146
ОТ, см	r = 0,194 p = 0,007	-----	r = 0,410 p < 0,001
ИМТ, кг/м ²	r = 0,106 p = 0,146	r = 0,410 p < 0,001	-----
Возраст, лет	r = 0,025 p = 0,725	r = 0,148 p = 0,042	r = 0,260 p = 0,003
Глюкоза, ммоль/л	r = 0,021 p = 0,767	r = 0,135 p = 0,055	r = -0,061 p = 0,402
Инсулин, мкМЕ/мл	r = 0,202 p = 0,005	r = 0,188 p = 0,009	r = 0,119 p = 0,105
Индекс НОМА-IR	r = 0,203 p = 0,005	r = 0,172 p = 0,018	r = 0,121 p = 0,098
ХС ЛПВП, ммоль/л	r = -0,174 p = 0,017	r = -0,129 p = 0,079	r = -0,014 p = 0,840
ХС ЛПНП, ммоль/л	r = 0,144 p = 0,048	r = 0,060 p = 0,411	r = -0,018 p = 0,797
ТГ, ммоль/л	r = 0,153 p = 0,036	r = 0,021 p = 0,761	r = -0,087 p = 0,235
Апо А1, г/л	r = -0,145 p = 0,044	r = -0,034 p = 0,641	r = 0,131 p = 0,074
Апо В	r = 0,084 p = 0,560	r = 0,093 p = 0,202	r = 0,106 p = 0,146
САД, мм рт. ст.	r = 0,074 p = 0,313	r = 0,115 p = 0,080	r = 0,178 p = 0,015
ДАД, мм рт. ст.	r = 0,125 p = 0,089	r = 0,170 p = 0,019	r = 0,156 p = 0,032

Примечания: r – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости; жирным ирифтом выделена статистически значимая связь между ФР

Маркер абдоминального ожирения – ОТ показал взаимосвязь с показателями ИР, уровнем ДАД и слабую положительную корреляционную связь с возрастом. ИМТ не показал взаимосвязи с показателями липидного, углеводного обмена. Была получена взаимосвязь ИМТ только с цифрами САД, ДАД и возрастом.

Взаимосвязи тЭЖТ с возрастом не выявлено. При проведении анализа взаимосвязи тЭЖТ с антропометрическими показателями была получена корреляция тЭЖТ только с ОТ, взаимосвязи с ИМТ выявлено не было.

Кроме того, при исследовании на всей группе обследования ($n = 186$) тЭЖТ коррелировал с наибольшим количеством изучаемых метаболических ФР: инсулином, индексом НОМА-IR, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, Апо А1. Сила связи тЭЖТ и уровней липидов была слабой, что, возможно, объясняется тем, что группу исследования составили пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, которые получали гиполипидемическую и гипотензивную терапию, что могло повлиять на результаты анализа.

Учитывая, что на всей группе исследования сила взаимосвязи тЭЖТ с показателями ИР была слабой, дополнительно проведен корреляционный анализ в группе с более высокими значениями тЭЖТ, как в группе предположительно с более выраженными метаболическими нарушениями. Так как в настоящее время не существует общепринятого порогового значения тЭЖТ, эмпирически была выделена группа с $\text{тЭЖТ} \geq 6\text{мм}$ и повторно проведен корреляционный анализ тЭЖТ с показателями ИР.

Было выявлено, что у пациентов в группе с более высокими показателями тЭЖТ наблюдалась более сильная корреляционная связь тЭЖТ с инсулином и индексом НОМА-IR (рис. 3.5).

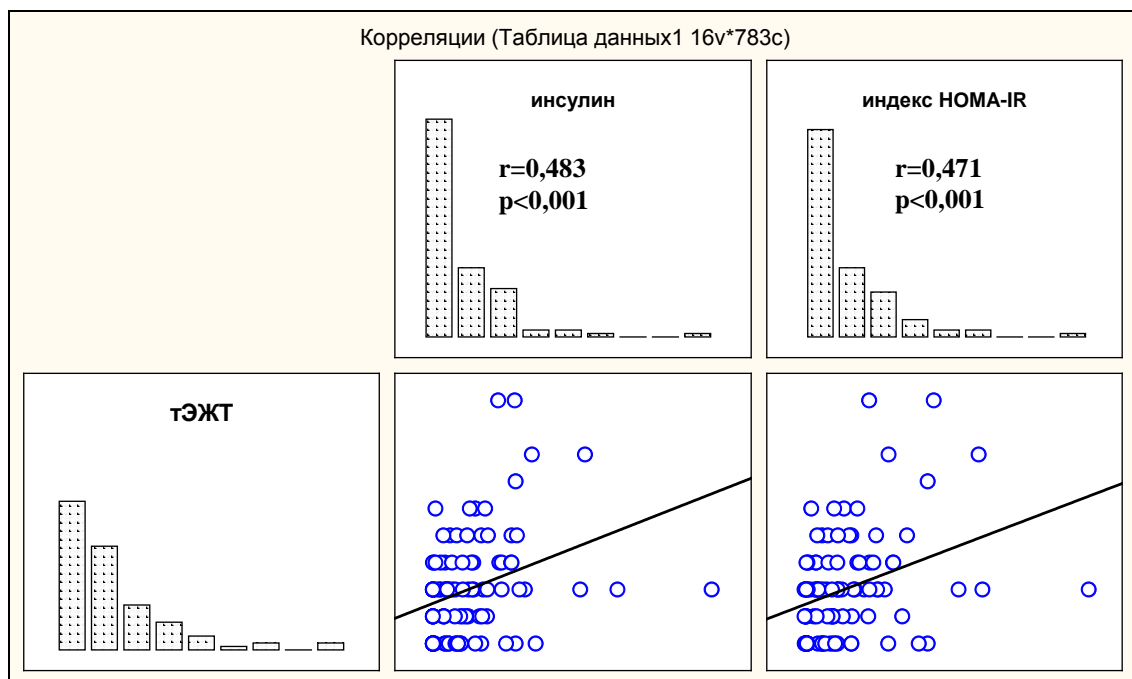


Рисунок 3.5 – Корреляционный анализ тЭЖТ с уровнем инсулина и индексом HOMA-IR у пациентов с тЭЖТ ≥ 6 мм

Оценить взаимосвязь тЭЖТ с метаболическими ФР в рамках данного исследования вне зависимости от возраста было невозможно, т.к. по классификации ВОЗ группу молодых пациентов (до 40 лет) в нашем исследовании составили только 2 человека, а остальные 184 мужчины относились к категории среднего возраст (40 – 75 лет).

Для сравнительной оценки взаимосвязи показателей ожирения с адипокинами была проведена каноническая корреляция. Коэффициент канонической корреляции между показателями ожирения и адипокинами составил 0,536, скорректированный коэффициент канонической корреляции на объем наблюдений был равен 0,525, уровень значимости для полученной корреляции составил $< 0,001$. На рисунке 3.6 представлена положительная взаимосвязь между адипокинами и показателями ожирения, которая представлена в виде эллипса вытянутого вверх и вправо.

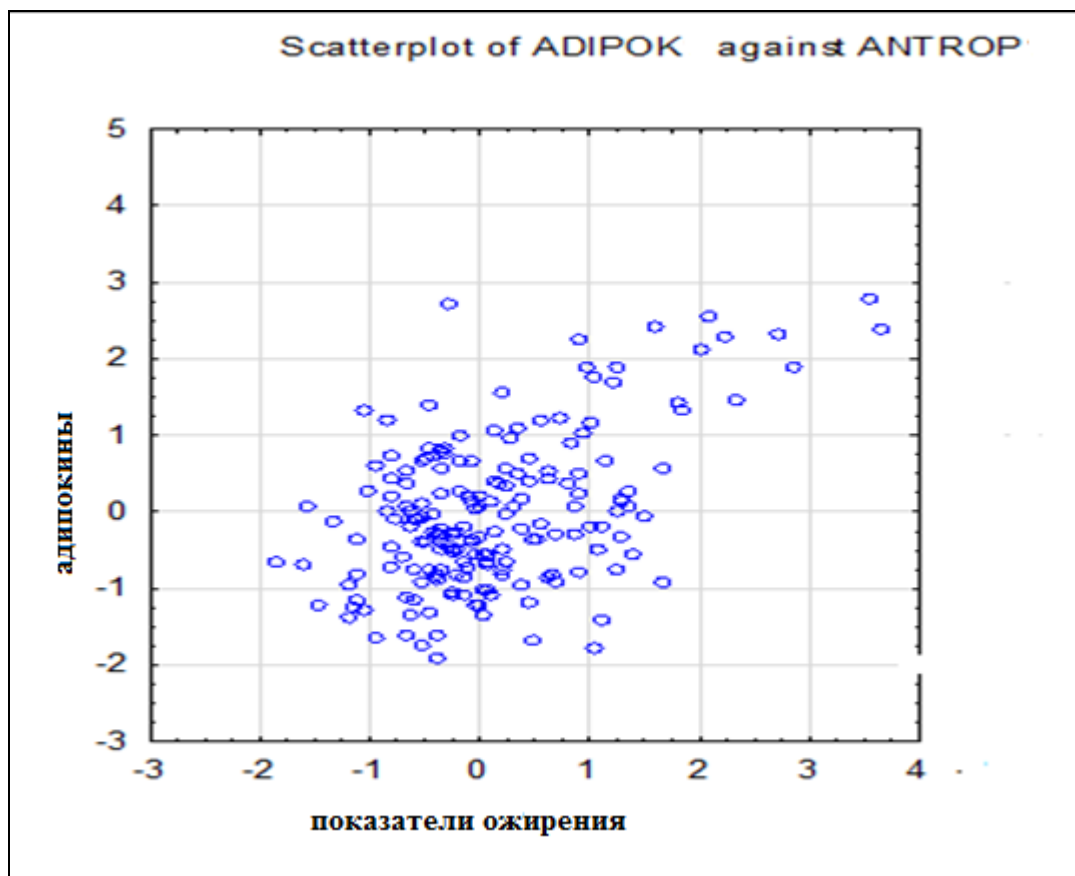


Рисунок 3.6 – График канонической корреляции между подмножеством показателей ожирения и подмножеством адипокинов

Наибольший вклад в формирование взаимосвязи между двумя подмножествами признаков из маркеров ожирения внес показатель тЭЖТ, модуль стандартизованного коэффициента корреляции составил 0,693. У показателя ОТ модуль стандартизованного коэффициента корреляции был значительно ниже, чем у тЭЖТ – 0,388 и наименьший вклад в формирование связи внес показатель ИМТ – 0,252. Наибольший вклад в формирование взаимосвязи из адипокинов внес резистин ($r = 0,656$), большой вклад внес лептин ($r = 0,531$) и наименьший, но значимый – дипонектин ($r = 0,261$).

При проведении канонической корреляции между совокупностью показателей ожирения и провоспалительными цитокинами корреляционной зависимости получено не было. Коэффициент канонической корреляции между показателями ожирения и цитокинами составил 0,267, скорректированный коэффициент канонической корреляции на объем наблюдений был равен 0,202, уровень значимости для полученной корреляции составил 0,072. Учитывая

полученные результаты канонической корреляции, дополнительно проведен корреляционный анализ по Спирмену показателей тЭЖТ и ОТ с цитокинами (рис. 3.7 и 3.8). Показатель тЭЖТ положительно коррелировал с ФНО- α и ИЛ-6. Самая интенсивная связь была выявлена между тЭЖТ и ИЛ-6 ($r = 0,328$; $p < 0,001$).

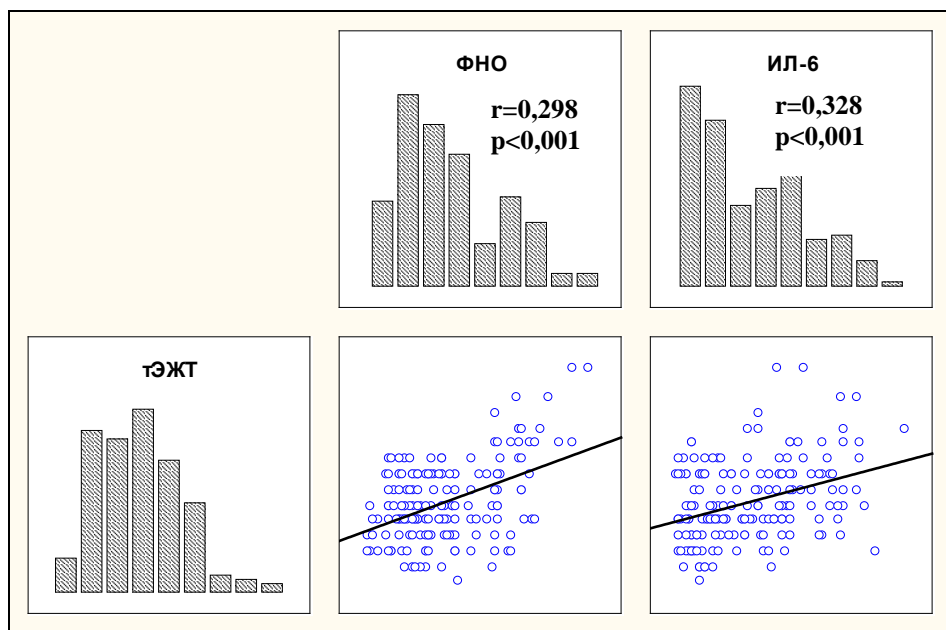


Рисунок 3.7 – Корреляционная связь тЭЖТ с провоспалительными цитокинами

Корреляционной взаимосвязи ОТ с ФНО- α и ИЛ-6 выявлено не было (рис. 3.8).

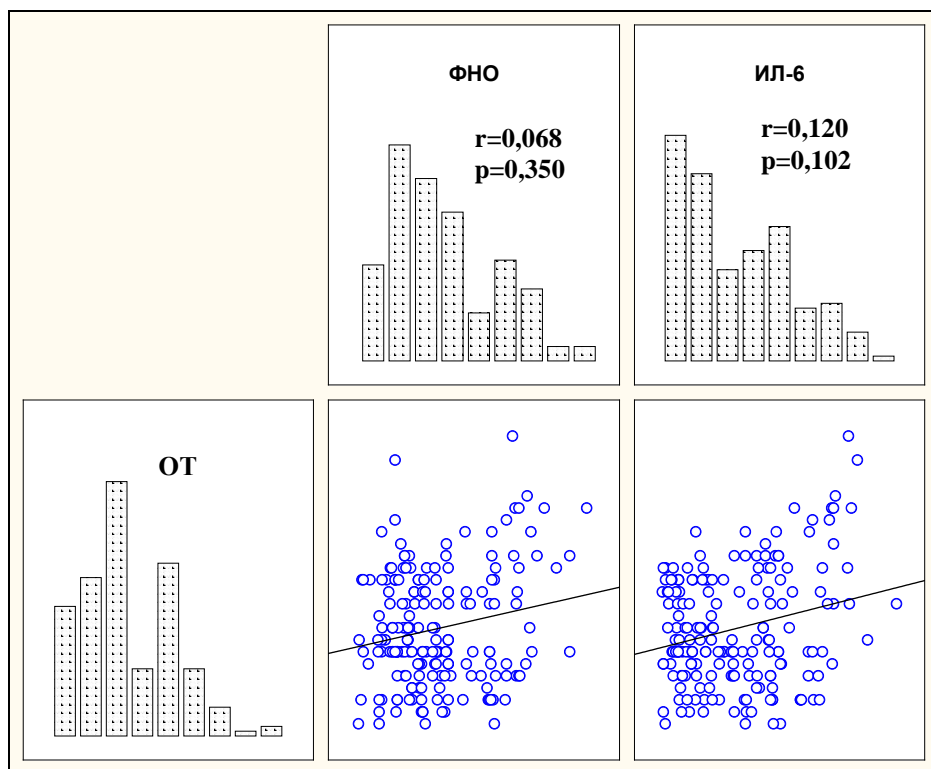


Рисунок 3.8 – Корреляционная связь ОТ с провоспалительными цитокинами

Таким образом, при анализе взаимосвязи тЭЖТ с метаболическими ФР было выявлено, что в группах с показателями тЭЖТ более 6 мм (группа тЭЖТ6-9 мм и группа тЭЖТ ≥ 10 мм) определялись более высокие показатели ТГ, Апо В и более низкие показатели ХС ЛПВП, Апо1, чем в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм. Также была выявлена связь тЭЖТ с наличием АГ по результатам таблицы сопряженности. Кроме того, у пациентов, имеющих максимальное количество основных метаболических ФР (углеводные, липидные нарушения и АГ), были самые высокие средние показатели тЭЖТ 9 (7; 10) мм в сравнении с группой пациентов с МС в целом и группой пациентов без МС.

У пациентов в группах с показателями тЭЖТ 6 – 9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм отмечались более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR, чем в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм. Также в группе с показателями тЭЖТ ≥ 10 мм 59 % пациентов имели нарушения углеводного обмена, что было значительно выше, чем в 2 других группах с более низкими значениями тЭЖТ.

Также в группах с тЭЖТ 6 – 9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм были выявлены более

высокие значения лептина и резистина и более низкие значения адипонектина, чем в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм. Кроме того, группы с разной тЭЖТ отличались по средним показателям ИЛ-6 и ФНО- α .

При анализе взаимосвязи тЭЖТ с метаболическими ФР была получена положительная корреляционная связь этого показателя с инсулином, индексом НОМА-IR, ХС ЛПНП, ТГ и отрицательная корреляционная связь с ХСЛПВП и Апо1. Кроме того, в группе с более высокими показателями тЭЖТ (≥ 6 мм) наблюдалась более сильная связь тЭЖТ с показателями ИР. Показатель тЭЖТ коррелировал с ФНО- α и ИЛ-6.

Из антропометрических показателей ожирения тЭЖТ коррелировала только с ОТ, с ИМТ взаимосвязи получено не было.

При проведении канонической корреляции между подмножеством показателей ожирения и подмножеством адипокинов наибольший вклад в формировании связи внес показатель тЭЖТ.

При проведении сравнительного анализа взаимосвязи с метаболическими ФР антропометрических показателей, используемых в клинической практике для оценки ожирения, было выявлено, что ИМТ не был статистически значимо связан с метаболическими ФР как по результатам корреляционного анализа, так и в результате сравнения средних показателей ИР в группах с разной степенью общего ожирения.

Группы с ОТ ≥ 94 см не отличались по основным метаболическими ФР от группы без АО. Была выявлена взаимосвязь между качественным показателем АО и наличием АГ, но интенсивность связи была слабее, чем у групп по тЭЖТ. В группе с АО были более высокие показатели лептина и резистина, но уровень статистической значимости был ниже при сравнении с тЭЖТ. Средние показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α в группах с АО и без АО не отличались.

У пациентов с АО значимые различия средних значений метаболических ФР наблюдались только между группами с ОТ < 94 см и группой с выраженным АО и ОТ ≥ 102 см. Кроме того, в группе с АО при показателе ОТ

≥ 102 см 65 % имели нарушения углеводного обмена. Возможно, в группу пациентов с ОТ 94 – 102 см вошли пациенты не только с увеличением количества висцеральной жировой ткани, принимающих важное участие в процессах ИР и метаболических нарушений, но и пациенты с увеличением подкожной ЖТ, которая является инертной тканью, не обладающей нейрогуморальной активностью. Также показатель ОТ в отличие от тЭЖТ коррелировал только с показателями ИР и ДАД, но не было получено взаимосвязи с липидным спектром крови. Показатель ОТ не показал взаимосвязи с провоспалительными цитокинами (ФНО- α и ИЛ-6). Показатель ОТ внес вклад в формирование взаимосвязи при проведении канонической корреляции показателей ожирения с адипокинами, но стандартизованный коэффициент корреляции у ОТ был ниже, чем у тЭЖТ.

Полученные данные указывают на то, что важную роль в патогенезе метаболических нарушений выполняет не столько увеличение массы тела за счет инертного жира, сколько объем ВЖТ, степень увеличения, которой отражает линейная тЭЖТ.

4 ТОЛЩИНА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

4.1 Толщина эпикардиальной жировой ткани как маркер инсулинорезистентности

Известно, что нейрогуморальные факторы висцерального жира значимо участвуют в патогенезе ИР и, как следствие, в развитии МС. Для оценки взаимосвязи маркера висцерального ожирения тЭЖТ с ИР, а также определения прогностической ценности тЭЖТ для диагностики ИР был проведен логистический регрессионный анализ.

С этой целью дополнительно из основной группы I были выделены 2 группы пациентов с наличием ИР – Группа ИР(+) и отсутствием ИР – Группа ИР(-) (рис. 4.1).

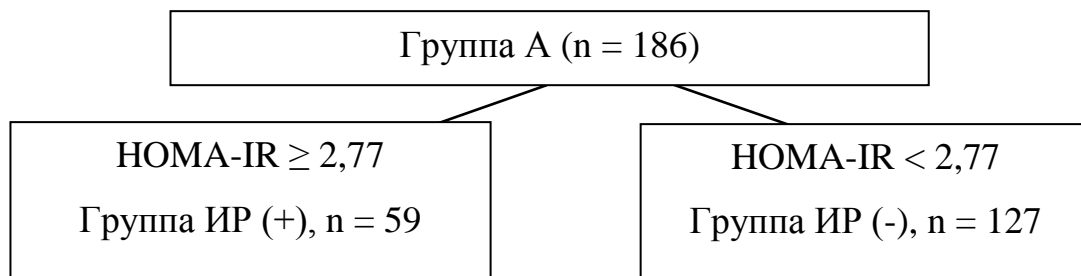


Рисунок 4.1 – Группы больных в зависимости от значений индекса НОМА-IR

В группе ИР(+) средние показатели индекса НОМА-IR составили 4,37 (3,29; 6,26), в группе ИР(-) (n = 127) средние показатели НОМА-IR составили 1,55 (1,6; 2,51).

Было выявлено, что средние показатели тЭЖТ в группе ИР(+) составили 7 (7,0; 9,0) мм были выше, чем в группе ИР(-), где средние показатели тЭЖТ составили 5 (4,0; 6,0) мм (рис. 4.2).

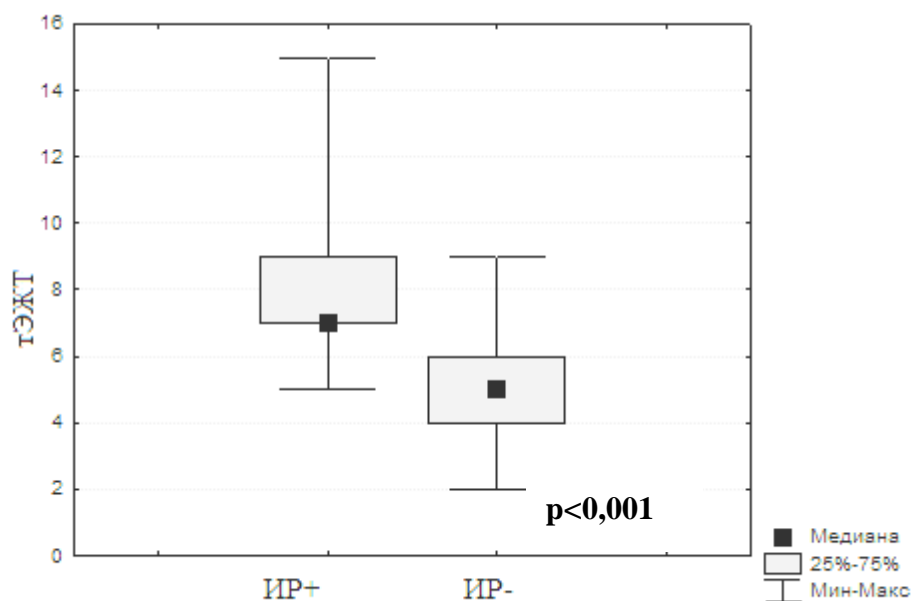


Рисунок 4.2 – Средние показатели тЭЖТ (мм) в группах ИР(+) и ИР(-)

Кроме того, было выявлено, что в группе ИР(+) максимальное число пациентов имели показатель тЭЖТ 7 мм, в группе ИР(-) максимальное число пациентов имели показатель тЭЖТ 5 мм (рис. 4.3)

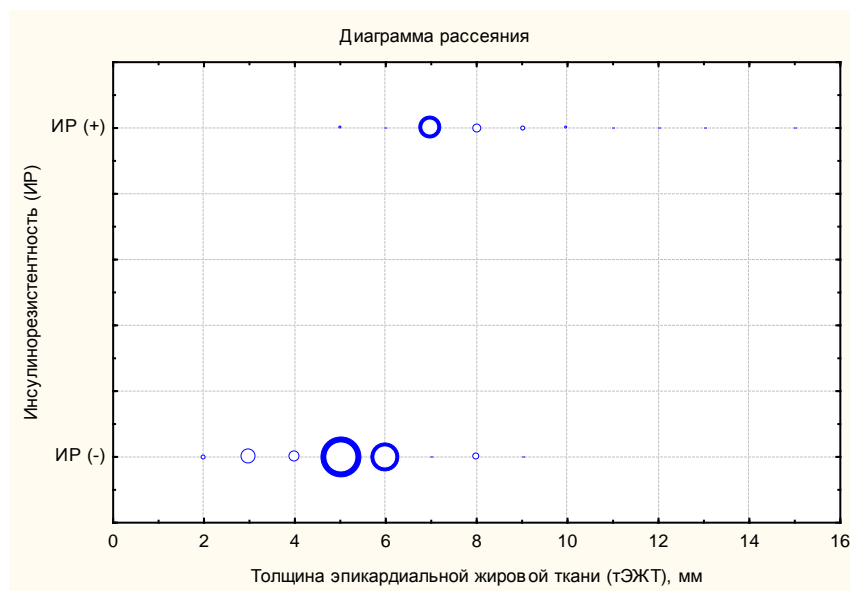


Рисунок 4.3 – Диаграмма рассеяния частот тЭЖТ в группах ИР(+) и ИР(-)

Для оценки прогноза вероятности принадлежности пациента к одной из двух групп с наличием или отсутствием ИР с помощью одного критерия –

тЭЖТ был проведен логистический регрессионный анализ, в котором каждое значение тЭЖТ выступало в качестве предиктора, а зависимой переменной была выбрана ИР, диагностированная по критерию НОМА-ИР.

Было построено уравнение, которое отражало зависимость вероятности наличия ИР от значения тЭЖТ. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \frac{\exp(9,37 - 1,35mЭЖТ)}{1 + \exp(9,37 - 1,35mЭЖТ)}, \text{ где}$$

P – теоретическая вероятность ИР;

тЭЖТ – конкретное значение толщины эпикардиальной жировой ткани;

1,35 – коэффициент регрессии;

9,37 – свободный член уравнения.

Процент верного предсказания (Percent Concordant) для полученного уравнения составил 91 %. Таким образом, в 91 % случаев полученное уравнение логит-регрессии правильно предсказывало наличие ИР в группе исследования. Сила связи факта ИР и предсказания ИР выражалась коэффициентом D-Зомера (Somers' D), изменяющегося от нуля (полное несовпадение) до 1 (полное совпадение). Коэффициент Д-Зомера для полученного нами уравнения с одним предиктором тЭЖТ был равен 0,837, достигнутый уровень значимости $p = 0,001$.

Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая (рис. 4.4). Площадь под кривой составила 0,941, что указывает на высокое качество модели.

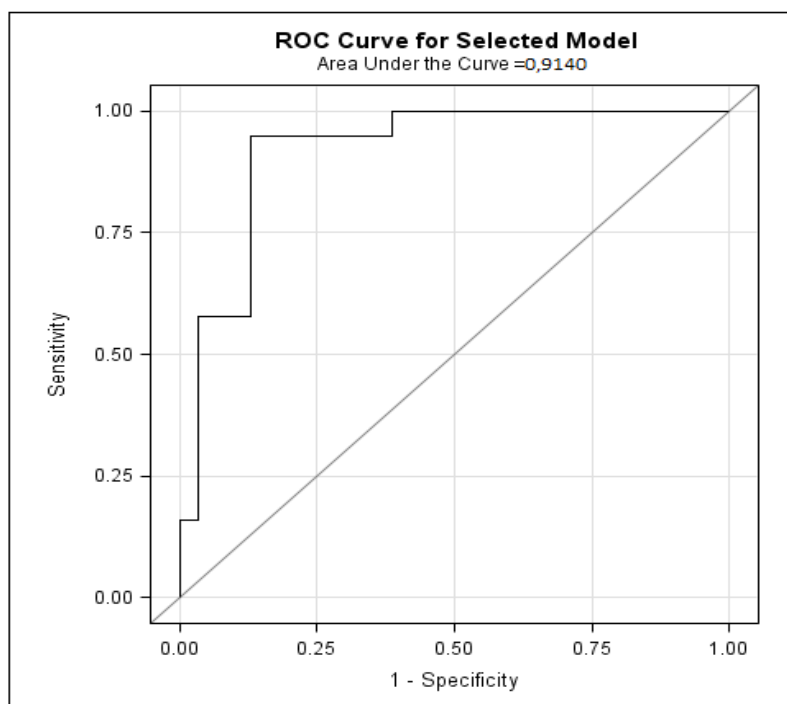


Рисунок 4.4 – ROC-кривая модели прогнозирования ИР для тЭЖТ
Площадь под кривой равна 0,9140

Был получен оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value), который составил > 6 мм (или ≥ 7 мм). При полученном пороговом значении доля истинно положительных результатов классификации составила 91,5 % (чувствительность), доля истинно отрицательных результатов классификации – 90,6 % (специфичность). Таким образом, нами впервые было получено пороговое значение тЭЖТ ≥ 7 мм как фактора риска ИР у пациентов с ИБС на фоне ожирения.

С помощью данного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия ИР для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 4.5. Отложив по оси абсцисс измеренную величину тЭЖТ, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность наличия ИР у конкретного пациента.

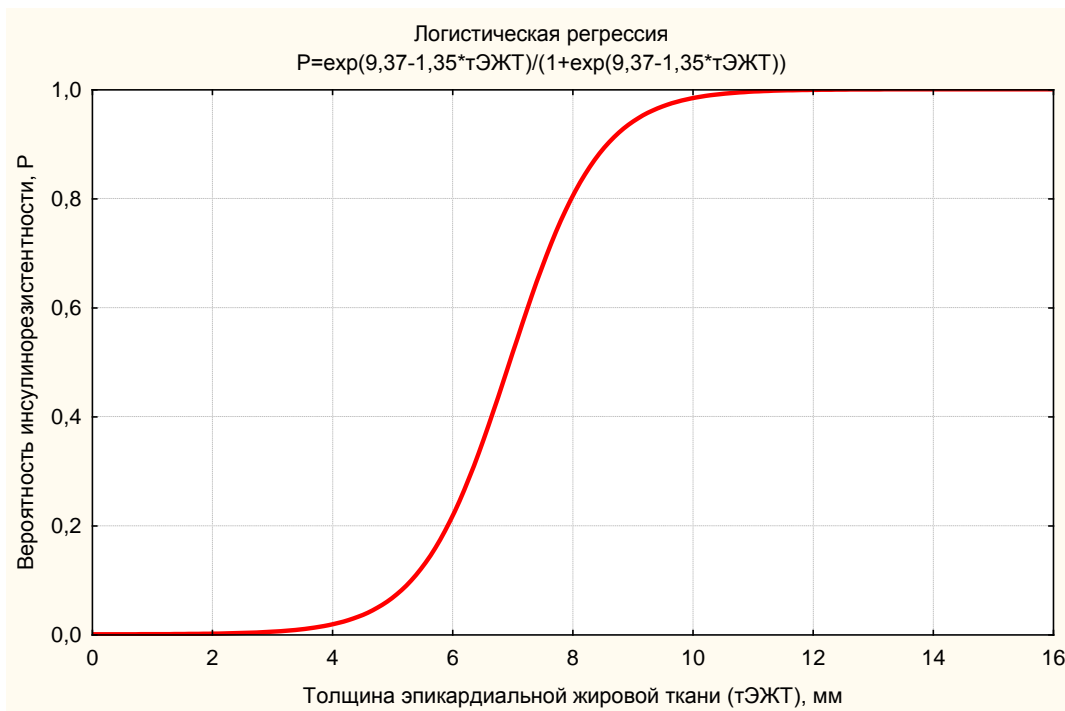


Рисунок 4.5 – Вероятность наличия ИР в зависимости от тЭЖТ по данным логистической регрессии

4.2 Сравнительная характеристика пациентов с метаболическим синдромом и без него в группах с различными диагностическими критериями висцерального ожирения

В настоящее время известно патогенетическое значение ряда гормонов ВЖТ в развитии ИР и, как следствие, в формировании МС. Как показали наши данные, тЭЖТ более тесно взаимосвязана с ИР, чем ОТ, так как является более точным маркером именно висцерального ожирения, а ОТ отражает сочетание подкожного и висцерального ожирения. Было логично предположить, что при диагностике МС в качестве основного критерия возможно использовать более точный критерий висцерального ожирения тЭЖТ, а не ОТ.

Для оценки возможности применения показателя тЭЖТ в качестве критерия МС его диагностика была проведена двумя способами. В первом способе в соответствии с существующими рекомендациями в качестве основного критерия МС использовалась ОТ, во втором способе за основной критерий принималось значение $\text{тЭЖТ} \geq 7$ мм, полученное нами в п. 4.2.

Дополнительные критерии в обеих группах соответствовали критериям ВНОК, 2009 (рис. 4.6).



Рисунок 4.6 – Формирование групп с МС с разными основными критериями (ОТ, тЭЖТ) и группы без МС

Таким образом, была сформирована группа МС (тЭЖТ), в которой МС был диагностирован при наличии $tЭЖТ \geq 7$ мм, а также наличия двух любых дополнительных критериев из классификации МС ВНОК, 2009 [24]. Количество пациентов с $tЭЖТ \geq 7$ мм составило 77 человек, из них 14 человек не имели дополнительных критериев МС. В итоге в группу МС (тЭЖТ) вошли 63 человека, что было на 29 меньше, чем в группе МС (ОТ) ($n = 92$).

В группе с МС (тЭЖТ) был проведен анализ дополнительных метаболических ФР, которые не входят в критерии диагностики МС, и сравнение их с группой без МС с целью оценки тЭЖТ как дифференциального критерия при формировании группы высокого риска нейрогуморальных и провоспалительных нарушений.

В группе пациентов с МС (тЭЖТ) были более высокие средние

показатели уровня лептина 12,4 (7,9; 17,8) нг/мл, чем в группе пациентов без МС 8,6 (5,9; 13,5) нг/мл (рис. 4.7).

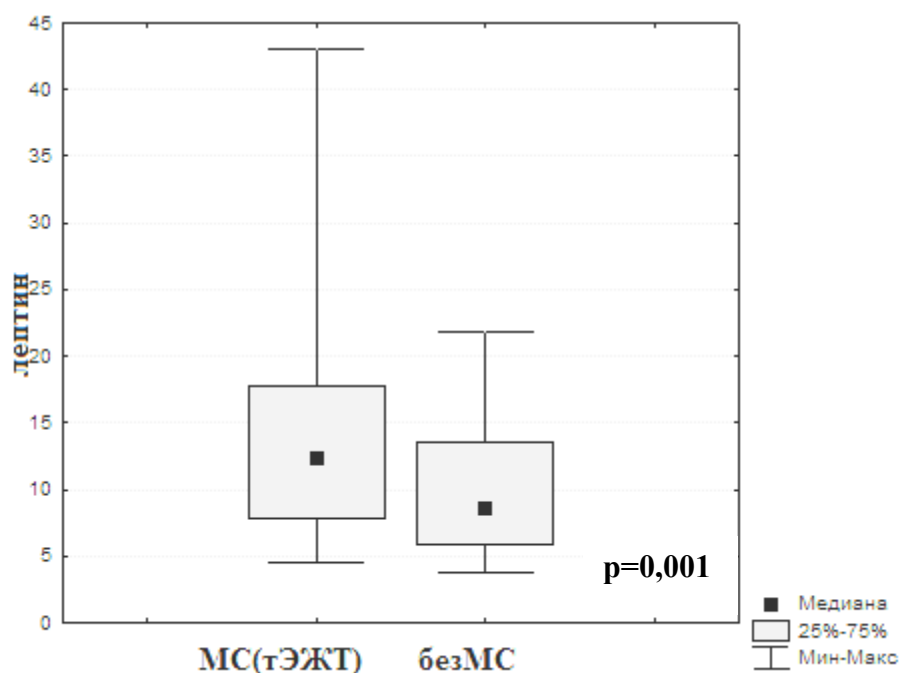


Рисунок 4.7 – Уровни лептина (нг/мл) в группах с МС (тЭЖТ) и без МС

Также в группе пациентов с МС (тЭЖТ) были выявлены более высокие уровни резистина и более низкие адипонектина, которые составили 12,8 (8,1; 16,7) нг/мл и 7,3 (4,4; 12,9) мкг/мл, соответственно, чем у пациентов без МС, где их уровень был 6,9 (2,8; 11,7) нг/мл и 10,1 (7,8; 12,8) мкг/мл, соответственно (рис. 4.8 и 4.9).

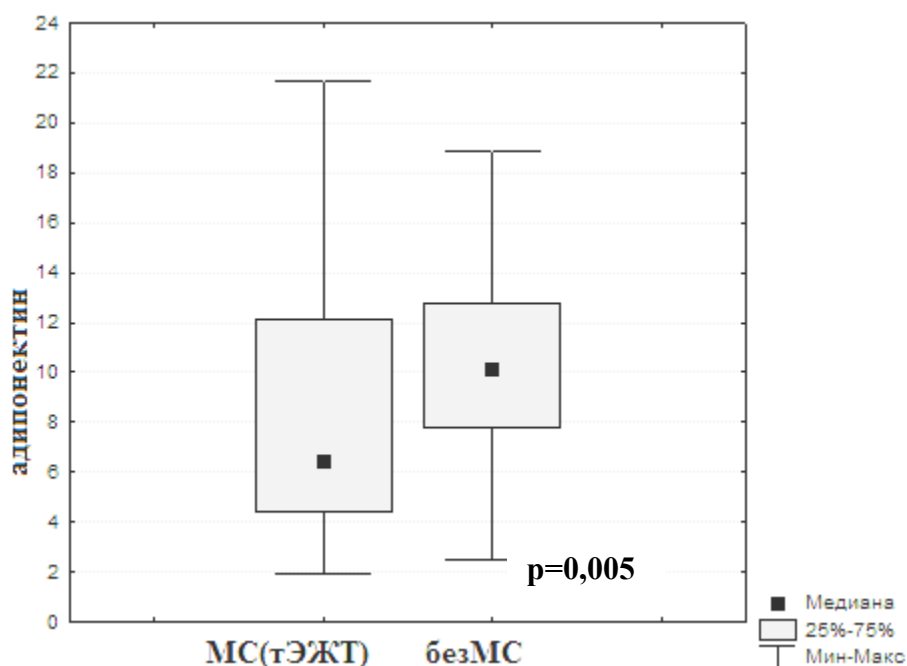


Рисунок 4.8 – Уровни адипонектина (мкг/мл) в группах с МС (тЭЖТ) и без МС

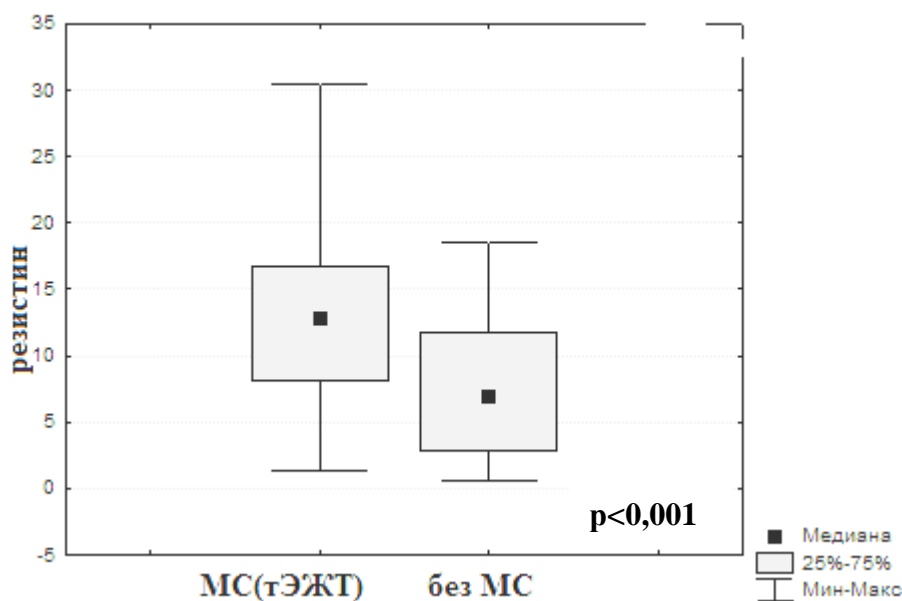


Рисунок 4.9 – Уровни резистина (нг/мл) в группах с МС (тЭЖТ) и без МС

Кроме того, при анализе провоспалительных цитокинов в группах с МС(тЭЖТ) были выявлены более высокие средние значения ИЛ-6, чем у пациентов без МС (табл. 4.1). Прослеживалась тенденция к более высоким показателям ФНО- α у пациентов с МС (тЭЖТ), чем у пациентов без МС, но различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,094$).

Таблица 4.1 – Уровни цитокинов в группах МС (тЭЖТ) и без МС

Цитокины	Группы		
	МС (тЭЖТ) (n = 63)	Без МС (n = 52)	p
ИЛ-6, пг/мл Med (ВКв, НКв)	9,4 (4,6; 12,0)	2,6 (1,8; 7,7)	P < 0,001
ФНО- α , пг/мл Med (ВКв, НКв)	4,8 (2,3; 10,7)	3,7 (1,7; 7,4),	0,094

Примечания: p – уровень статистической значимости между группами сравнения, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

При сопоставлении степени нейрогуморальных и провоспалительных

нарушений в группах МС (ОТ) и без МС было выявлено, что в группе с МС (ОТ) были более высокие показатели лептина, резистина и ИЛ-6, чем у пациентов без МС. Группы МС (ОТ) и без МС не отличались по средним показателям адипонектина и ФНО- α (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Уровни адипокинов и цитокинов в группах МС(ОТ) и без МС

Адипокины и цитокины	Группы		
	МС (ОТ) (n = 92)	Без МС (n = 52)	p
Лептин, нг/мл; Мед (НКв, ВКв)	12,4 (4,8; 16,7)	8,6 (5,9; 13,5)	0,005
Адипонектин, мкг/мл; Мед (НКв, ВКв)	7,9 (4,8; 14,4)	10,1 (7,8; 12,8)	0,252
Резистин, нг/мл; Мед (НКв, ВКв)	10,8 (6,6; 16,1)	6,9 (2,8; 11,7)	<0,001
ФНО α , пг/мл; Мед (ВКв, НКв)	4,0 (2,1; 7,7)	3,7 (1,7; 7,4)	0,502
ИЛ-6, пг/мл; Мед (ВКв, НКв)	6,8 (1,8; 10,6)	2,6 (1,8; 7,7)	0,018

Примечание: p - уровень статистической значимости между группами сравнения; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Было проведено сравнение показателей ИР, нейрогуморальных и провоспалительных ФР в группах МС (тЭЖТ) и МС (ОТ) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Уровни показателей ИР, адипокинов и цитокинов в группах МС (тЭЖТ) и МС (ОТ)

Показатели	Группы		
	МС (тЭЖТ) (n = 63)	МС (ОТ) (n = 92)	p
Инсулин, мкМЕ/мл Мед; НКв, ВКв	11,2 (5,2; 19,9)	6,9 (3,5; 14,2)	0,040
НОМА-IR Мед; НКв, ВКв	2,6 (1,1; 4,6)	1,8 (0,9; 3,4)	0,041
Лептин, нг/мл Мед; НКв, ВКв	12,4 (7,9; 17,8)	12,4 (4,8; 16,7)	0,545
Адипонектин, мкг/мл Мед; НКв, ВКв	7,3 (4,4; 12,9)	7,9 (4,8; 14,4)	0,092

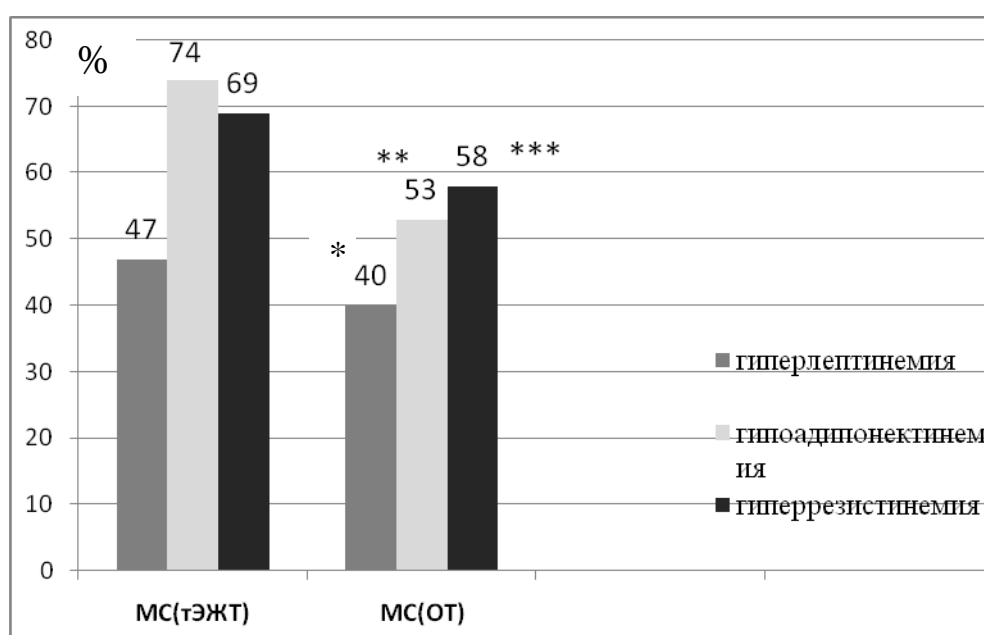
Резистин, нг/мл Мед; НКВ, ВКВ	12,8 (8,1; 16,7)	10,8 (6,6; 16,1)	0,044
ФНО- α , пг/мл Мед; НКВ, ВКВ	4,8 (2,3; 10,7)	4,0 (2,1; 7,7)	0,277
ИЛ-6, пг/мл Мед; НКВ, ВКВ	9,4 (4,6; 12,0)	6,8 (1,8; 10,6)	0,044

Примечания: *p* – уровень статистической значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Проведенный анализ, конечно, имеет ограничения, связанные с дизайном. Исследование всех параметров проводилось на одной и той же выборке пациентов, поэтому в группу с МС (ОТ) вошли 47 пациентов (51 %), имеющих показатель тЭЖТ ≥ 7 мм.

Но, несмотря на это, при сравнении двух групп с МС было выявлено, что в группе с МС (тЭЖТ) более высокие уровни инсулина и индекса НОМА-IR, резистина, ИЛ-6. Наблюдалась тенденция к более высоким значениям ФНО- α и более низким уровням адипонектина, но различия были статистически незначимыми.

Был проведен анализ количества пациентов с гиперлептинемией, гиперрезистинемией и гипoadипонектинемией в двух группах с МС, диагностированном по разным основным критериям (рис. 4.10).



Примечания:

* – уровень статистической значимости различий гиперлептинемии ($p = 0,360$);
** – уровень статистической значимости различий гипoadипонектинемии ($p = 0,143$);
*** – уровень статистической значимости различий гиперрезистинемии ($p = 0,157$)

Рисунок 4.10 – Частота нейрогуморальных нарушений в группах с МС (тЭЖТ) и МС (ОТ)

Было выявлено, что в группе с МС (тЭЖТ), несмотря на то, что 47 пациентов (51 %) из этой группы вошли в группу сравнения – МС (ОТ), чаще встречалась гиперлептинемия на 7 %, гипoadипонектинемия на 21 %, гиперрезистинемия на 11 %.

Таким образом, показатель тЭЖТ отразил высокую значимость и информативность в прогнозировании ИР у пациентов с ожирением. Средние значения тЭЖТ у пациентов с ИР были выше, чем у пациентов без ИР. При составлении уравнения логит-регрессии с тЭЖТ в качестве единственного предиктора процент верного предсказания ИР составил 91 %, что является высоким результатом. Оптимальная пороговая точка отсечения для тЭЖТ в российской популяции мужчин составила ≥ 7 мм. Это значение тЭЖТ можно рассматривать как важный интегральный ФР ИР, что позволяет использовать этот показатель как в клинической практике, так и как ориентир при проведении других научных исследований.

При формировании группы пациентов с МС (тЭЖТ) было выявлено, что количество пациентов с МС в этом случае на 29 человек меньше, чем при диагностике МС по общепринятой классификации, а количество пациентов с ИР больше, что подтверждает информативность определения тЭЖТ как косвенного маркера ИР.

Целью формирования группы МС в клинической практике является выделение пациентов, имеющих высокую нейрогуморальную активность висцерального жира, адипокины которого принимают участие в процессах атерогенеза, эндотелиальной дисфункции, тромбообразования. В группе пациентов с МС (тЭЖТ) были более высокие значения лептина, резистина и

более низкие показатели адипонектина, а также более высокие показатели ИЛ-6, чем у пациентов без МС. У пациентов с МС (ОТ) были также выявлены более высокие показатели лептина, резистина, ИЛ-6, чем у пациентов без МС, но уровень статистической значимости различий был ниже, чем при сравнении групп МС (тЭЖТ) и без МС. Кроме того, группа МС (ОТ) не отличалась по средним значениям адипонектина от группы без МС, в то же время у пациентов с МС(тЭЖТ) были выявлены более низкие уровни адипонектина, чем в группе без МС. Полученные данные свидетельствуют о том, что показатель тЭЖТ является информативным неинвазивным маркером нейрогуморальных нарушений, связанных с висцеральным ожирением.

Дизайн исследования ограничил проведение сравнительной характеристики двух групп пациентов с МС при использовании двух критериев висцерального ожирения, т.к. в группу пациентов с МС (ОТ) вошли 51 % пациентов, имеющих показатель тЭЖТ ≥ 7 мм. Несмотря на это, в группе пациентов с МС (тЭЖТ) определялись более высокие значения инсулина и индекса НОМА-IR и более высокие уровни резистина и ИЛ-6, чем у пациентов с МС (ОТ). Также в группе с МС (тЭЖТ) чаще определялась гиперлептинемия, гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что показатель тЭЖТ ≥ 7 мм является более точным косвенным маркером ИР, чем ОТ ≥ 94 см. При использовании тЭЖТ ≥ 7 мм в качестве основного критерия МС в сформированную группу попадает большее количество пациентов с ИР и нейрогуморальными нарушениями, обусловленными высокой степенью активности ВЖТ.

5 ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ РИСКА С ИНДЕКСОМ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИБС

Для оценки степени тяжести поражения коронарного русла мы использовали индекс распространенности коронарного атеросклероза – ИКА_G, косвенно характеризующий долю коронарного русла, пораженную атеросклерозом [111], который оценивается в баллах от 0 до 100. В ранее проведенных исследованиях ИКА_G применялся для оценки тяжести поражения коронарного русла у пациентов с разными формами ИБС [92, 156, 319].

5.1 Анализ взаимосвязи толщины эпикардиальной жировой ткани и других факторов риска с распространенностью коронарного атеросклероза

Было проведено сопоставление средних показателей ИКА_G у пациентов с разной тЭЖТ и пороговыми значениями тЭЖТ, определенными с помощью разведочного анализа (тЭЖТ ≤ 5 мм; тЭЖТ 6-9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм). В группе с тЭЖТ ≤ 5 мм средние показатели ИКА_G составили 26 (20; 30) баллов, в группе тЭЖТ 6-9 мм – 28 (24; 34) баллов, в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм – 34 (32; 36) балла. Таким образом, самое тяжелое поражение коронарного русла было в группе пациентов с тЭЖТ ≥ 10 мм, различия между группами были статистически значимыми (p = 0,005) (рис. 5.1).

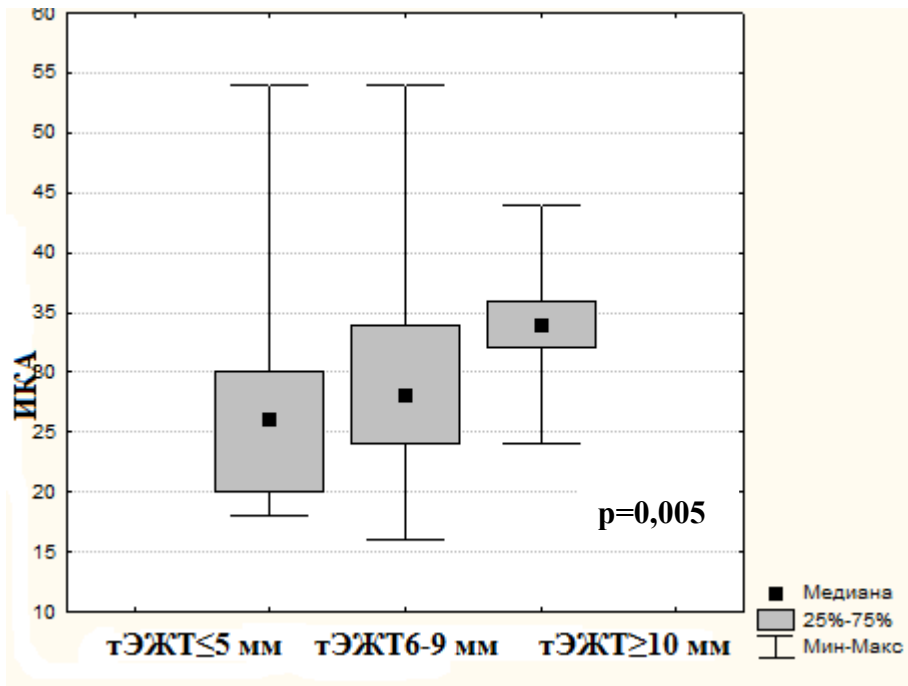


Рисунок 5.1 – Сравнительная характеристика ИКА_G в группах с разной тЭЖТ

Для оценки взаимосвязи ИКА_G с показателем тЭЖТ был проведен корреляционный анализ по Спирмену на всей основной группе исследования (n = 186) (рис. 5.2).

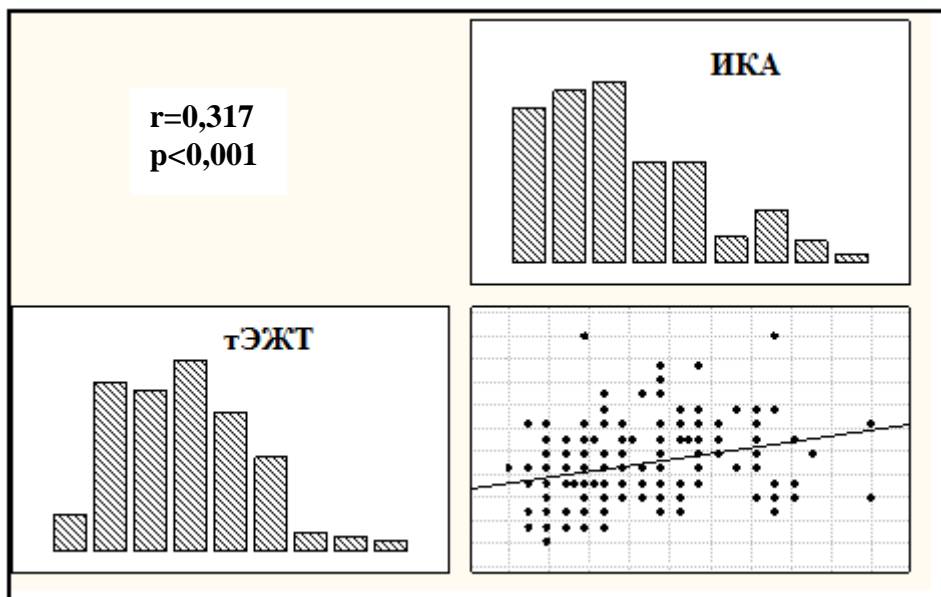


Рисунок 5.2 – Взаимосвязь тЭЖТ с ИКА_G

Показатель тЭЖТ положительно коррелировал с ИКА_G, что

свидетельствует о линейной связи тЭЖТ со степенью тяжести поражения коронарного русла атеросклерозом. Данные корреляционного анализа ИКА_G с другими метаболическими ФР представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Анализ взаимосвязи ИКА_G с факторами риска

Факторы риска	Показатели корреляции с ИКА _G
ИМТ, кг/м ²	$r = 0,073; p = 0,315$
ОТ, см	$r = 0,045; p = 0,540$
САД, мм рт. ст	$r = 0,136; p = 0,063$
ДАД, мм рт. ст	$r = 0,140; p = 0,050$
Глюкоза, ммоль/л	$r = 0,171; p = 0,019$
Инсулин, мкМЕ/мл	$r = 0,222; p = 0,002$
Индекс НОМА-IR	$r = 0,245; p < 0,001$
ХСЛПВП, ммоль/л	$r = -0,131; p = 0,074$
ОХС, ммоль/л	$r = 0,051; p = 0,481$
ТГ, ммоль/л	$r = 0,156; p = 0,032$
ХСЛПНП, ммоль/л	$r = 0,001; p = 0,984$
Апо А1, г/л	$r = -0,039; p = 0,591$
Апо В, г/л	$r = 0,074; p = 0,310$
ЛПa, мг/л	$r = 0,141; p = 0,050$
Лептин, нг/мл	$r = 0,200; p = 0,005$
Адипонектин, мкг/мл	$r = -0,252; p < 0,001$
Резистин, нг/мл	$r = 0,174; p = 0,017$
ФНО-α, пкг/мл	$r = 0,152; p = 0,037$
ИЛ-6, пкг/мл	$r = 0,263; p < 0,001$

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые связи

В результате корреляционного анализа было выявлено, что ИКА_G положительно коррелировал с показателями углеводного обмена: глюкозой, инсулином и индексом НОМА-IR, причем наиболее интенсивная связь

обнаружена у индекса НОМА-IR. Из показателей липидного спектра крови с ИКА_G показали слабую связь только ТГ и ЛПа. Отсутствие корреляции ИКА_G с другими показателями липидного спектра крови было связано с приемом 32 % пациентов гиполипидемической терапии. Все пациенты получали только препараты из группы статинов, которые в меньшей степени влияют на уровень ТГ, чем на уровень липопротеидов и не оказывают воздействия на уровень ЛПа. Также была выявлена связь величины ДАД с ИКА_G. Из других изучаемых метаболических ФР с ИКА_G значимо положительно коррелировали уровни лептина, резистина, ФНО-α и ИЛ-6. Значимая отрицательная корреляционная связь ИКА_G выявлена с уровнем адипонектина.

Показатели ожирения ИМТ и ОТ не коррелировали с ИКА_G. Дополнительно был проведен корреляционный анализ у пациентов с выраженным АО (ОТ ≥ 102 см) для оценки взаимосвязи висцерального ожирения со степенью тяжести поражения коронарного русла (рис. 5.3). В группе пациентов с выраженным АО была получена положительная корреляционная связь ОТ с ИКА_G ($r = 0,394$; $p = 0,046$).

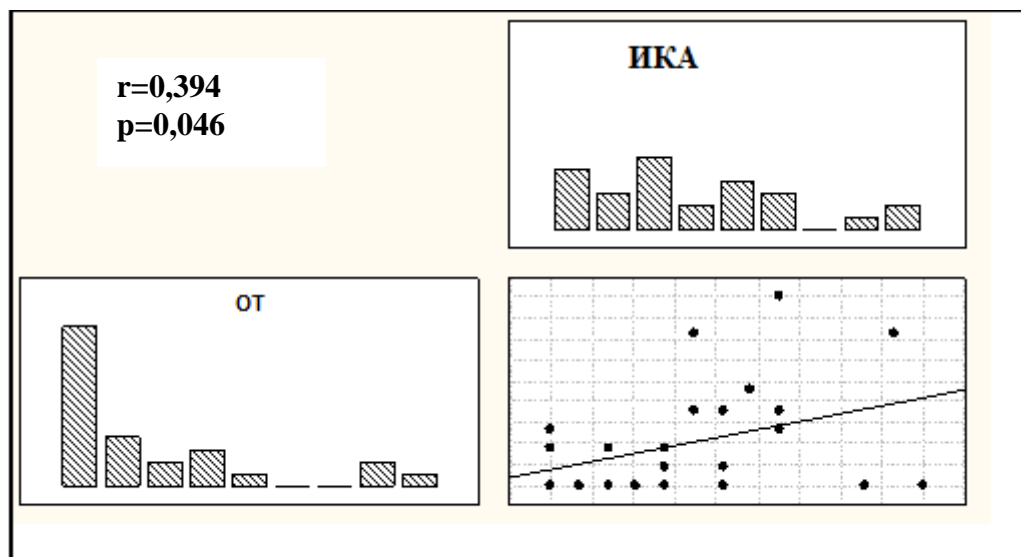


Рисунок 5.3 – Корреляционная взаимосвязь ОТ с ИКА_G
(в группе с ОТ ≥ 102 см)

5.2 Регрессионная модель оценки взаимосвязи толщины эпикардиальной жировой ткани и других факторов риска с индексом

распространенности коронарного атеросклероза у больных с ИБС

С целью определения прогностического значения тЭЖТ для оценки степени тяжести поражения коронарного русла был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ, где в качестве предиктора был включен только показатель тЭЖТ, а в качестве результирующей переменной был принят показатель ИКА_G.

С целью поиска адекватной модели регрессии исследование проводили в несколько серий. Для этого после каждой серии проводили анализ остатков (разность между фактическим и предсказанным значением отклика).

При этом каждый раз исключали из выборки экстремальные наблюдения (выбросы), дающие остатки за пределами $\pm 2\sigma$. В итоге из 186 наблюдений 37 были исключены к последней (пятой) серии исследования.

В результате регрессионного анализа были получены параметры линейного уравнения регрессии, позволяющие в каждом конкретном случае прогнозировать значение ИКА_G. Уравнение имело следующий вид:

$$ИКА_G = 18,28 + 1,25mЭЖТ, \text{ где}$$

ИКА_G – предсказанное значение индекса распространенности коронарного атеросклероза;

18,28 – свободный член уравнения;

1,25 – весовой коэффициент регрессии.

Показатели линейной регрессионной модели для тЭЖТ представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Результаты линейной регрессии для предиктора тЭЖТ и зависимой переменной ИКА_G

	Итоги регрессии для зависимой переменной: ИКА мн. ре R= ,58436524 R2= ,34148273 Скорректир. R2= ,33700303 F(1,147)=76,229 p<,00000 Станд. ошибка оценки: 4,3649					
N=149	БЕТА	Стд.Ош. БЕТА	В	Стд.Ош. В	t(147)	p-уров.
Св. член			18,27879	0,956049	19,11910	0,000000
тЭЖТ	0,584365	0,066931	1,24833	0,142979	8,73091	0,000000

Примечание: св. член – свободный член уравнения;

Стд. Ош – стандартная ошибка; p – уровень статистической значимости

Результаты анализа показали, что исследуемый предиктор (тЭЖТ) оказывает статистически значимое влияние ($F = 76,23$; $p < 0,001$) на прогноз величины ИКА_G. Таким образом, 34,1 % вариабельности признака тЭЖТ было связано с вариабельностью ИКА_G.

Однако предсказательная сила полученной зависимости для единственного фактора изучаемого фактора (тЭЖТ) была невысока, так как значение коэффициента детерминации было далеко от 1 ($R^2 = 0,341$) (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Результаты однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении ИКА_G

Статистические показатели	Итоговые показатели однофакторного регрессионного анализа
R	0,58437
R ²	0,34148
Скорр. R ²	0,33700
F (1,147)	76,22877
p	<0,001
Стд. Ош. Оценки	4,3685

Примечания: Скорр. R² - скорригированный коэффициент детерминации;

p – уровень статистической значимости;

Стд. Ош. Оценки – стандартная ошибка оценки

Полученная математическая регрессионная модель показала свою адекватность, на что указывает нормальный вероятностный график остатков. Чем меньше остатки (разница между наблюдением и предсказанным значением каждого случая), тем ближе располагаются к прямой значения остатков. На

полученном нами вероятностном графике большинство значений остатков сосредоточено вблизи прямой нормальной вероятности (рис. 5.4).

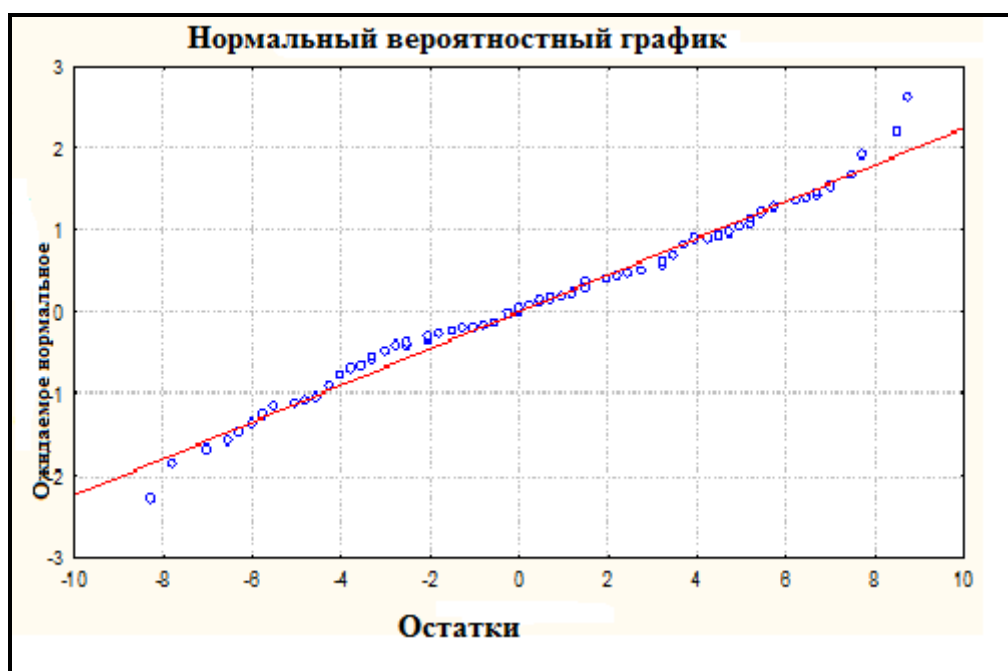


Рисунок 5.4 – Вероятностный график остатков однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении ИКА_G

Для оценки наиболее значимой совокупности предикторов, оказывающих влияние на конкретное значение ИКА_G у пациентов с ожирением был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. Для поиска оптимальной регрессионной модели применяли метод линейного пошагового регрессионного анализа с включениями. С целью поиска адекватной модели исследование проводили в несколько серий. Для этого после каждой серии проводили анализ остатков – разностей между фактическим и предсказанным значением отклика.

При этом каждый раз исключали из выборки экстремальные наблюдения (выбросы), дающие остатки за пределами $\pm 2\sigma$. В итоге из 186 наблюдений 33 были исключены к последней (седьмой) серии исследования.

Результаты анализа показали, что полученная совокупность предикторов оказывает статистически значимое влияние ($F = 19,42$; $p < 0,001$) на прогноз величины ИКА_G. Предсказательная сила полученной зависимости была

удовлетворительной, так как значение коэффициента детерминации R^2 составило 0,549. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Результаты многофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности совокупности ФР в отношении ИКА_G

Статистические показатели	Итоговые показатели многофакторного регрессионного анализа
R	0,74161
R^2	0,54999
Скорр. R^2	0,52167
F (1,147)	19,41883
p	<0,001
Стд. Ош. Оценки	4,09926

*Примечания: Скорр. R^2 – скорректированный коэффициент детерминации;
p – уровень статистической значимости;
Стд. Ош. Оценки – стандартная ошибка оценки*

На математическую адекватность регрессионной модели указывает нормальный вероятностный график остатков.

На полученном графике большинство значений остатков сосредоточено вблизи прямой нормальной вероятности (рис. 5.5).

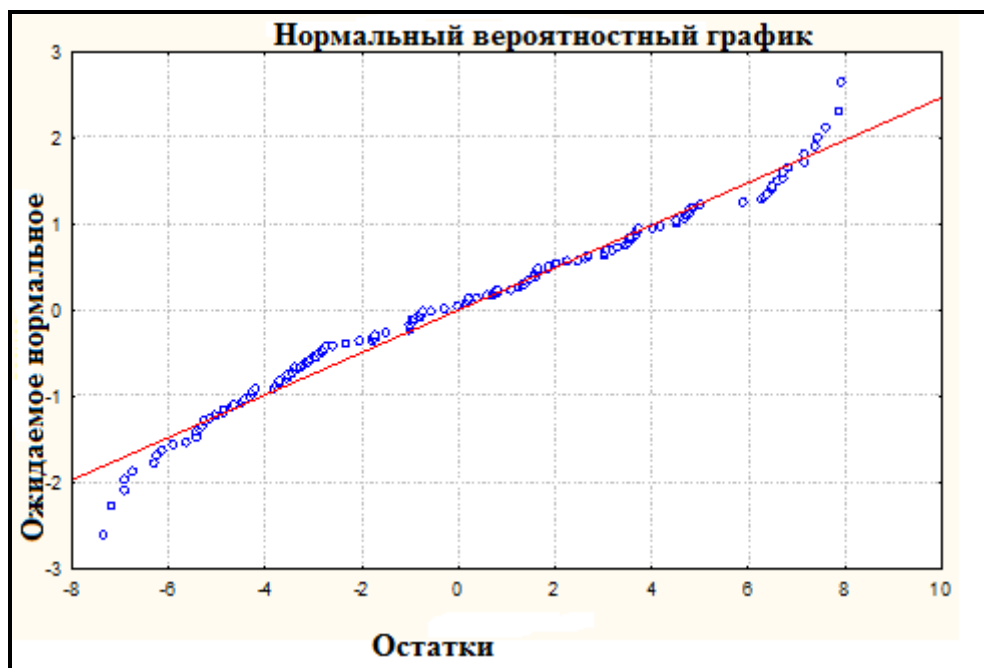


Рисунок 5.5 – Вероятностный график остатков многофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности совокупности ФР в отношении ИКА_G

В результате регрессионного анализа были выделены 7 предикторов, статистически значимо определяющих зависимую переменную – ИКА_G (табл. 5.5). Полученную совокупность предикторов составили тЭЖТ, резистин, глюкоза, адипонектин, ХСЛПВП. Предикторы ИЛ-6 и ФНО также были включены в модель, так как их уровень значимости (p) незначительно выходит за пределы критического уровня (0,05). Таким образом, изменение величины полученных предикторов в 54,9 % случаев приводило к изменению величины ИКА_G.

Таблица 5.5 – Результаты многофакторной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности ФР в отношении ИКА_G

N=153	Итоги регрессии для зависимой переменной: ИКА R= ,74161192 R2= ,54998825 Скорр. R2= ,52166583 F(9,143)=19,419 p<0,0000 Станд. ош. оценки: 4,0993					
	БЕТА	Стд.Ош. БЕТА	В	Стд.Ош. В	t(143)	p-уров.
Св.член			34,395	7,552	4,55	0,000
<i>тЭЖТ</i>	0,390	0,069	0,918	0,163	5,63	0,000
Резистин	0,453	0,063	0,451	0,063	7,15	0,000
Глюкоза	0,152	0,058	0,734	0,283	2,60	0,010
Адипонектн	-0,175	0,062	-0,253	0,089	-2,84	0,005
ХСЛПВП	-0,138	0,057	-0,723	0,301	-2,40	0,018
ИЛ-6	0,118	0,065	0,125	0,069	1,83	0,069
ФНО	0,117	0,063	0,173	0,094	1,85	0,066
НОМА-IR	0,105	0,060	0,194	0,111	1,75	0,082
ОТ	-0,113	0,065	-0,136	0,078	-1,74	0,085

Примечания: БЕТА – стандартизованные коэффициенты регрессии;
Скорр. R² – скорректированный коэффициент детерминации;
P – уровень статистической значимости;
Стд. Ош. Оценки – стандартная ошибка оценки

Таким образом, были получены параметры линейного уравнения регрессии, позволяющего прогнозировать значение ИКА_G, которое имело следующий вид:

$$\text{ИКА}_G = 34,40 + 0,92 \text{ тЭЖТ} + 0,45P + 0,73 \text{ Гл} - 0,25\text{Адип} - 0,72 \text{ ЛВП} + 0,13 \text{ ИЛ} + 0,17\text{ФНО}$$

где ИКА_G – предсказанное значение индекса распространенности коронарного атеросклероза по Gensini;

34,40 – свободный член уравнения;

тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани в мм;

P – резистин в нг/мл;

Гл – глюкоза в ммоль/л;

Адип – мкг/мл;

ЛВП – липопротеиды высокой плотности в мкм/л;

ИЛ – интерлейки-6 в пг/мл;

ФНО – фактор некроза опухоли- α в пг/мл.

Из таблицы 5.5 видно относительное влияние каждого предиктора на отклик. Это влияние оценивалось по абсолютным величинам стандартизованных коэффициентов регрессии (БЕТА). По силе влияния на отклик ($ИКА_G$) предикторы расположились по убыванию в следующем порядке: резистин, тЭЖТ, адипонектин, глюкоза, ХС ЛПВП, ИЛ-6 и ФНО- α . Причем показатели адипонектина и ХС ЛПВП имели отрицательные модули коэффициентов регрессии, т.е. увеличение данных показателей приводило к уменьшению значения отклика ($ИКА_G$).

5.3 Сравнительная характеристика степени тяжести поражения коронарного русла у пациентов с метаболическим синдромом и без него в группах с различными диагностическими критериями висцерального ожирения

Основной целью формирования МС является выделение группы риска коронарного атеросклероза с целью своевременного профилактического вмешательства. Поэтому нами была проведена оценка степени поражения коронарного русла у пациентов с МС, диагностированного с помощью двух критериев висцерального ожирения: тЭЖТ и ОТ. Так, пороговое значение $ОТ \geq 94$ см является общепринятым согласно классификации МС ВНОК (2009), а критерий $тЭЖТ \geq 7$ мм был получен впервые в нашем исследовании (глава 4) как пороговое значение эпикардального ожирения и неинвазивный маркер ИР. Были изучены группы МС (ОТ), МС (тЭЖТ) и без МС, формирование которых описано в главе 4, в отношении особенностей распространенности и тяжести коронарного атеросклероза.

Было выявлено, что среднее значение показателя $ИКА_G$ в группе МС (тЭЖТ) составило 32 (24;36) балла и было статистически значимо выше, чем у пациентов без МС, где оно составило 25,5 (20; 28) баллов ($p < 0,001$) (рис. 5.6).

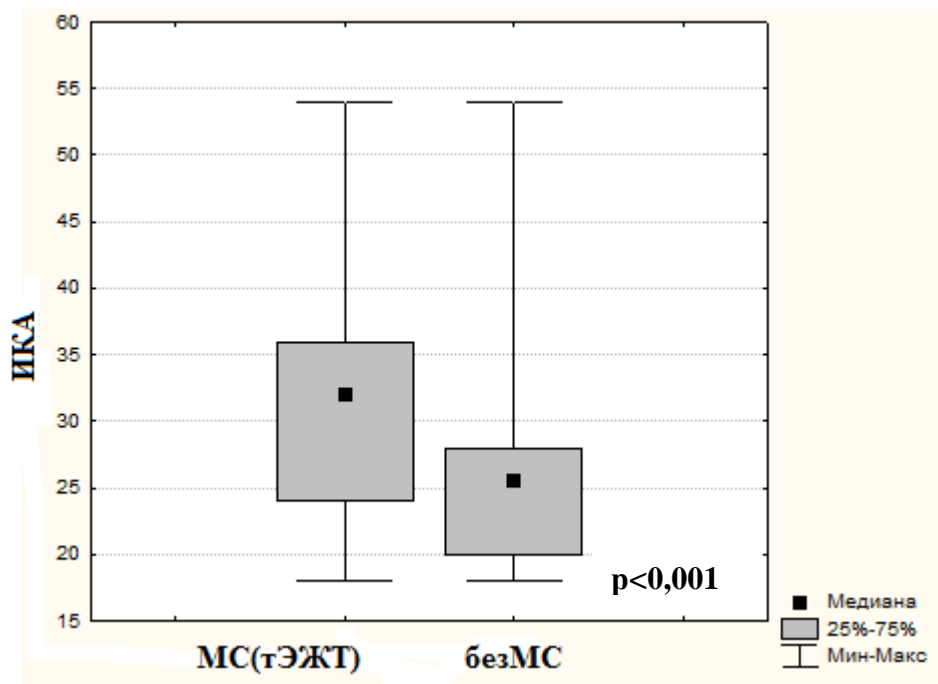


Рисунок 5.6 – Средние показатели ИКА_G в группах с МС (гЭЖТ) и без МС

При проведении анализа показателей ИКА_G в группе пациентов с МС (ОТ) выявлено, что среднее значение ИКА_G в этой группе было также выше и составило 28 (24; 34) баллов, чем у пациентов без МС, где оно составило 25,5 (20; 28) баллов (рис. 5.7).

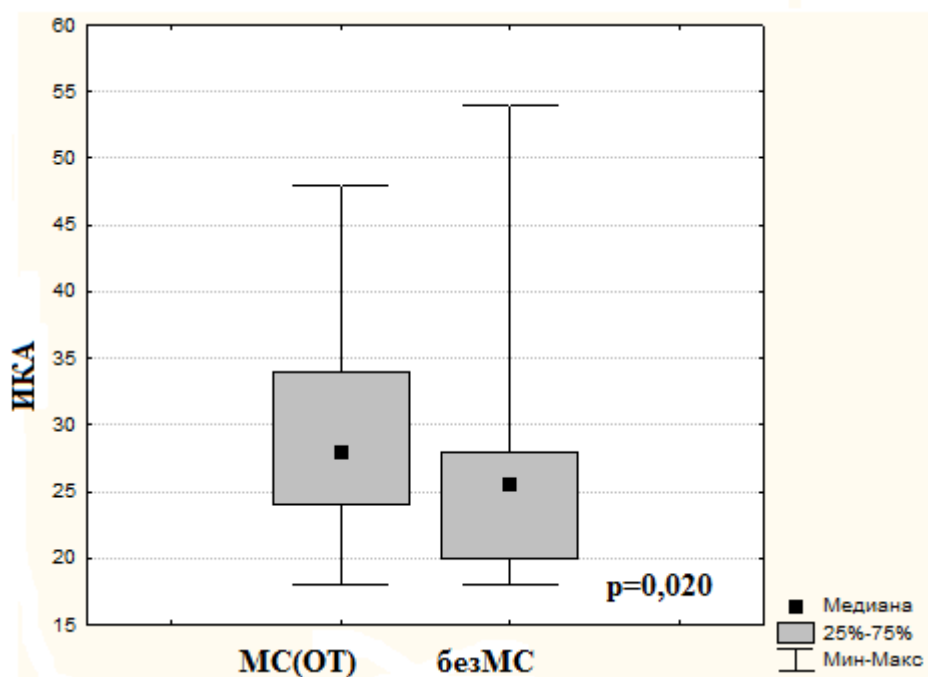


Рисунок 5.7 – Средние показатели ИКА_G в группах с МС (ОТ) и без МС

Полученные различия были статистически значимыми ($p = 0,020$), но уровень значимости был значительно ниже, чем при сравнении группы МС (тЭЖТ) с группой пациентов без МС ($p < 0,001$).

Далее нами был проведен сравнительный анализ средних показателей ИКА_G в группах с МС (тЭЖТ) и МС (ОТ). Несмотря на то, что дизайн научной работы предполагал изучение МС на одной и той же группе исследования и 47 пациентов (51 %) в группе МС (ОТ) имели показатель тЭЖТ ≥ 7 мм, было получено более высокое значение ИКА_G в группе МС (тЭЖТ), которое составило 32 (24; 36) балла. В группе МС (ОТ) среднее значение было ниже и составило 28 (24; 34) баллов, но различия были статистически незначимы ($p = 0,155$) (рис. 5.8).

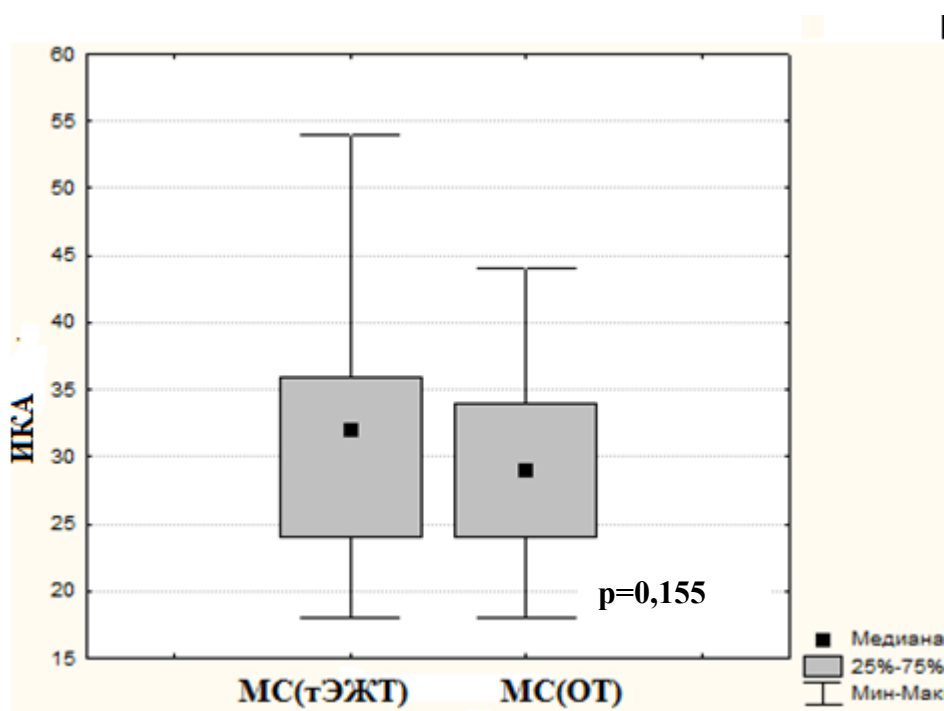


Рисунок 5.8 – Средние показатели ИКА_G в группах с МС (тЭЖТ) и МС (ОТ)

Таким образом, при анализе средних показателей ИКА_G самое высокое значение было в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм. Выявлена положительная

корреляционная связь тЭЖТ с ИКА_G, характеризующим степень тяжести поражения коронарного русла атеросклерозом. Помимо тЭЖТ, корреляционная связь ИКА_G была выявлена с ИЛ-6 ($p < 0,001$), адипонектином ($p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($p < 0,001$), а также с лептином ($p = 0,005$), резистином ($p = 0,017$), ФНО- α ($p = 0,37$), глюкозой ($p = 0,019$). Показатели ЛПа, ТГ и ДАД были связаны с ИКА_G слабо ($p = 0,050$).

Значения ОТ и ИМТ не показали корреляционной взаимосвязи с ИКА_G при анализе, проведенном на всей группе исследования ($n = 186$). При проведении дополнительного корреляционного анализа у пациентов в группе с $ОТ \geq 102$ см была получена взаимосвязь ОТ и ИКА_G ($p = 0,046$).

При проведении однофакторного регрессионного анализа с тЭЖТ в качестве предиктора было выявлено статистически значимое влияние значения тЭЖТ на прогноз величины ИКА_G. Так, 34,1 % вариабельности признака тЭЖТ было связано с вариабельностью ИКА_G.

Методом многофакторного регрессионного анализа была выявлена совокупность предикторов, статистически значимо оказывающих влияние на величину ИКА_G. Такими предикторами в порядке убывания значимости стали резистин, тЭЖТ, адипонектин, глюкоза, ХС ЛПВП, ИЛ-6 и ФНО- α . В совокупности полученные предикторы оказывали статистически значимое влияние ($F = 19,42$ $p < 0,001$) на прогноз величины ИКА_G. Изменение величины полученных предикторов в 52,1 % случаев приводило к изменению величины ИКА_G.

При анализе степени тяжести поражения коронарного русла в группах с МС, диагностированного с помощью разных критериев висцерального ожирения и группой без МС, было выявлено, что самые высокие средние показатели ИКА_G были в группе МС (тЭЖТ). Полученные значения ИКА_G были выше, чем в группе пациентов без МС, причем уровень статистической значимости различий был высокий ($p < 0,001$). А в группе МС (тЭЖТ), показатели ИКА_G были выше, чем в группе МС (ОТ), но различия были незначимыми ($p = 0,155$).

6 ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ИХ СТЕНТИРОВАНИЯ

6.1 Сравнительная характеристика пациентов в группах с наличием и отсутствием рестеноза КА после их стентирования

Пациенты группы исследования ($n = 186$) после проведения стентирования наблюдались в кабинете восстановительного лечения АККД в течение 1 года (средний период наблюдения составил $9,4 \text{ мес.} \pm 1,2 \text{ мес.}$). Оценить исходы реваскуляризации удалось у 185 пациентов, 1 пациент выпал из исследования в связи с потерей с ним контакта.

За период наблюдения ССО произошли у 58 человек (31,3 %), при этом у одного пациента регистрировалось от одного до трех сердечно-сосудистых событий. Так был зарегистрирован 1 случай внезапной смерти (0,5 %), 9 (4,9 %) случаев ОКС, 27 случаев (14,5 %) повторной реваскуляризации, 52 случая (28 %) возобновления клиники стабильной стенокардии или безболевой ишемии, в том числе 26 случаев (14 %) были связаны с рестенозом стентированной артерии. Структура ССО представлена на рисунке 6.1.

Всем пациентам с клиническими проявлениями рестеноза была проведена диагностическая КАГ. В результате признаки рестеноза с сужением просвета стентированной артерии более 50 % были выявлены у 26 пациентов. Кроме того, у 6 пациентов, госпитализированных с ОКС, на диагностической КАГ был выявлен также рестеноз. Таким образом, рестеноз был диагностирован в 32 случаях, что составило 17,3 % от числа всех пациентов, которым удалось оценить исходы реваскуляризации ($n = 185$). При проведении анализа структуры осложнений, возникших в течение 1 года наблюдения после ЧКВ со стентированием у мужчин с ожирением (31,3 %), было выявлено, что 55 % (32 пациента из 58) осложнений составил рестеноз КА с возобновлением клиники стенокардии.

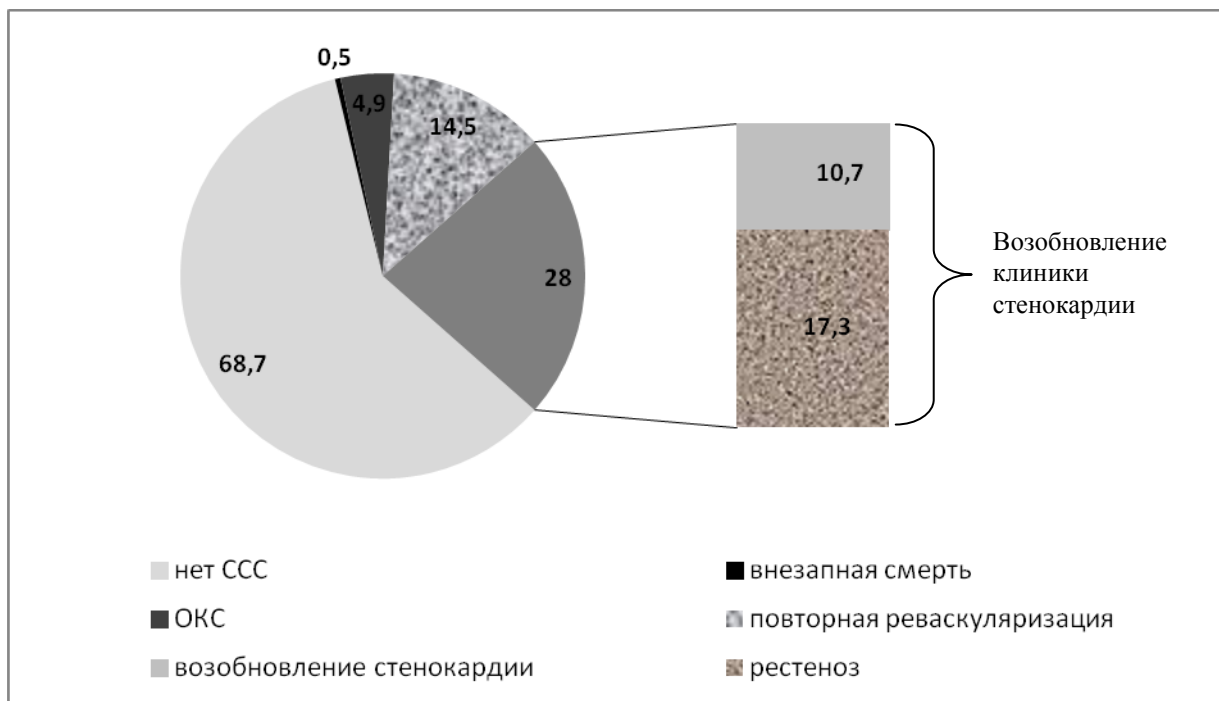


Рисунок 6.1 – Структура ССО у пациентов после ЧКВ со стентированием в течение 1 года наблюдения

С целью оценки ФР рестеноза КА у пациентов с ожирением из анализа были исключены больные с другими ССО. Таким образом, оставшиеся пациенты составили 2 группы сравнения:

Группа P(+) – больные с рестенозом после стентирования КА, n = 32.

Группа P(-) – больные без рестеноза и других ССО после стентирования КА, n = 127.

Далее нами было проведено сравнение пациентов в группах P(+) и P(-), а также анализ метаболических показателей как возможных предикторов рестеноза у пациентов с ожирением после стентирования КА.

Выявлено, что к окончанию исследования у 26 пациентов (81 %) с рестенозом была клиника стенокардии напряжения или безболевого ишемия миокарда II-IV ф. кл., 6 пациентов (19 %) доставлены в АККД с ОКС. Рестеноз был диагностирован в среднем через 5,4 мес. ± 1,6 мес. после стентирования.

Для оценки сопоставимости групп по принимаемой медикаментозной терапии на момент оценки исходов стентирования был проведен анализ проводимой медикаментозной терапии (табл. 6.1).

Таблица 6.1 – Сравнительная характеристика лекарственной терапии в группах сравнения, n (%)

Препараты	Группы		
	P(+) (n = 32)	P(-) (n = 127)	p
Аспирин	32 (100)	125 (98)	0,475
Клопидогрель	31 (97)	125 (98)	0,564
Статины	26 (80)	105 (83)	0,849
ИАПФ	13 (40)	58 (46)	0,608
β-блокаторы	24 (76)	99 (78)	0,721
БКК	6 (19)	23 (18)	0,933
Нитраты	8 (25)	3 (2)	<0,001

В группе P(+) количество больных, принимавших клопидогрель, ИАПФ, β- блокаторы, БКК и статины, было ниже, но статистически значимых различий между группами выявлено не было. В группе P(+) количество больных, принимавших БКК, было больше, но также без статистически значимых различий с группой P(-). Были выявлены статистически значимые различия в приеме нитратов, так в группе пациентов P(+) на 19,5 % чаще пациенты принимали пролонгированные нитраты, что закономерно объясняется наличием пациентов с возобновлением клиники стенокардии в этой группе.

Клиническая характеристика пациентов в группах с наличием и отсутствием рестеноза приведена в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Клиническая характеристика пациентов с группами с наличием и отсутствием рестеноза

Показатели	Группы		
	P(+) (n = 32)	P(-) (n = 127)	p
Возраст (лет), M ± SD	59,1 ± 8,3	58,4 ± 6,5	0,746
ГБ, n (%)	26 (81)	89 (70)	0,206
ПИКС в анамнезе, n (%)	14 (44)	52 (41)	0,773
Табакокурение, n (%)	25 (78)	75 (59)	0,046
Наследственность, n (%)	12 (37)	44 (35)	0,762
ХСН (ф. кл.), M ± SD	2,1 ± 1,1	1,5 ± 1,0	0,003

Примечания: p - уровень статистической значимости различий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ГБ – гипертоническая болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В группе P(+) на 19 % чаще пациенты курили, чем в группе P(-), отличия между группами были статистически значимыми. Также в группе P(+) был выше функциональный класс ХСН.

Пациенты в группах P(+) и P(-) не отличались по возрасту, по частоте АГ, наличию инфаркта миокарда в анамнезе, отягощенной наследственности.

Степени тяжести поражения атеросклеротического поражения коронарного русла и ангиографические характеристики в группах представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Сравнительная характеристика степени тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла и параметров ЧКВ в группах P(+) и P(-)

Показатели	Группы		
	P(+) (n = 32)	P(-) (n = 127)	p
ЧКВ со стентированием, n (%)	32 (100)	127 (100)	1,0
Ранее проводимое ЧКВ, n (%)	2 (6)	9 (7)	0,867
Давление раздувания баллона, атм	9,1 ± 2,7	10,1 ± 1,3	0,733

M ± SD			
Время тракции (сек), M ± SD	32,4 ± 6,6	34,3 ± 5,7	0,873
Длина стентированного участка артерии (мм), M ± SD	17,8 ± 5,5	14,4 ± 6,7	0,874
Количество больных с ЧКВ одного стеноза, %	100	100	1,0
более одного стеноза, %	0	0	
ИКА _G (баллы), Med (ВКВ; НКВ)	32 (25; 36)	26 (22; 32)	0,005

Группы были сопоставимы по количеству оперированных стенозов и ранее перенесенному ЧКВ. В группе P(+) средняя длина стентированного участка была больше, но отличия от группы P(-) были статистически незначимы. При анализе ИКА_G средний балл в группе P(+) исходно был выше и отличия между группами были статистически значимыми.

Сравнение дооперационных значений ФР у пациентов в группах с разными исходами выявило, что группы не отличались по средним показателям исходных цифр САД и ДАД, а также значений основных показателей липидного спектра крови (табл. 6.4).

Таблица 6.4 – Сравнительная характеристика пациентов с разными исходами после ЧКВ

Фактор риска	Группы		
	P(+) (n = 32)	P(-) (n = 127)	p
ИМТ, кг/м ² ; M ± SD	34,33 ± 5,98	34,56 ± 2,96	0,629
ОТ, см; Med (ВКВ; НКВ)	98 (94; 102)	94,5 (93; 99)	0,057
САД, мм рт. ст.; Med (ВКВ; НКВ)	145 (125; 150)	145 (130; 150)	0,342
ДАД, мм рт. ст.; Med (ВКВ; НКВ)	85 (80; 90)	85 (80; 95)	0,411
ОХС, ммоль/л; M ± SD	5,37 ± 0,83	5,4 ± 1,2	0,935
ЛПВП, моль/л; Med (ВКВ; НКВ)	0,98 (0,90; 1,25)	0,97 (0,88; 1,09)	0,247
ЛПНП, моль/л; Med (ВКВ; НКВ)	3,3 (2,4; 4,0)	3,3 (2,0; 4,0)	0,375
ТГ, ммоль/л; Med (ВКВ; НКВ)	1,9 (1,7; 2,2)	1,8 (1,5; 2,3)	0,626
Апо А1, г/л; Med (ВКВ; НКВ)	1,15 (0,92; 1,33)	1,21 (0,95; 1,39)	0,367
Апо В, г/л; Med (ВКВ; НКВ)	1,20 (0,98; 1,36)	1,12 (0,90; 1,41)	0,515
ЛПа, мг/л; Med (ВКВ; НКВ)	426 (280; 535)	276 (167; 450)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л; M ± SD	5,70 ± 1,39	5,39 ± 1,03	0,221

Инсулин, мкМЕ/мл; Med (ВКв; НКв)	9,2 (4,8; 18,1)	5,76 (2,0; 11,65)	0,012
НОМА-IR, Med; (ВКв; НКв)	2,1 (1,2; 4,5)	1,38 (0,5; 2,99)	0,011
тЭЖТ, мм; Med (ВКв; НКв)	7,0 (6,0; 9,5)	5,0 (4,0; 8,0)	0,011
ФНО α, пкг/мл; Med (ВКв; НКв)	6,4 (1,4; 10,4)	3,0 (2,3; 7,5)	0,028
ИЛ 6, пкг/мл; M \pm SD	8,2 \pm 2,4	5,1 \pm 2,3	<0,001
Лептин, нг/мл; Med (ВКв; НКв)	14,4 (8,9; 21,0)	9,6 (6,7; 14,7)	<0,001
Адипонектин, мкг/мл; Med (ВКв; НКв)	7,6 (4,4; 13,2)	8,9 (5,5; 14,3)	0,102
Резистин, нг/мл; Med (ВКв; НКв)	11,6 (5,8; 16,4)	8,0 (5,6; 12,9)	0,057

Примечания: p – уровень достигнутой статистической значимости при сравнении двух групп; жирным шрифтом выделена статистически значимая связь

В группе P(+) исходно были выявлены более высокие показатели ЛПа. У пациентов с рестенозом перед проведением стентирования определялись более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR, а средние значения глюкозы крови в группах не отличались.

При анализе показателей ожирения было выявлено, что ИМТ не отличался в обеих группах, в группе P(+) были более высокие показатели ОТ с отличием между группами, близком к статистической значимости ($p = 0,057$). Показатель тЭЖТ был выше в группе с рестенозами ($p = 0,011$).

Было установлено, что у мужчин в группе P(+) исходно были более высокие значения ИЛ -6 и ФНО- α , чем у мужчин в группе P(-).

Выявлено, что у мужчин в группе P(+) отмечались более высокие значения уровня лептина. Показатели адипонектина были ниже в этой же группе при статистически незначимых отличиях. Средние значения резистина в группе P(+) были выше, причем отличия были близки к статистической значимости ($p = 0,057$).

Для оценки связи качественного признака «наличие рестеноза» с другими качественными признаками, которые являются важными сердечно-сосудистыми ФР (АГ в анамнезе, статус курения, отягощенная наследственность, МС), проведен анализ таблиц сопряженности. А также для

анализа взаимосвязи ЭО с наличием рестеноза был проведен анализ таблиц сопряженности в группах с тЭЖТ ≤ 5 мм, 6-9 мм и ≥ 10 мм (табл. 6.5).

Таблица 6.5 – Анализ таблиц сопряженности признака «рестеноз» с другими качественными признаками

Признак	Статистический показатель		
	Критерий Хи-квадрат	Коэффициент V-Крамера	p
АГ в анамнезе	4,063	0,147	0,043
Статус курения	4,380	0,157	0,036
Наследственность	0,207	0,033	0,648
МС	2,028	0,121	0,053
Группы с разной тЭЖТ	23,038	0,351	0,001

Примечания: p – достигнутый уровень значимости; жирным шрифтом выделена статистически значимая связь

Самая сильная связь с рестенозом была выявлена с тЭЖТ (коэффициент V-Крамера 0,351). Также была установлена связь рестеноза с наличием АГ в анамнезе (коэффициент V-Крамера 0,147) и статусом курения (коэффициент V-Крамера 0,157). Рестеноз не был связан с наличием МС (коэффициент V-Крамера 0,121) и отягощенной наследственностью (коэффициент V-Крамера 0,033).

6.2 Оценка индивидуального риска рестеноза по величине толщины эпикардиальной жировой ткани

Ранее в нашем исследовании была выявлена связь показателя тЭЖТ с метаболическими ФР, основными адипокинами и провоспалительными цитокинами, а также со степенью тяжести поражения коронарного русла. Для оценки прогностического значения тЭЖТ в риске возникновения рестеноза и определения оптимального порогового значения тЭЖТ был проведен логистический регрессионный анализ, в котором каждое значение тЭЖТ выступало в качестве предиктора, а зависимой переменной был выбран

рестеноз КА. Было построено уравнение, которое отражало зависимость вероятности возникновения рестеноза от значения тЭЖТ. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \frac{\exp(-2,4007 + 0,2217 * X)}{1 + \exp(-2,4007 + 0,2217 * X)}, \text{ где}$$

P – теоретическая вероятность развития рестеноза;

X – конкретное значение тЭЖТ;

-2,4007 – свободный член уравнения.

В таблице 6.6 приведены показатели, отражающие силу связи между фактической принадлежностью пациентов к группе P(+) и принадлежностью к этой группе, предсказанной по уравнению логит-регрессии с одним предиктором – тЭЖТ. Основным показателем – процент верного предсказания (Percent Concordant) был 58,6 %. Таким образом, 58,6 % случаев полученное уравнение логит-регрессии правильно предсказывало рестеноз. Сила связи факта рестеноза и предсказания выражался коэффициентом D-Зомера (Somers' D), изменяющимся от нуля (полное несовпадение) до 1 (полное совпадение). Коэффициент Д-Зомера для полученного нами уравнения с одним предиктором тЭЖТ был равен 0,247.

Таблица 6.6 – Результаты логистической регрессии для прогнозирования риска рестеноза по тЭЖТ

Предиктор, включенный в уравнение	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	Достигнутый уровень значимости
тЭЖТ	22,6463	0,3066	58,6%	0,0017

Примечание: Association of Predicted Probabilities and Observed Responses Concordant-58,6 %; Somers' D 0,247, Hosmer and Lemeshova Goodness-of Fit Test Statistic 36,1128 with 5 DF (p < 0,0001)

Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая (рис. 6.2). Площадь под кривой составила 0,6234, что указывает на удовлетворительное качество модели.

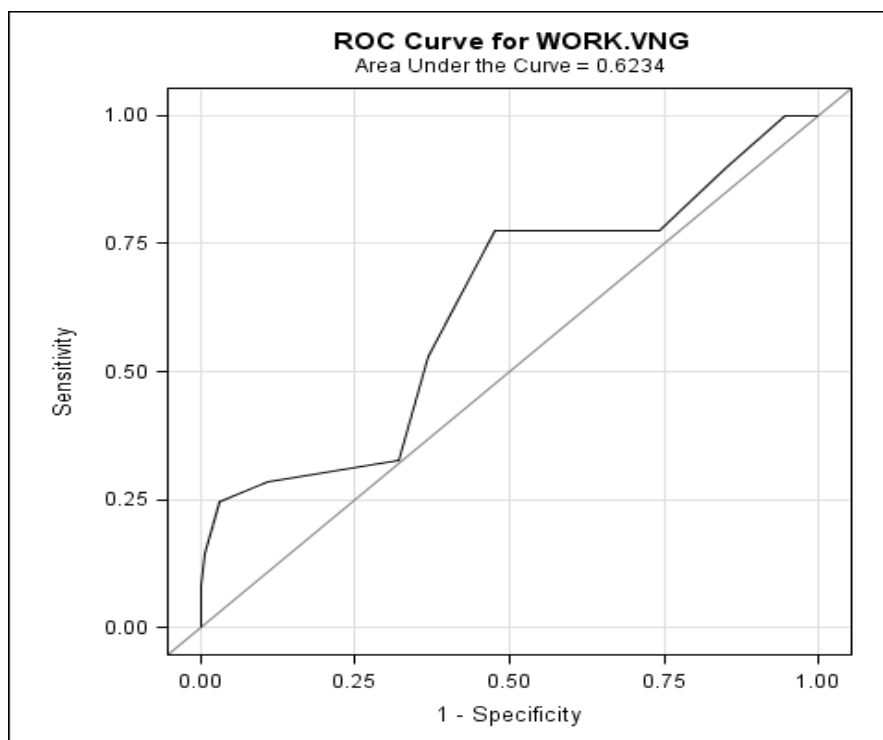


Рисунок 6.2 – ROC-кривая модели прогнозирования рестеноза для тЭЖТ.
Площадь под кривой равна 0,6234

Оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value), который составил ≥ 6 мм. Чувствительность в этом случае (доля истинно положительных результатов классификации) составила 77,6 %, специфичность составила 52,3 %, Таким образом, впервые было получено пороговое значение тЭЖТ как ФР развития рестеноза после стентирования ГМС у пациентов с ИБС на фоне ожирения.

С помощью данного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности развития рестеноза для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 6.3. Отложив по оси абсцисс измеренную величину тЭЖТ, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность возникновения рестеноза у конкретного пациента.

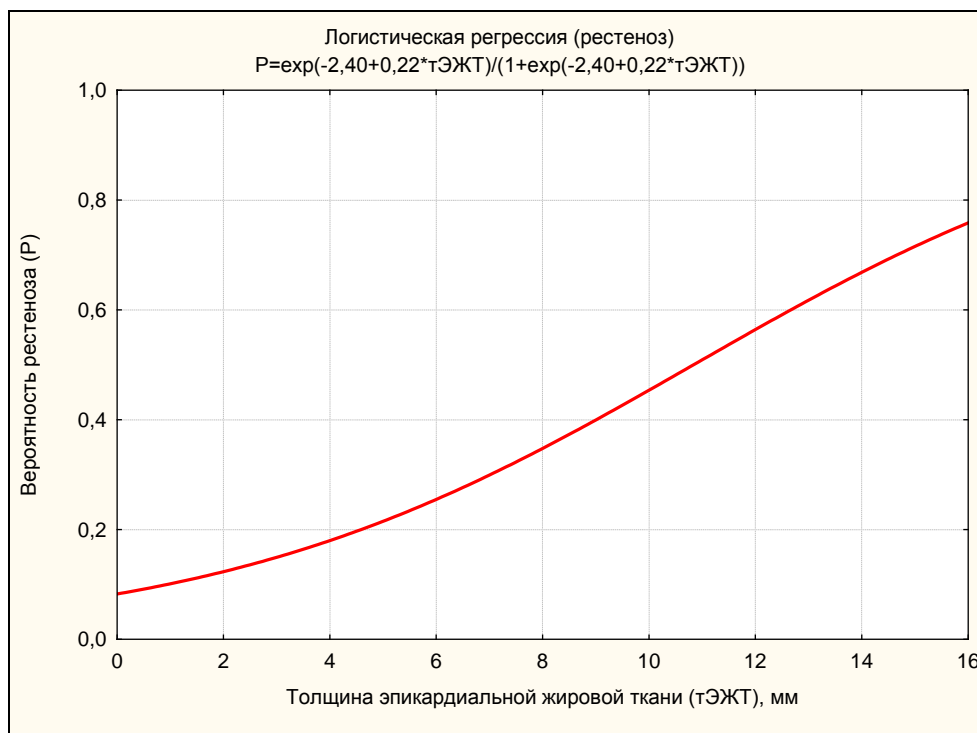


Рисунок 6.3 – Зависимость вероятности развития рестеноза от значения тЭЖТ.
 График логистической регрессии

Полученные данные имеют ограничения для общей популяции, т.к. получены только у мужчин высокого сердечно-сосудистого риска на фоне ожирения и только в отношении риска рестеноза. Но результаты данного исследования показали существующую связь тЭЖТ с риском развития рестенозов, и открывают новые перспективы исследования в области прогнозирования риска осложнений на этапе предоперационной подготовки. Также полученные пороговые значения тЭЖТ могут быть использованы как базовые ориентиры в дальнейших научных исследованиях.

6.3 Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у мужчин с ожирением

Вероятностная природа причинно-следственных связей в развитии ССО, в том числе и наиболее часто встречающегося осложнения в нашем

исследовании – рестеноза, в большинстве случаев определяется не одним, а сочетанием многих факторов. Выявление ФР рестенозов КА является целью для профилактики и снижения риска этого осложнения после стентирования. Для оценки связи изучаемых ФР с рестенозом нами был применен метод логистической регрессии, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к группе с рестенозами.

Для построения логистических уравнений использовалось 23 количественных и 3 качественных предиктора (АГ, курение, МС) в самых разнообразных сочетаниях. При построении моделей логистической регрессии использовался единый алгоритм. На первом этапе отбор переменных для включения в модели осуществлялся с помощью оценки значимости различий между группами с наличием или отсутствием рестеноза по каждому признаку.

Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения верного предсказания, – более 80 %. Таким образом, было получено уравнение с наибольшей предсказательной ценностью совокупности предикторов. При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Уравнение имело следующий окончательный вид:

$$P = \frac{\exp(-8,0248 + 0,0893 \cdot X1 + 0,00354 \cdot X2 + 0,1397 \cdot X3 - 1,1194 \cdot X4 + 0,3286 \cdot X5 + 0,0665 \cdot X6)}{1 + \exp(-8,0248 + 0,0893 \cdot X1 + 0,00354 \cdot X2 + 0,1397 \cdot X3 - 1,1194 \cdot X4 + 0,3286 \cdot X5 + 0,0665 \cdot X6)}$$

где, P – вероятность возникновения рестеноза в %;

X1 – значение лептина пациента в нг/мл;

X2 – значение липопротеина «а» в мг/л;

X3 – толщина эпикардальной жировой ткани в миллиметрах;

X4 – значение холестерина липопротеидов высокой плотности в ммоль/л;

X5 – значение глюкозы крови в ммоль/л;

X6 – значение интерлейкина-6 в пкг/мл;

-8,0248 – свободный член уравнения.

Уровень значимости для включения предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости критерия Вальда Хи-квадрат для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10 %. Пошаговый порядок (Step) включения отобранных предикторов (Variable) в уравнение с указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в таблице 6.7, по которой можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов и их совокупности при оценке уравнения логит-регрессии в целом. Согласие модели и реальных данных оценивалось с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test). Для нашего уравнения уровень значимости теста согласия составил 0,5003, т.е. созданная модель является адекватной.

Таблица 6.7 – Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии

Step	Variable	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	p
1	Лептин	15,327	0,3394	66,2 %	<0,0001
2	ЛПА	25,815	0,4095	76,3 %	<0,0001
3	тЭЖТ	27,789	0,1936	78,1 %	<0,0001
4	Глюкоза	30,202	0,2083	79,3 %	<0,0001
5	ИЛ-6	31,451	0,2023	80,6 %	<0,0001
6	ХС ЛПВП	31,813	0,1612	81,5 %	<0,0001

Примечание: Association of Predicted Probabilities and Observed Responses Concordant = 82,5 %, Somers'D 0,630, Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test = 7,3416 with 8 DF (p = 0,5003).

Из таблицы 6.7 видно, что показатель тЭЖТ был включен в уравнение логит-регрессии уже на третьем шаге. Максимальный модуль

стандартизованного коэффициента был получен для ЛПа (0,4095), также высокий стандартизованный коэффициент был у лептина (0,3394), примерно одинаковый вклад в развитие рестеноза внесли показатели глюкозы (0,2083), ИЛ-6 (0,2023) и тЭЖТ (0,1936). Минимальный вклад внес показатель ХС ЛПВП (0,1612). Итак, полученное уравнение с одним предиктором обеспечивало уровень конкордации в 66,2 %, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 76,3 %, т.е. второй предиктор добавил в этот показатель 10 %. Далее, при включении остальных предикторов в уравнение логит-регрессии уровень конкордации увеличивался незначительно и его значение для всего уравнения составило 81,5 %.

Таким образом, у пациентов с ожирением наиболее неблагоприятной совокупностью предикторов рестеноза, обеспечивающих процент верного предсказания рестеноза 81,5 %, были показатели, характеризующие нейрогуморальную активность висцеральной жировой ткани (лептин), показатели липидного спектра крови (ЛПа, ХС ЛПВП), показатель углеводного обмена (глюкоза), показатель провоспалительной активности плазмы (ИЛ-6) и показатель эпикардального ожирения (тЭЖТ).

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений, использовалось построение ROC-кривой. Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,8150 (рис. 6.4). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования рестеноза.

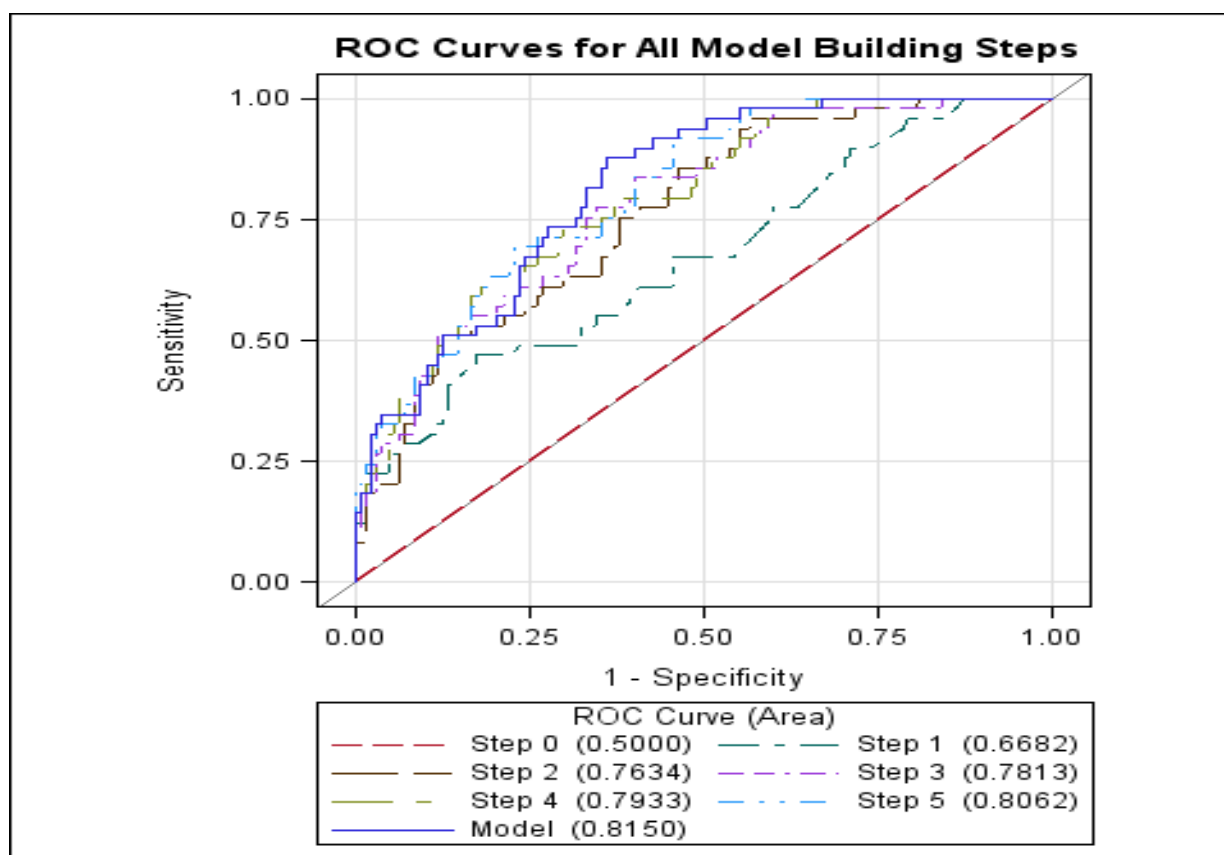


Рисунок 6.4 – ROC-кривая для модели прогнозирования рестеноза на основе регрессионного анализа.

Площадь под кривой на 6 шаге включения равна 0,8150

Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели нами создан вероятностный калькулятор развития рестеноза на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007, использующий указанное выше уравнение, в которое (калькулятор) вносятся числовые характеристики анализируемых критериев прогноза, а искомая величина «у» отображается в числовом выражении в процентах автоматически (табл. 6.8).

Таблица 6.8 – Модель прогноза рестеноза

Вероятностный калькулятор прогноза рестеноза на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007 (Интерфейс программного модуля для прогноза рестеноза КА после их стентирования)

A	B	C	D	F	G	H	I	J
	лептин	ЛПа	тЭЖТ	ЛПВП	глюкоза	ИЛ-6	Значение функции	вероятность развития

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	«у»	рестеноза
Коэффициенты модели	0,0893	0,00354	1,1397	1,1194	0,3286	0,0665		
Результаты обследования								
Расчет вероятности								

Инструкция: 1. В ячейки "результаты обследования" внести значения ФР конкретного пациента перед стентированием КА; 2. В ячейке с адресом J автоматически отразится расчётное значение вероятности рестеноза, %.

Таким образом, при анализе клинико-ангиографических характеристик пациентов с рестенозом и без рестеноза было выявлено, что пациенты с рестенозом чаще курили ($p = 0,046$), имели более высокий функциональный класс ХСН ($p = 0,003$) и были сопоставимы с группой без рестеноза по основным ангиографическим характеристикам. Было выявлено, что в группе с рестенозом был более высокий балл степени тяжести поражения коронарного русла по шкале Gensini до стентирования ($p = 0,005$). Также в группе с рестенозом были более высокие исходные значения ЛП_а, лептина, ИЛ-6, ФНО- α , инсулина, индекса НОМА-IR и тЭЖТ. С рестенозом была выявлена связь АГ в анамнезе, статуса курения и ЭО. Причем при анализе таблиц сопряженности из всех анализируемых качественных показателей, самая сильная связь рестеноза была получена с ЭО.

В данном исследовании отражена связь показателя тЭЖТ с риском рестеноза КА и получено конкретное значение тЭЖТ ≥ 6 мм как ФР рестеноза КА после их стентирования у пациентов с ожирением.

Результаты многофакторного анализа показали, что для оценки риска рестеноза у мужчин с ожирением, помимо общеклинического обследования, необходимо определение уровней ЛП_а, ИЛ-6, лептина, глюкозы крови и тЭЖТ. Полученные нами данные свидетельствуют о патогенетической связи между степенью увеличения тЭЖТ, нейрогуморальной активностью ВЖТ, провоспалительной активностью плазмы, нарушением углеводного обмена с риском рестеноза после стентирования КА. Важным фактом следует назвать

статистически значимую связь между риском возникновения рестеноза и показателем тЭЖТ, а также отсутствие такой связи с ИМТ и ОТ.

7 ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И ЕГО ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС И ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, когда изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [2, 253]. ЭЖТ оказывает влияние не только на коронарное русло, но и на миокард через паракринные механизмы с помощью адипокинов. Учитывая полученные нами данные о связи показателя тЭЖТ с нейрогуморальными, провоспалительными изменениями и тяжестью поражения коронарного русла атеросклерозом (глава 4, глава 5), а также данные о пороговом значении тЭЖТ ≥ 7 мм как фактора риска ИР, в качестве диагностического критерия ЭО был принят показатель ЭЖТ ≥ 7 мм.

Для анализа возможной взаимосвязи тЭЖТ со структурными и функциональными параметрами ЛЖ и ПЖ сердца из основной группы исследования (группа А) были исключены пациенты с перенесенным ОИМ в анамнезе. Пациенты без перенесенного ОИМ были разделены на группы, в зависимости от тЭЖТ.

Таким образом, было выделено две группы сравнения:

Группа ЭО (+): тЭЖТ ≥ 7 мм, n = 49;

Группа ЭО (-): тЭЖТ < 7 мм, n = 55.

7.1 Взаимосвязь толщины эпикардиальной жировой ткани с параметрами левого и правого желудочка сердца у больных ИБС с ожирением

С целью оценки взаимосвязи тЭЖТ с ремоделированием ЛЖ и ПЖ был проведен сравнительный анализ основных параметров сердца в группах ЭО(+) и ЭО(-).

Для исключения влияния лекарственных препаратов на результаты анализа было проведено сравнение принимаемой лекарственной терапии в изучаемых группах (табл. 7.1).

Таблица 7.1 – Лекарственная терапия в группах сравнения, n (%)

Препарат	Группа		
	ЭО (+) (n = 49)	ЭО(-) (n = 55)	p
Аспирин	46 (95)	51 (93)	0,815
Статины	33 (67)	43(78)	0,213
ИАПФ	38 (78)	47 (86)	0,297
БАБ	36 (74)	46 (84)	0,205
БКК	9(18)	7 (12)	0,426
Нитраты	14 (28)	12 (22)	0,357

В группе ЭО(-) пациенты чаще принимали статины, ИАПФ и БАБ, но различия между двумя группами сравнения были статистически незначимые. В группе ЭО(+) чаще регистрировался прием БКК и нитратов, но отличия также были незначимы. Таким образом, группы сравнения были сопоставимы по принимаемой лекарственной терапии.

Далее нами было проведено сравнение групп пациентов по основным клиническим параметрам и тяжести поражения коронарного русла (табл. 7.2).

Средние показатели тЭЖТ в группах сравнения различались и в группе ЭО(+) составили $8,4 \text{ мм} \pm 1,43 \text{ мм}$, в группе ЭО(-) – $3,49 \text{ мм} \pm 1,90 \text{ мм}$ ($p < 0,001$). Группы были сопоставимы по возрасту, цифрам САД и ф. кл. ХСН. Группы не различались по основным маркерам ожирения – ИМТ и ОТ.

Таблица 7.2 – Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения

Показатели	Группы		
	ЭО(+) (n = 49)	ЭО(-) (n = 55)	p
тЭЖТ, мм Мед (НКВ; ВКВ)	8,46 (7; 9),	3,49 (3; 5)	<0,001
Возраст, лет (M ± SD)	54,7 ± 9,5	54,9 ± 6,9	0,749

Продолжение таблицы 7.2

Показатели	Группы		
	ЭО(+) (n = 49)	ЭО(-) (n = 55)	p
САД, мм рт. ст Мед (НКВ; ВКВ)	147,2 (140; 170)	144,5 (130; 160)	0,530
ДАД, мм рт. ст Мед (НКВ; ВКВ)	93,7 (90; 100)	90,3 (80; 100)	0,037
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	34,3 (32; 37)	34,2 (32; 36)	0,872
ОТ, см (M ± SD)	97,1 ± 5,28	95,3 ± 3,79	0,903
ФК ХСН (M ± SD)	1,8 ± 0,5	2,1 ± 0,5	0,673
ИКА_G (баллы), Мед (НКВ; ВКВ)	32 (24; 36)	26 (22; 32)	0,005

Примечание: p – уровень статистической значимости различий; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами

Несмотря на сопоставимость групп по принимаемой медикаментозной терапии, у пациентов группы ЭО(+) определялись более высокие цифры ДАД. Также в этой группе были более высокие показатели ИКА_G, чем в группе ЭО(-) (p = 0,005).

При проведении сравнительного анализа параметров левого и правого желудочков у пациентов в группах сравнения (табл. 7.3) было выявлено, что средние значения КДО и КСО в группе ЭО (+) с тЭЖТ ≥ 7 мм составили 132,67 мл ± 15,67 мл и 51,89 мл ± 8,31 мл и были значимо больше, чем у пациентов в группе ЭО(-) с тЭЖТ < 7 мм, где они составили 124,45 мл ± 12,69 мл и 43,76 мл ± 6,54 мл соответственно. Кроме того, у пациентов ЭО(+) размер ЛП составил 44,37 мм ± 4,97 мм и КДР ПЖ – 29,31 мм

$\pm 3,48$ мм, что было значимо больше, чем у пациентов ЭО(-), где они составили $40,54$ мм $\pm 2,98$ мм и $25,43$ мм $\pm 3,12$ мм соответственно.

Таблица 7.3 – Сравнительная характеристика параметров сердца в группах сравнения

Параметры	Группы		
	ЭО (+) (n = 49)	ЭО (-) (n = 55)	p
КДО ЛЖ, мл (M \pm SD)	132,67 \pm 15,67	124,45 \pm 12,69	0,005
КСО ЛЖ, мл (M \pm SD)	51,89 \pm 8,31	46,73 \pm 8,32	0,002
ФВ ЛЖ по Симпсону, % (M \pm SD)	52,85 \pm 8,99	56,47 \pm 8,32	0,035
ЛП, мм (M \pm SD)	44,37 \pm 4,97	40,54 \pm 2,98	0,001
КДР ПЖ, мм (M \pm SD)	29,31 \pm 3,48	25,43 \pm 3,12	0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами

Корреляционный анализ по Спирмену позволил установить, что показатель тЭЖТ положительно коррелировал с объемами ЛЖ: КДО ($r = 0,364$; $p = 0,001$), КСО ($r = 0,392$; $p = 0,001$) и отрицательно с ФВ по Симпсону ($r = -0,409$; $p = 0,001$). Кроме того, показатель тЭЖТ отразил положительную взаимосвязь с размерами ЛП ($r = 0,218$; $p = 0,030$) (рис. 7.1).

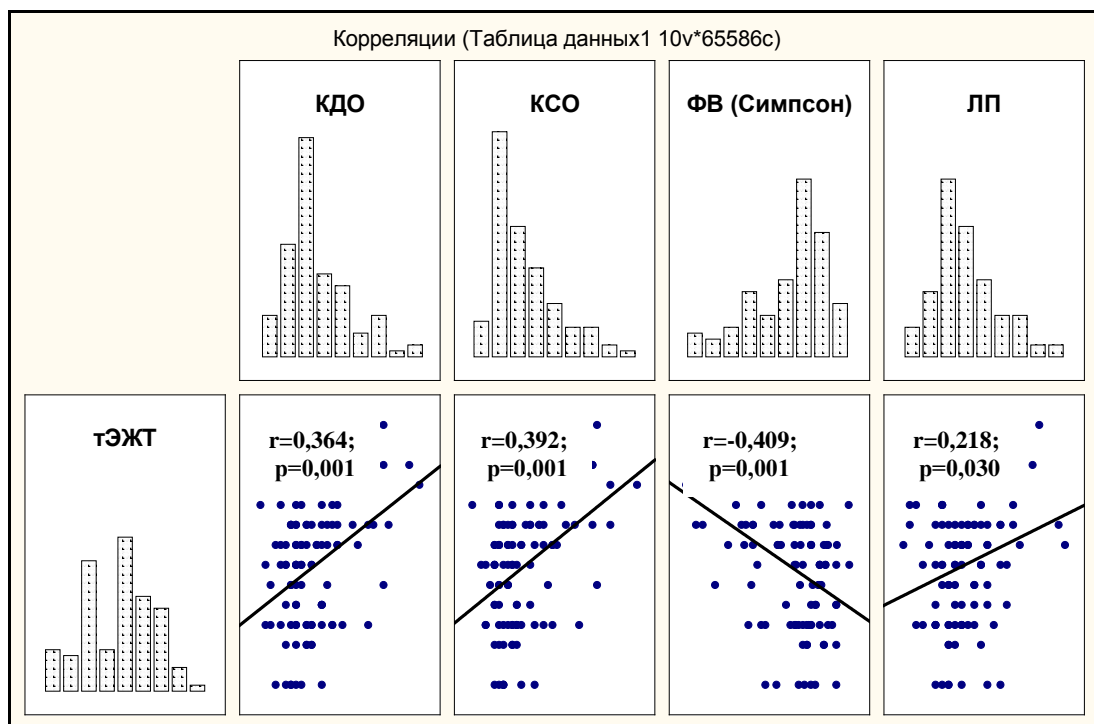


Рисунок 7.1 – Корреляционный анализ по Спирмену взаимосвязи тЭЖТ с параметрами левых отделов сердца

При оценке ИММ ЛЖ также была выявлена его положительная взаимосвязь с тЭЖТ ($r = 0,315$; $p = 0,001$).

7.2 Особенности диастолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с эпикардиальным ожирением

С целью диагностики наличия ДД была проведена оценка параметров трансмитрального кровотока, кровотока в лёгочных венах и оценка скорости раннего диастолического подъёма основания ЛЖ с помощью тканевого доплера (табл. 7.4).

Выявлено, что в группе ЭО (+) была более высокая скорость кровотока в систолу предсердий (пика А), чем в группе ЭО (-) - $71,11 \pm 8,13$ и $62,32 \pm 6,48$ см/с соответственно ($p = 0,001$). В группе ЭО(+) регистрировались более высокие значения времени раннего диастолического расслабления ЛЖ (DT)- $216,74 \text{ мс} \pm 50,67 \text{ мс}$, чем в группе ЭО(-), где они составили $184,14 \text{ мс} \pm 54,88 \text{ мс}$ ($p = 0,011$). Показатели скорости раннего диастолического подъёма основания ЛЖ (Em) в группе ЭО(+) составили $11,23 \text{ см/с} \pm 2,31 \text{ см/с}$ и были статистически значимо ниже, чем в группе ЭО(-) – $13,56 \text{ см/с} \pm 2,09 \text{ см/с}$ ($p =$

0,001).

Таблица 7.4 – Параметры импульсного и тканевого доплера в оценке диастолической функции левого желудочка

Параметры	Группы		
	Группа ЭО(+) (n = 49)	Группа ЭО(-) (n = 55)	p
E_{mitr} , см/с (M ± SD)	73,34 ± 8,72	72,41 ± 7,89	0,582
A_{mitr} , см/с (M ± SD)	71,11 ± 8,13	62,32 ± 6,48	0,001
DT,мс (M ± SD)	216,74 ± 50,67	184,14 ± 54,88	0,011
Ard,мс (M ± SD)	110,74 ± 12,37	108,27 ± 11,19	0,288
Ad,мс (M ± SD)	109,23 ± 8,14	106,45 ± 12,69	0,128
E_m , см/с (M ± SD)	11,23 ± 2,31	13,56 ± 2,09	0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами

Далее нами была проведена оценка количества пациентов с ДД в группах с разной тЭЖТ. ДД ЛЖ 1 типа определялась у 14 пациентов (28,5 %) в группе ЭО(+) и у 10 пациентов (18,2 %) в группе ЭО(-). ДД 2 типа была выявлена у 4 пациентов (8,2 %) в группе ЭО(+) и только у 1 пациента (1,8 %) в группе ЭО(-). Рестриктивный тип ДД (3 тип) был диагностирован у 2 пациентов (4,1 %) в группе ЭО(+), а в группе ЭО(-) ДД 3 типа не встречалась.

Таким образом, в группе ЭО(+) и тЭЖТ ≥ 7 мм – ДД была диагностирована в целом у 20 пациентов (40,8 %), в группе ЭО(-) и тЭЖТ < 7 мм только у 11 пациентов (20 %) (рис. 7.2).

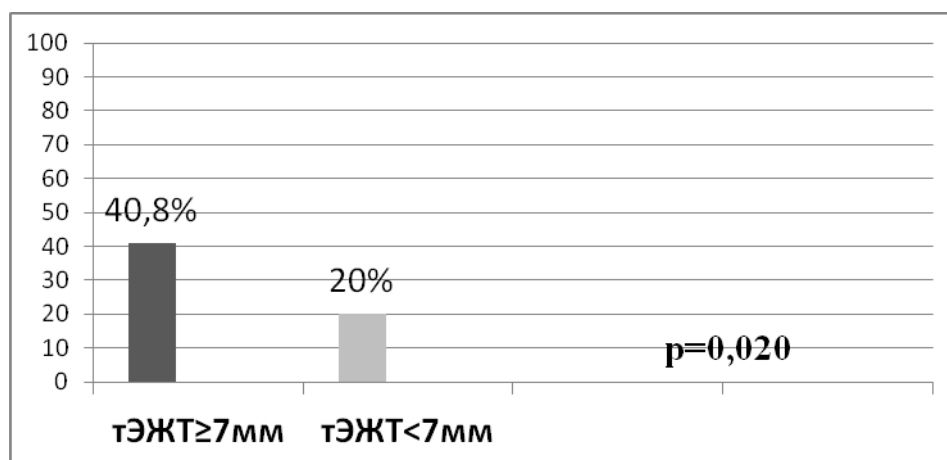


Рисунок 7.2 – Количество пациентов с ДД ЛЖ в группах с разной тЭЖТ

Таким образом, установлено, что у пациентов с тЭЖТ ≥ 7 мм значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЛП и ПЖ были выше, а показатели сократимости ЛЖ ниже чем у пациентов с тЭЖТ < 7 мм. Также была выявлена корреляционная связь тЭЖТ с КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЛП и ФВ. Пациенты с тЭЖТ ≥ 7 мм имели более высокие средние показатели ИКА_G, что указывает на взаимосвязь тЭЖТ не только с параметрами ремоделирования сердца, но и с тяжестью поражения коронарного русла.

Кроме того, была получена связь тЭЖТ с ДД ЛЖ. Выявлено, что в группе с тЭЖТ ≥ 7 мм ДД ЛЖ была диагностирована у 40,8 % пациентов, в группе с тЭЖТ < 7 мм только у 20 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от ССЗ стоит на первом месте во многих странах мира, в том числе и в России. В последние годы большое внимание уделяется проблеме ожирения как ФР ИБС, что связано с его высокой распространенностью среди населения [23]. Так, в Италии 31,8 % взрослого населения имеют ИМТ ≥ 30 кг/м², а 8,9 % страдают ожирением [108]. В других странах Европы избыточный вес имеют от 24 % до 59,7 % населения [168, 315]. Лидером по распространенности ожирения во всем мире является США. Так среди американских подростков 12 – 19 лет ожирение встречается в более, чем одной трети случаев [271]. Крупномасштабных исследований в России не проводилось, но по данным НИИ питания РАМН избыточный вес имеется у 60 % женщин и 50 % мужчин старше 30 лет, а 22 % россиян страдают ожирением [13]. Поэтому изучение патогенетических механизмов, связывающих ожирение и сердечно-сосудистый риск, а также поиск и анализ ФР, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ожирением, является не только актуальной научной и практической задачей, но и имеет социально-экономическое значение.

В последнее десятилетие изучено и доказано, что важная роль в развитии ССО у пациентов с ожирением принадлежит нейрогуморальной активности ВЖТ, гипертрофия и гиперплазия адипоцитов которой происходит не только в абдоминальной области, как это ранее традиционно было принято считать, но и в эктопических локальных жировых депо [158, 256, 267]. Но данные о клиническом и прогностическом значении локальных жировых депо ограничены, а также нет сведений и рекомендаций по значению оценки локальных жировых депо в практическом здравоохранении. Кроме того, проведены исследования, доказывающие этнические особенности в региональном распределении ВЖТ, что создает актуальность изучения роли локальных жировых депо в разных популяциях. Так, при проведении мета-анализа 9 исследований 2027 пациентов не было выявлено значимых различий тЭЖТ в группах с МС, диагностированном с помощью разных критериев, но были выявлены значимые этнические различия, особенно выраженные у белокожей расы [242]. В другом исследовании в США средние показатели объема перикардиальной жировой ткани у афроамериканцев составили 86,9 мл, а у американцев европеоидной расы 131 мл, кроме того были выявлены статистически значимые этнические различия взаимосвязи перикардиальной жировой ткани с коронарным атеросклерозом [91]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором средние показатели тЭЖТ, измеренной за ПЖ в центральной части и дистальной части, были на 26 % выше у европеоидных американцев, чем у афроамериканцев ($p = 0,019$) [316]. В российской популяции изучение эпикардиального жирового депо до настоящего времени не проводилось.

Ранее было показано, что увеличение объема ЭЖТ связано с увеличением объема ВЖТ других локализаций. Доказано, что ЭЖТ, измеренная при ЭХОКГ, коррелирует с объемом абдоминального жира, определенном по КТ [138]. Количество ЭЖТ коррелирует с объемом жировых отложений в миокарде и печени, визуализируемых с помощью спектрометрии [143]. Также было выявлено, что увеличение объема ЭЖТ связано с увеличением объема

абдоминальной жировой ткани, содержания ТГ в миокарде и печени, диагностированного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [115]. В нашем исследовании тЭЖТ положительно коррелировала только с косвенным маркером АО – показателем ОТ ($r = 0,194$; $p = 0,007$), с ИМТ взаимосвязи получено не было ($r = 0,106$; $p = 0,146$). Не было выявлено и значимых различий средних показателей ИМТ в группах с разной тЭЖТ ($p = 0,080$). Так, в одном из исследований показатель тЭЖТ также не был связан с ИМТ [226]. Полученные данные свидетельствуют о том, что не у всех пациентов повышение веса происходит только за счет накопления атерогенного висцерального жира, степень увеличения которого отражает показатель тЭЖТ, но и за счет инертного, гормонально неактивного подкожного жира.

В нашем исследовании мы решили провести всестороннее изучение одного из локальных депо висцеральной жировой ткани – эпикардального. Цель исследования – изучить и обосновать клиническое и прогностическое значение эпикардального ожирения у мужчин высокого сердечно-сосудистого риска.

Эпикардальное ожирение и метаболические факторы риска

В начале нашего исследования были изучены особенности метаболических, нейрогуморальных и провоспалительных нарушений у пациентов с разной толщиной эпикардальной жировой ткани.

При проведении анализа основных и дополнительных метаболических ФР в трех группах сравнения, разделенных по показателю тЭЖТ (тЭЖТ ≤ 5 мм, тЭЖТ 6 – 9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм), было выявлено, что в группе с более высокими показателями тЭЖТ наблюдались выраженные нарушения липидного обмена. Определялись более высокие уровни ТГ ($p = 0,040$), Апо В ($p = 0,031$), более низкие уровни ХС ЛПВП ($p = 0,038$), Апо А1 ($p = 0,001$). При этом была выявлена взаимосвязь тЭЖТ с наличием АГ по результатам таблицы сопряженности (Хи-квадрат 27,583, коэффициент V-Крамера 0,340, $p = 0,001$). При проведении корреляционного анализа тЭЖТ с основными и дополнительными метаболическими ФР была выявлена положительная

корреляционная связь с ХС ЛПНП ($r = 0,144$; $p = 0,048$), ТГ ($r = 0,153$; $p = 0,036$) и отрицательная с ХС ЛПВП ($r = - 0,174$; $p = 0,017$), Апо А1 ($r = - 0,1454$; $p = 0,044$). Наиболее выраженные липидные нарушения в нашем исследовании были выявлены у пациентов с тЭЖТ ≥ 10 мм.

В ранее проведенных исследованиях также была выявлена взаимосвязь тЭЖТ с уровнем АД и липидами плазмы, в том числе с ТГ [52, 105, 146, 199]. Ранние исследования в этой области показали наличие этнических, гендерных, возрастных различий в разных клинических группах, но в них не были изучены пороговые значения тЭЖТ как ФР метаболических нарушений. Исследований в российской популяции не проводилось.

Патогенетическим механизмом, связывающим ожирение с метаболическими нарушениями и коронарным риском, является ИР. Так, в исследовании у пациентов без СД 2 типа и клинических проявлений ИБС наличие ИР ассоциировалось с коронарным атеросклерозом независимо от других сердечно-сосудистых ФР [250]. При проведении анализа в рамках исследования National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES), было выявлено, что ИР показала более сильную связь с риском возникновения ИБС, чем наличие СД 2 типа [172]. У пациентов с увеличенным индексом НОМА-IR отмечались более высокий уровень лептина и более низкий адипонектина [35]. Кроме того, у пациентов с гиперинсулинемией отмечаются высокая постпрандиальная гиперлипидемия, что играет важную роль в формировании атеросклероза [7].

В данном исследовании у пациентов в группах с более высокими показателями тЭЖТ отмечались и более высокие уровни инсулина ($p = 0,001$) и индекса НОМА-IR ($p = 0,003$). При анализе количества человек с нарушением углеводного обмена в группах с разной тЭЖТ было выявлено, что в группе с тЭЖТ ≤ 5 мм 10 % пациентов имели нарушение углеводного обмена, в группе с тЭЖТ 6 – 9 мм нарушение углеводного обмена было выявлено у 18 % пациентов, а в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм гипергликемию натощак или НТГ имели 59 % пациентов ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа было

выявлено, что показатель тЭЖТ положительно коррелировал с инсулином ($r = 0,202$; $p = 0,005$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,203$; $p = 0,005$). Кроме того, в группе с тЭЖТ ≥ 6 мм, наблюдалась более сильная корреляционная связь тЭЖТ с инсулином ($r = 0,383$; $p < 0,001$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,371$; $p < 0,001$). Наши данные подтверждают результатами других исследований, в которых ЭЖТ была связана с нарушением углеводного обмена и ИР [142, 148, 261].

При проведении анализа уровней адипокинов и провоспалительных цитокинов было выявлено, что в группах с тЭЖТ 6 – 9 мм и тЭЖТ ≥ 10 мм определялись более высокие значения лептина ($p = 0,001$) и резистина ($p = 0,006$) и более низкие значения адипонектина ($p = 0,013$) по сравнению с группой больных с тЭЖТ ≤ 5 мм. Кроме того, у пациентов в группе с более высокими значениями тЭЖТ определялись и более высокие уровни провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 ($p = 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$).

Таким образом, в представленной работе у мужчин с ИБС в возрасте 38 – 70 лет показатель тЭЖТ ассоциировался с более высокими значениями адипокинов и провоспалительных цитокинов. Полученные данные подтверждаются и некоторыми другими исследованиями, но у пациентов без наличия ИБС. Так, было выявлено, что тЭЖТ была связана с СРБ и фибриногеном плазмы [52]. В других исследованиях тЭЖТ положительно коррелировала с уровнем висфатина, РАІ-І, СРБ и обратно пропорционально с уровнем адипонектина плазмы [139, 199].

При изучении клинического значения ЭО мы посчитали важным провести сопоставление тЭЖТ с другим маркером висцерального ожирения, широко применяемым в клинической практике, окружностью талии, которое до настоящего времени не проводилось.

При изучении групп пациентов с разными показателями ОТ было выявлено, что группы с АО и без АО не отличались по основным метаболическими ФР. Была выявлена взаимосвязь между фактами наличия АО и АГ (Хи-квадрат 7,950, коэффициент V-Крамера 0,188, $p = 0,018$), но интенсивность связи была слабее, чем взаимосвязи АГ с тЭЖТ. Были выявлены

более высокие показатели индекса НОМА-IR у пациентов с ОТ ≥ 94 см ($p = 0,047$), но уровень статистической значимости был ниже, в сравнении с тЭЖТ. Уровень инсулина в группах с АО и без АО, в отличие от групп, разделенных по показателю тЭЖТ, не отличался ($p = 0,074$). В группе с АО были более высокие уровни лептина ($p < 0,001$) и резистина ($p = 0,026$), но уровень статистической значимости был ниже в сравнении с тЭЖТ. Уровень адипонектина в группах с наличием и отсутствием АО не отличался ($p = 0,889$). Средние показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ($p = 0,160$) и ФНО- α ($p = 0,220$) в группах с АО и без АО не отличались.

У пациентов с АО значимые различия средних значений основных (ХСЛПВП) и дополнительных метаболических ФР (Апо А1, Апо В, инсулин, индекс НОМА-IR) наблюдалось только между группами с ОТ < 94 см и группой с выраженным АО и ОТ ≥ 102 см. Кроме того, в группе с АО при показателе ОТ ≥ 102 см 65 % пациентов имели нарушения углеводного обмена. Возможно, выявленные особенности связаны с тем, что в группу с ОТ 94 – 102 см вошли пациенты не только с увеличением количества ВЖТ и соответствующих метаболических нарушений, но и пациенты с увеличением подкожной ЖТ, которая является инертной. Показатель ОТ также, как тЭЖТ, коррелировал с показателями ИР: инсулином ($r = 0,188$; $p = 0,009$), индексом НОМА-IR ($r = 0,172$; $p = 0,018$), но интенсивность связи ОТ была слабее. Кроме того, ОТ был связан с цифрами ДАД ($r = 0,170$; $p = 0,019$), но не показал корреляционной связи, в отличие от тЭЖТ, ни с одним показателем из липидного спектра крови, а также с провоспалительными цитокинами: ФНО- α ($r = 0,068$; $p = 0,350$) и ИЛ-6 ($r = 0,120$; $p = 0,102$). Некоторые из полученных результатов подтверждаются данными исследования, в котором показатель тЭЖТ был независимым предиктором провоспалительного статуса у пациентов с МС, а объем абдоминальной жировой ткани не был связан с провоспалительными изменениями [193]. Показатель ОТ внес вклад в формирование взаимосвязи при проведении канонической корреляции маркеров ожирения с адипокинами, но стандартизованный коэффициент

корреляции у ОТ (0,388) был значимо ниже, чем у тЭЖТ (0,693).

Таким образом, тЭЖТ показала более сильную корреляционную взаимосвязь с большим числом метаболических ФР, по сравнению с показателем ОТ у мужчин с ИБС на фоне ожирения.

Толщина эпикардиальной жировой ткани как маркер инсулинорезистентности

Доказано, что ИР и гормональная активность ВЖТ – важные патогенетические звенья, связывающие ожирение и сердечно-сосудистый риск. Но до настоящего времени нет единого порогового значения тЭЖТ как показателя висцерального ожирения при формировании группы риска метаболических нарушений и ИР. В представленной научной работе впервые *была определена прогностическая ценность и пороговое значение тЭЖТ как маркера ИР в российской популяции мужчин с ИБС и ожирением.*

Так, было выявлено, что средние показатели тЭЖТ в группе с наличием ИР (диагностированный с помощью индекса НОМА-IR) были выше 7 (7,0; 9,0) мм, чем в группе пациентов без ИР – 5 (4,0; 6,0) мм ($p < 0,001$). Кроме того, было выявлено, что в группе с наличием ИР максимальное число пациентов имели показатель тЭЖТ 7 мм, в группе без ИР максимальное число пациентов имели показатель тЭЖТ 5 мм. Для оценки вероятности принадлежности пациента к одной из двух групп с наличием или отсутствием ИР с помощью одного критерия тЭЖТ был проведен логистический регрессионный анализ, в котором каждое значение тЭЖТ выступало в качестве предиктора, а зависимой переменной была выбрана ИР, диагностированная с помощью критерия НОМА-IR. Процент верного предсказания полученного уравнения логит-регрессии составил 91 %, коэффициент связи Д-Зомера 0,837, что является высоким результатом. Оптимальная пороговая точка отсечения для тЭЖТ, как фактора риска ИР, составила ≥ 7 мм.

Таким образом, прогностическая ценность показателя тЭЖТ как маркера ИР у мужчин с ИБС составила 91 % при его уровне ≥ 7 мм (чувствительность 91,5 %, специфичность 90,6 %).

Сравнительная характеристика тЭЖТ и ОТ как основных критериев диагностики МС

Проблема метаболических нарушений при ожирении явилась причиной создания более 20 лет назад диагностических критериев МС. Большой интерес к МС до настоящего времени связан с его высокой распространенностью и риском развития ССЗ и СД 2 типа [45, 61, 106, 109, 200, 206]. Несмотря на распространенность МС среди населения и связь с коронарным риском, в последние годы появились публикации с критическим отношением к МС. Так, в одном из исследований в Германии наличие МС не было связано с риском рестеноза КА после стентирования [131]. В другом исследовании, проведенном в Италии, МС не был связан с риском ССС и рестенозом после стентирования стентами с лекарственным покрытием [70]. Сомнения связаны с местом МС в клинической практике, правомочностью существования МС как клинического диагноза. Также остается вопрос о прогностическом значении МС в отношении ИБС и ССО. В настоящее время отсутствует чёткая обоснованность выбранных пороговых значений основных и дополнительных критериев, включенных в понятие МС.

Известно, что основным компонентом МС является АО [24, 118, 291]. Но остается нерешенным вопрос о роли АО как пускового механизма ИР. Во всех предложенных классификациях степень АО определяется по величине ОТ, которая является лишь косвенным маркером висцерального ожирения, т.к. отражает накопления как висцеральных, так и подкожных жировых отложений в абдоминальной области. Поэтому при оценке АО по величине ОТ может происходить гипердиагностика МС с включением в группу высокого риска пациентов с отсутствием истинного висцерального ожирения или гиподиагностика с включением пациентов гиперстенического телосложения. При диагностике МС недооценивается роль гормональной активности ВЖТ, которая, возможно, является ключевым звеном, связывающим МС и атеросклероз.

Исследования в разных гендерных и этнических группах выявили, что

значения тЭЖТ у мужчин с МС составили $9,87 \text{ мм} \pm 2,55 \text{ мм}$, у женщин – $7,58 \text{ мм} \pm 2,02 \text{ мм}$ и были статистически значимо выше, чем у пациентов без МС, которые составили $4,12 \text{ мм} \pm 1,67 \text{ мм}$ и $3,13 \text{ мм} \pm 1,87 \text{ мм}$ соответственно [139]. У пациентов с АГ и ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ МС был диагностирован у 12 % пациентов, и средние показатели тЭЖТ в этой группе составили $4,0 \text{ мм} \pm 0,8 \text{ мм}$, в отличие от пациентов без МС, где он составил $2,5 \text{ мм} \pm 0,9 \text{ мм}$, причем в данном исследовании тЭЖТ измерялась в конце диастолы [241]. В другом исследовании в США показатели тЭЖТ $9,5 \text{ мм}$ и $7,5 \text{ мм}$ у мужчин и женщин соответственно предсказывали наличие МС у обследуемых пациентов [147]. В исследовании, проведенном в Турции ($n = 59$), средние показатели тЭЖТ у пациентов с МС составили $8,7 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$, у пациентов без МС $4,8 \text{ мм} \pm 0,1 \text{ мм}$ [294]. В другом исследовании, проведенном в Турции, у пациентов с МС средние показатели тЭЖТ, измеренной с помощью КТ, составили $8,49 \text{ мм} \pm 1,43 \text{ мм}$, а у пациентов без МС $7,39 \text{ мм} \pm 2,10 \text{ мм}$ [321]. Результаты исследования, проведенного в Тайване, показали, что у пациентов с МС и уровнем СРБ $\geq 3 \text{ мг/л}$ средние показатели тЭЖТ, измеряемого с помощью МРТ, составили $19,3 \text{ мм} \pm 3,1 \text{ мм}$, а у пациентов с МС и СРБ $\leq 1 \text{ мг/л}$ – $14,4 \text{ мм} \pm 3,3 \text{ мм}$ [193]. В исследовании, проведенном в Израиле ($n = 190$), линейная тЭЖТ за ПЖ оценивалась с помощью КТ. Было выявлено, что у пациентов с МС средние показатели тЭЖТ составили $2,58 \text{ мм} \pm 1,83 \text{ мм}$, а у пациентов без МС $2,04 \pm 1,46$ ($p < 0,05$) [55]. При ретроспективном анализе 9 исследований ($n = 2027$) было выявлено, что средние показатели тЭЖТ у пациентов с МС были на $1,15 \text{ мм}$ выше (95 % ДИ $0,78 - 1,53$, $p = 0,001$), чем у пациентов без МС. Причем, не было выявлено различий в подгруппах МС, диагностированных по разным критериям, и в которых тЭЖТ измерялась в разных сердечных циклах (систола/диастола), но были выявлены этнические различия при анализе средних показателей тЭЖТ, особенно выраженные в группах пациентов белой расы [242]. Но, несмотря на исследования, проводимые в этой области, единого мнения о величине тЭЖТ как маркера висцерального ожирения и МС до настоящего времени нет.

В нашем исследовании впервые было использовано полученное нами значение тЭЖТ ≥ 7 мм как маркера ИР (глава 4) в качестве основного критерия МС [группа МС (тЭЖТ)], проведен анализ нейрогуморальных, провоспалительных изменений крови, тяжести коронарного атеросклероза в этой группе.

Кроме того, нами впервые было проведено сопоставление ОТ и тЭЖТ как возможных основных критериев МС. Было выявлено, что при выделении пациентов в группу с МС по основному критерию висцерального ожирения тЭЖТ, их оказалось на 29 человек меньше, чем при диагностике МС по общепринятой классификации, т.е. когда в качестве основного критерия висцерального (абдоминального) ожирения была ОТ [24].

Дизайн нашего исследования ограничил точность сопоставления двух групп пациентов с МС, выделенных с использованием разных критериев висцерального ожирения, т.к. исследование проводилось на одной выборке пациентов, и в группу пациентов с МС (ОТ) вошли 51 % пациентов, имеющих показатель тЭЖТ ≥ 7 мм. Несмотря на это, в группе пациентов с МС (тЭЖТ) определялись более высокие показатели инсулина ($p = 0,040$) и индекса НОМА-IR ($p = 0,041$), а также более высокие уровни резистина ($p = 0,044$) и ИЛ-6 ($p = 0,044$), чем у пациентов с МС(ОТ). При проведении сравнительного анализа у пациентов с МС (ОТ) были также выявлены более высокие показатели лептина ($p = 0,005$), резистина ($p < 0,001$), ИЛ-6 ($p = 0,018$), но уровень статистической значимости различий уровней лептина и ИЛ-6 был ниже, чем при сравнении групп МС (тЭЖТ) и без МС. Также в группе с МС(тЭЖТ) гиперлептинемия определялась на 7 %, гипoadипонектинемия на 21 % и гиперрезистинемия на 11 % чаще, в сравнении с группой МС (ОТ). Кроме того, группа МС (ОТ) не отличалась по средним показателям адипонектина от группы без МС ($p = 0,252$). Полученные данные свидетельствует о том, что показатель тЭЖТ является более точным косвенным неинвазивным маркером ИР и сопровождающих ее метаболических и нейрогуморальных нарушений, связанных с висцеральным ожирением.

Таким образом, использование ЭО по значению тЭЖТ в качестве основного критерия МС позволяет выделить группу с большей степенью ИР, нейрогуморальных, метаболических и провоспалительных нарушений, чем при использовании в качестве основного критерия МС АО по величине ОТ.

Эпикардальное ожирение и индекс распространенности коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС на фоне ожирения.

Известно, что ЭЖТ имеет тесные анатомические и функциональные связи с миокардом и коронарным руслом, а также обладает высокой нейрогуморальной, в том числе проатерогенной, активностью. Поэтому можно предположить, что увеличение ЭЖТ может быть связано с развитием и прогрессированием коронарного атеросклероза. В одном из исследований в ЭЖТ было выявлено более высокое содержание клеток воспаления: макрофагов и Т – клеток (CD8) у пациентов, подвергшихся кардиохирургическому лечению и имеющих коронарный атеросклероз, в отличие от пациентов без коронарного атеросклероза [129]. Доказано, что адипоциты и макрофаги ЭЖТ обладают секреторной активностью, продуцируя адипокины и цитокины. Адипокины ЭЖТ оказывают влияние на миокард и КА через паракринный механизм, проникая через стенку КА в сосудистое русло, воздействуя на все слои стенки КА, начиная с внешней стороны [185]. Другим механизмом воздействия ЭЖТ на КА является вазокринный механизм, когда адипокины и СЖК через *vasa-vasorum* проникают в коронарное русло [322]. Оба эти механизма объясняют участие ЭЖТ в атерогенезе. В одном из исследований была показана связь между эксперсией адипонектина ЭЖТ и его концентрацией в коронарном русле [149]. Ранее были проведены исследования, доказавшие связь ЭЖТ с коронарным атеросклерозом. Результаты крупного мета-анализа продемонстрировали ($n = 2872$), что увеличение как тЭЖТ, так и объема ЭЖТ связано с наличием коронарного атеросклероза [324]. У пациентов с мягкими некальцифицированными бляшками показатели тЭЖТ были выше, чем у пациентов с кальцифицированными атеросклеротическими бляшками, что, возможно, имеет важное значение при развитии ОКС [180]. Кроме того, было

выявлено, что увеличение объема ЭЖТ является ФР окклюзирующего коронарного атеросклероза [295]. В одном из исследований была доказана связь ЭЖТ с микроваскулярным поражением коронарного русла. Так, у женщин с неизменными КА высокие показатели ЭЖТ ассоциировались со снижением коронарного резерва [260].

Несмотря на ряд работ, проведенных в этом направлении, до настоящего времени не проводилась оценка совокупности наиболее неблагоприятных ФР, связанных с коронарным атеросклерозом у пациентов с ожирением и роль тЭЖТ среди всех изучаемых предикторов.

Нами впервые проведена оценка влияния тЭЖТ на величину ИКА_G методом однофакторного регрессионного анализа.

При анализе средних показателей ИКА_G в группах с разной тЭЖТ в нашем исследовании самые высокие значения были в группе с тЭЖТ ≥ 10 мм – 34 (32; 34) ($p = 0,005$). Была выявлена положительная корреляционная связь тЭЖТ с ИКА_G, характеризующим степень тяжести поражения эндотелия коронарного русла атеросклерозом ($r = 0,317$; $p < 0,001$). В одном из исследований ИКА_G был независимо связан с тЭЖТ, измеренной в диастолу [156]. В другом исследовании объем ЭЖТ также коррелировал с ИКА_G ($r = 0,177$; $p = 0,010$) [92].

В нашем исследовании при проведении однофакторного регрессионного анализа с тЭЖТ в качестве предиктора было выявлено статистически значимое влияние значения тЭЖТ на величину ИКА_G. Так, 34,1 % варибельности признака тЭЖТ было связано с варибельностью ИКА_G. Показатели ОТ ($r = 0,045$; $p = 0,540$) и ИМТ ($r = 0,073$; $p = 0,315$) не продемонстрировали корреляционной взаимосвязи с ИКА_G при анализе, проведенном на всей группе исследования.

Также нами была проведена оценка связи других метаболических ФР со степенью тяжести поражения коронарного русла. Помимо тЭЖТ, интенсивная корреляционная связь с ИКА_G была выявлена у ИЛ-6 ($r = 0,263$; $p < 0,001$), адипонектина ($r = - 0,252$; $p < 0,001$), индекса НОМА-IR ($r = 0,245$; $p < 0,001$).

Имеются данные о том, что адипонектин может ингибировать экспрессию молекул адгезии, препятствовать миграции моноцитов на поверхность эндотелия. Выявлено, что адипонектин блокирует скопление ХС ЛПНП в стенке сосуда, препятствует их окислению и блокирует трансформацию макрофагов в пенистые клетки [269]. Кроме того, адипонектин замедляет пролиферацию ГМК неоинтимы [182]. Противовоспалительный эффект адипонектина является важной составляющей его антиатерогенного действия [160, 236]. Низкие концентрации адипонектина в одном из исследований были связаны с прогрессированием атеросклероза и ССО [256].

Ранее было изучено влияние гиперинсулинемии на снижение синтеза оксида азота эндотелием с возникновением вазоконстрикции, также изучена роль инсулина в стимуляции факторов роста и коллаген-синтетатазы, миграции и пролиферации ГМК сосудов, что может являться одним из механизмов прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением [63]. Доказано, что гиперинсулинемия потенцирует продукцию активных форм кислорода, которые участвуют в развитии дисфункции эндотелия, увеличении ригидности сосудистой стенки и стимуляции роста атеросклеротической бляшки [216].

В нашем исследовании корреляционная связь с ИКА_G была выявлена у лептина ($r = 0,200$; $p = 0,005$), резистина ($r = 0,174$; $p = 0,017$) и ФНО- α ($r = 0,152$; $p = 0,037$). Так, лептин в одном из исследований показал взаимосвязь с такими маркерами атеросклероза, как утолщение КИМ в сонных артериях и степень ККА [58]. Лептин стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки [57, 72], блокирует действие NO-синтазы, вызывает эндотелиальную дисфункцию и способствует прогрессированию атеросклероза [122]. Было выявлено, что резистин оказывает провоспалительное действие на клетки эндотелия и вызывает их пролиферацию [68].

Со степенью тяжести поражения коронарного русла положительно коррелировали ФНО- α и ИЛ-6. Доказано, что провоспалительные цитокины

связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза и развитием ССО [325]. В одном из исследований у пациентов с МС ИЛ-6 был предиктором наличия эндотелиальной дисфункции и повышенной жесткости артериальной стенки [309]. В другом исследовании полиморфизм гена ФНО- α был связан с увеличением риска ИБС [73].

Кроме того, слабая связь ИКА_G в нашем исследовании была выявлена с ЛПа ($r = 0,141$; $p = 0,050$), ТГ ($r = 0,156$; $p = 0,032$) и ДАД ($r = 0,140$; $p = 0,050$). Доказано, что ЛПа участвует в процессе сосудистого воспаления, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов, хемотаксис моноцитов и пролиферацию ГМК [154]. Кроме того, было выявлено, что ЛПа, циркулируя в кровотоке, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием [99]. В одном из исследований у мужчин в возрасте 29 – 58 лет установлена связь ЛПа с наличием коронарного атеросклероза, средние показатели которого в группе с ИБС составили 370 ± 170 мг/л [12]. Также известно, что АГ у пациентов с ожирением является одним из ФР развития и прогрессирования ИБС [103].

В ряде исследований также не было выявлено связи ожирения с сердечно-сосудистым риском. Так, анализ регистра – New York State Angioplasty Registry, включивший 95 435 пациентов ЧКВ, выявил более низкий процент событий МАСЕ (*major adverse cardiac events*) в течение 1 года наблюдения у пациентов с ИМТ 30 – 34,9 кг/м² и ИМТ 35 – 39,9 кг/м², чем у пациентов с нормальным весом [209]. В одном из крупных мета-анализов 97 исследований, включившем более 2,88 млн. пациентов, было выявлено, что у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², в целом показатели смертности были значительно выше, чем у пациентов с нормальным весом. Но при градации пациентов по степени ожирения было выявлено, что высокая смертность у пациентов с ожирением была получена за счет группы с ИМТ ≥ 35 кг/м², а группа пациентов с ИМТ 30 – 35 кг/м² не была связана с повышенными показателями летальности [100].

Нами проведен дополнительный корреляционный анализ у пациентов в группе с выраженным АО и ОТ ≥ 102 см, была получена взаимосвязь ОТ и

ИКА_G ($r = 0,394$; $p = 0,046$).

Конечно, степень тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла зависит не от одного фактора, а от наличия комплекса неблагоприятных ФР при сочетании которых риск возникновения и прогрессирования ИБС становится высоким. Анализ литературных данных показал, что до настоящего времени у пациентов с ожирением не определялась совокупность наиболее значимых метаболических ФР, связанных со степенью тяжести поражения коронарного русла у пациентов с ожирением.

Методом многофакторного регрессионного анализа была выявлена совокупность предикторов, статистически значимо оказывающих влияние на величину ИКА_G. Такими предикторами в порядке убывания значимости стали резистин, тЭЖТ, адипонектин, глюкоза, ХС ЛПВП, ИЛ-6 и ФНО- α . В совокупности полученные предикторы оказывали статистически значимое влияние ($F = 19,42$ $p < 0,001$) на прогноз величины ИКА_G. Изменение величины полученных предикторов в 52,1 % случаев приводило к изменению величины ИКА_G.

Таким образом, в представленном исследовании повышенные показатели тЭЖТ ассоциировались с более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла. Кроме того, показатель тЭЖТ вошел в совокупность наиболее значимых метаболических ФР, связанных с ИКА_G. У пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² наличие эпикардального ожирения, нейрогуморальная активность ВЖТ, повышение провоспалительных цитокинов плазмы, нарушение углеводного обмена и снижение ХС ЛПВП связано с распространенностью коронарного атеросклероза.

Основной целью выделения группы пациентов с МС является формирование группы высокого риска ИБС. Общепринятого показателя тЭЖТ как ФР коронарного атеросклероза до настоящего времени нет. Существуют разные пороговые значения тЭЖТ, связанные с атеросклерозом в разных этнических группах. Так, в одном из исследований в Турции тЭЖТ $\geq 5,2$ мм, измеренная в диастолу, ассоциировалась с коронарным атеросклерозом

(чувствительность 85 %, специфичность 81 %) [98]. В другом исследовании, проведенном в Корее, было выявлено, что увеличение тЭЖТ ≥ 3 мм в систолу является независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА более 50 % [44]. В исследовании, проведенном в Израиле, у пациентов без клинических проявлений ИБС средние показатели тЭЖТ, диагностированной с помощью КТ, в группе пациентов с наличием признаков коронарного атеросклероза составили $3,54 \text{ мм} \pm 1,59 \text{ мм}$, у пациентов без признаков коронарного атеросклероза – $1,85 \text{ мм} \pm 1,28 \text{ мм}$ [55]. В этом исследовании оптимальной точкой отсечения, связанной с наличием стенозов КА > 50 %, был показатель тЭЖТ $\geq 2,4$ мм. Также при проведении анализа взаимосвязи с ККА было выявлено, что у пациентов с индексом ККА > 400 средние показатели тЭЖТ составили $3,38 \text{ мм} \pm 1,58 \text{ мм}$, у пациентов с индексом ККА < 400 – $2,02 \text{ мм} \pm 1,42 \text{ мм}$ ($p < 0,0001$) [55]. До настоящего времени не существует данных о пороговых значениях тЭЖТ как ФР коронарного атеросклероза в российской популяции.

Поэтому нами была проведена оценка показателя тЭЖТ ≥ 7 мм, как ФР коронарного атеросклероза и анализ степени тяжести поражения коронарного русла у пациентов в группе МС (тЭЖТ). Также нами была проведена сравнительная оценка ИКА_G у пациентов трех групп: МС (тЭЖТ), МС (ОТ) и группой без МС. Самые высокие средние показатели ИКА_G были определены в группе МС (тЭЖТ) и составили 32 (24; 34) балла. Полученные значения ИКА_G были выше, чем в группе пациентов без МС – 25,5 (20; 28), причем уровень статистической значимости различий был высокий ($p < 0,001$). Несмотря на ограничения анализа, связанного с дизайном исследования и включения в группу пациентов с МС (ОТ) 51 % пациентов из группы МС (тЭЖТ), показатели ИКА_G были выше в группе МС (тЭЖТ), чем в группе МС (ОТ) 28 (24; 34), но различия были незначимыми ($p = 0,155$).

Доказано, что кровеносные сосуды имеют рецепторы к большинству адипоцитпродуцируемых факторов. Увеличение объема ВЖТ приводит к повышению её нейрогуморальной активности, что играет важную роль в

патологии ССС [306]. Поэтому важным направлением является поиск и изучение простых и информативных маркеров висцерального ожирения. Полученные данные в нашем исследовании свидетельствуют о том, что показатель $tЭЖТ \geq 7$ мм отразил большую значимость, чем показатель $OT \geq 94$ см при диагностике МС, как дифференцирующий маркер группы пациентов с метаболическими, нейрогуморальными нарушениями. Кроме того, в нашем исследовании группа пациентов с МС ($tЭЖТ$) с использованием показателя $tЭЖТ \geq 7$ мм имела самые высокие показатели ИКА. Поэтому показатель $tЭЖТ$ может быть использован в клинической практике как показатель висцерального ожирения при формировании МС или у пациентов с ИБС в качестве скринингового маркера тяжести поражения коронарного русла.

Особенности ремоделирования миокарда и его функции у пациентов с эпикардальным ожирением.

За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, когда изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [164, 166]. При прогрессировании ожирения в адипоцитах ЭЖТ происходит накопление СЖК и образование избыточных продуктов их окисления, поступающих в кровоток. Возникает ацидоз, приводящий к ингибированию работы Ca^{2++} зависимой АТФ-азы в кардиомиоцитах и падению образования АТФ, нарушению работы клеточных насосов, что является одним из механизмов формирования дисфункции ЛЖ [253]. Также СЖК и их недоокисленные формы оказывают непосредственное липотоксическое влияние на миокард, вызывая апоптоз миоцитов. В одном из исследований количество ТГ в миокарде, измеренное с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, было связано с ударным объемом ЛЖ, что свидетельствует от связи жировых отложений в миокарде с функцией сердечной мышцы [105]. Поэтому важным направлением современной кардиологии является изучение ФР дисфункции ЛЖ у пациентов с ожирением для проведения профилактических вмешательств в группах риска.

В одном из исследований у пациентов, как с ожирением, так и с нормальным весом тЭЖТ коррелировала с диаметром ПЖ в конце диастолы [151]. В другом исследовании в США тЭЖТ ≥ 5 мм, измеренная в диастолу, ассоциировалась с увеличением размеров ЛП, увеличением массы ЛЖ, снижением ФВ и диастолической функции ЛЖ [215]. У здоровых женщин, средний возраст $31,1$ лет $\pm 6,7$ лет, тЭЖТ ≥ 7 мм ассоциировалась с увеличением объема ЛП и ИММ ЛЖ [167]. Несмотря на то, что механические и нейрогуморальные механизмы объясняют взаимосвязь ЭЖТ с процессом дилатации сердечных камер, проведено исследование, в котором было выявлено, что у пациентов с низкой ФВ, наоборот, наблюдалось уменьшение объема ЭЖТ, которое составило $83,5 \text{ см}^3 \pm 67,1 \text{ см}^3$, в сравнении с пациентами с нормальной ФВ, у которых средние показатели объема ЭЖТ были выше и составили $114,5 \text{ см}^3 \pm 98,5 \text{ см}^3$ [165]. Таким образом, до настоящего времени не изучены пороговые значения тЭЖТ как ФР ремоделирования миокарда и до конца не изучена роль ЭЖТ в риске развития и прогрессирования ХСН. Кроме того, отсутствуют данные о связи тЭЖТ с показателями трансмитрального потока и скоростью раннего диастолического подъёма ЛЖ, характеризующих ДД ЛЖ у пациентов с ИБС и ожирением.

В связи с этим в представленном исследовании было проведено изучение взаимосвязи тЭЖТ со структурными и функциональными параметрами ЛЖ в группах с разной тЭЖТ.

Ранее нами было определено оптимальное значение тЭЖТ ≥ 7 мм, связанное с метаболическими, нейрогуморальными, провоспалительными изменениями крови и степенью тяжести поражения коронарного русла. Данное значение предложено нами как критерий эпикардального ожирения с выделением двух групп: ЭО(+) и ЭО(-). Далее нами была проведена дополнительная рандомизация с исключением пациентов, перенесших ОИМ в анамнезе. В полученной группе пациентов ($n = 104$) был проведен сравнительный анализ параметров левых и правых отделов сердца в зависимости от значения показателя тЭЖТ. Было выявлено, что у пациентов с

ЭО(+) и $tЭЖТ \geq 7$ мм значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЛП и ПЖ были выше, а показатели сократимости ЛЖ ниже, чем у пациентов ЭО(-) и $tЭЖТ < 7$ мм. Также была выявлена корреляционная связь $tЭЖТ$ с КДО ЛЖ ($r = 0,364$; $p = 0,001$), КСО ЛЖ ($r = 0,392$; $p = 0,001$), размером ЛП ($r = 0,218$; $p = 0,030$) и ФВ ($r = -0,409$; $p = 0,001$). При оценке индекса массы миокарда ЛЖ также была выявлена его положительная взаимосвязь с $tЭЖТ$ ($r = 0,315$; $p = 0,001$).

Было выявлено, что в группе ЭО(+) с $tЭЖТ \geq 7$ мм более высокая скорость кровотока в систолу предсердий (пика А), чем в группе 2 $-71,11$ см/с $\pm 8,13$ см/с и $62,32$ см/с $\pm 6,48$ см/с соответственно ($p = 0,001$). А также регистрировались более высокие значения DT в группе ЭО(+) с $tЭЖТ \geq 7$ мм – $216,74$ мс $\pm 50,67$ мс, чем в группе ЭО(-) $tЭЖТ < 7$ мм – $184,14$ мс $\pm 54,88$ мс ($p = 0,011$). Показатели Em в группе ЭО(+) составили $11,23$ см/с $\pm 2,31$ см/с и были статистически значимо ниже, чем в группе ЭО(-) – $13,56$ см/с $\pm 2,09$ см/с ($p = 0,001$). Кроме того, было выявлено, что в группе ЭО(+) ДД ЛЖ была диагностирована у 40,8 % пациентов, в группе ЭО(-) только у 20 % ($p = 0,020$).

Таким образом, в данном исследовании увеличение $tЭЖТ \geq 7$ мм было связано со снижением систолической и диастолической функции ЛЖ, а также структурными изменениями левых и правых отделов сердца у пациентов с ИБС без ОИМ в анамнезе. Значение $tЭЖТ \geq 7$ мм может служить ориентиром при проведении будущих исследований в других клинических группах с целью изучения $tЭЖТ$ как ФР ремоделирования миокарда у пациентов с ожирением в рамках первичной профилактики ХСН.

Эпикардальное ожирение как фактор риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования.

Учитывая распространенность ожирения во всем мире, все больше пациентов с повышенным весом подвергаются реваскуляризации миокарда. Так, среди 9405 обследованных пациентов с 1986 по 1997 гг., которым была проведена КАГ, количество пациентов с ожирением увеличивалось с 20 % до 33 % [97]. В одном из исследований ожирение было независимым ФР

осложнений после ЧКВ в течение 30 дней после вмешательства и ФР смертности на протяжении 10 лет наблюдения [97]. В другом исследовании наиболее неблагоприятный прогноз после ЧКВ наблюдалось у пациентов с ожирением и повышением Апо В, ЛПв плазмы а также НТГ [234]. Но сведения о прогностической роли ожирения противоречивы. Так в нескольких исследованиях описан «парадокс ожирения», когда у пациентов с ИБС на фоне ожирения, подвергшихся реваскуляризации миокарда, прогноз после оперативного вмешательства был лучше, чем у пациентов с нормальным весом [67].

В настоящее время ЧКВ со стентированием КА является современным и эффективным методом реваскуляризации миокарда, малая травматичность которого позволяет быстро активизировать пациента [93]. Несмотря на это, сохраняется проблема возобновления клиники стенокардии вследствие рестенозического процесса в стенте [80]. Известно, что в патогенезе рестеноза, помимо ангиографических и процедурных ФР, имеет значение и предоперационный клинический статус пациента [83]. Так, например, доказано, что рестеноз чаще возникает у пациентов с СД 2 типа [131].

Ключевую роль в патогенезе рестеноза с ГМС играет сосудистое воспаление, миграция и пролиферация ГМК, формирование экстрацеллюлярного матрикса, которые приводят к гиперплазии неоинтимы и сужению просвета стентированного сосуда [80]. Процессы, происходящие в коронарном русле и стенке КА, приводящие к рестенозу, могут быть индуцированы и потенцированы в том числе и адипокинами и цитокинами ЭЖТ. В одном из исследований ЭЖТ была связана с увеличением жесткости сосудистой стенки [170]. Было выявлено, что увеличение концентрации адипокинов, продуцируемых ЭЖТ, связано с воспалением атеросклеротической бляшки в КА [71]. В ЭЖТ были выявлены более высокие концентрации свободных радикалов и низкая активность фермента каталазы в сравнении с подкожной ЖТ [261]. В одном из исследований было выявлено, что адипокины, продуцируемые ЭЖТ, участвуют в процессе хемотаксиса, пролиферации ГМК,

формировании и миграции пенистых клеток и дестабилизации атеросклеротической коронарной бляшки [161]. Несмотря на то, что доказана роль адипокинов в сосудистом воспалении, роль ЭЖТ и место определения тЭЖТ в стратификации риска осложнений после стентирования КА до настоящего времени не изучалась.

Нами проведено изучение взаимосвязи ЭО с риском возникновения рестеноза КА и определением порогового значения тЭЖТ как фактора риска этого осложнения.

Рестеноз КА в нашем исследовании был определен у 17 % пациентов, что составило более половины случаев всех зарегистрированных ССО. Анализ ранее проведенных исследований по изучению рестеноза показал, что частота данного осложнения колеблется в зависимости от ангиографической и клинической ситуации. Так, в одном из исследований рестеноз у пациентов без ожирения (ИМТ $24 \text{ кг/м}^2 \pm 4,1 \text{ кг/м}^2$) при имплантации ГМС развился в 45 % случаев, но в этом исследовании 30 % пациентов имели СД 2 типа [211]. В другом исследовании при имплантации ГМС у пациентов с ожирением рестеноз развился в 30,5 % случаев [227]. В исследовании, проведенном в Китае, рестеноз при имплантации ГМС развился в 33 % случаев и не был связан с АГ, ДЛП, СД 2 типа [323]. В исследовании, проведенном в Индии, рестеноз развился в 48,8 % случаев при имплантации ГМС и был связан с низкой приверженностью к дезагрегантной терапии и наличием ОКС в момент стентирования, но не был связан с ожирением и СД 2 типа [210]. В другом исследовании, проведенном в Германии, наоборот, наличие СД 2 типа было независимо связано с риском рестеноза КА, который развился у этой категории пациентов в 33 % случаев, в отличие от группы без СД 2 типа – 14 % случаев [131]. В исследовании, проведенном в России, при имплантации матричных стентов у пациентов со стабильным течением ИБС рестеноз развился в 27,3 % случаев [16]. В другом российском исследовании рестеноз при имплантации ГМС пациентам с хроническими формами ИБС развился в 24,4 % случаев [21].

Нами была проведена оценка показателя тЭЖТ в группах с наличием и

отсутствием рестеноза. Было выявлено, что в группе с рестенозом были более высокие показатели тЭЖТ ($p = 0,011$). Кроме того, была выявлена связь рестеноза с тЭЖТ при проведении анализа таблиц сопряженности ($p = 0,001$).

Данные о роли тЭЖТ в риске возникновения рестеноза ограничены. В одном из исследований, проведенном в Иране, не было выявлено связи тЭЖТ с риском рестеноза при имплантации стентов с лекарственным покрытием, так средние показатели тЭЖТ в группе с рестенозом составили $4,6 \pm 1,8$ мм, в группе без рестеноза $4,5 \text{ мм} \pm 1,8 \text{ мм}$ ($p = 0,880$) [226]. В другом исследовании ($n = 20$) у пациентов, подвергшихся АКШ, не было выявлено различий экспрессии гена адипонектина в ЭЖТ, окружающей стентированную КА с рестенозом в стенке от ЭЖТ, окружающей нестентированную КА [280].

Анализ литературных данных показал, что исследований по изучению взаимосвязи тЭЖТ у пациентов с ожирением при имплантации ГМС до настоящего времени не проводилось, кроме того, нет общепринятого порогового значения тЭЖТ как ФР рестеноза, так и других ССО после ЧКВ. Для оценки прогностического значения тЭЖТ в риске возникновения рестеноза и определения оптимального порогового значения тЭЖТ нами впервые был проведен логистический регрессионный анализ, в котором каждое значение тЭЖТ выступало в качестве предиктора, а зависимой переменной был выбран рестеноз КА. Была построено уравнение, которое отражало зависимость вероятности возникновения рестеноза от значения тЭЖТ. Процент верного предсказания полученного уравнения был 58,6 %. Таким образом, 58,6 % случаев полученное уравнение логит-регрессии правильно предсказывало наличие рестеноза. Коэффициент связи D-Зомера для полученного нами уравнения с одним предиктором тЭЖТ был равен 0,247. Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 0,6234, что указывает на удовлетворительное качество модели. Далее был получен оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value), который составил ≥ 6 мм.

Таким образом, нами впервые было определено пороговое значение

тЭЖТ как ФР рестеноза КА после стентирования у пациентов с ИБС на фоне ожирения.

Полученные данные имеют ограничения для общей популяции, т.к. получены у мужчин высокого риска со стабильным течением ИБС на фоне ожирения. Но результаты данного исследования показали существующую связь тЭЖТ с риском рестеноза и открыли новые перспективы исследования в области прогнозирования риска осложнений на этапе предоперационной подготовки. Нами полученные пороговые значения тЭЖТ, которые могут быть использованы как базовые ориентиры в дальнейших научных исследованиях в других клинических группах.

Вероятностная природа причинно-следственных связей в развитии сердечно-сосудистых осложнений в большинстве случаев определяется не однофакторностью, а концепцией многофакторности. Поиск и изучение ФР, связанных с рестенозом, является целью профилактики и снижения риска осложнений после стентирования. Известно, что рестеноз после стентирования является результатом аккумуляции ГМК сосудов и внеклеточного матрикса в зоне вмешательства.

Нами была проведена оценка предикторов рестеноза КА после стентирования с определением наиболее значимой совокупности ФР.

С этой целью был применен метод логистической регрессии, позволяющей провести расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к группе с рестенозом.

Таким образом, нами было получено уравнение логистической регрессии, которое показало практическую значимость и наибольшую предсказательную ценность совокупности предикторов. У пациентов с ожирением в нашем исследовании совокупностью предикторов, значимо связанных с рестенозом и обеспечивающих процент верного предсказания рестеноза, 81,5 %, стали лептин, ЛПа, ХСЛПВП, глюкоза, ИЛ-6 и тЭЖТ. Коэффициент связи D-Зомера 0,630. Максимальный модуль стандартизованного коэффициента был получен у ЛПа (0,4095), также высокий стандартизованный коэффициент был у лептина

(0,3394), примерно одинаковый вклад в развитие рестеноза внесли показатели глюкозы (0,2083), ИЛ-6 (0,2023) и тЭЖТ (0,1936). Минимальный вклад внес показатель ХСЛПВП (0,1612). Площадь под ROC-кривой составила 0,8150, что указывает на высокое качество полученной математической модели.

Адекватность полученного способа прогнозирования была оценена на тестирующей выборке ($n = 78$). В группе с расчетным риском возникновения рестеноза более 50 % реальные случаи рестеноза были зарегистрированы в 79 % случаев, что указывает на адекватность предлагаемого способа и возможность его применения в клинической практике. Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели нами создан вероятностный калькулятор развития рестеноза на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007.

В отличие от тЭЖТ не было выявлено значимых различий средних показателей ИМТ ($p = 0,629$) и ОТ ($p = 0,057$) в группе с рестенозом, хотя показатели ОТ были близки к статистической значимости. Кроме того, при проведении регрессионного анализа эти показатели не вошли в совокупность наиболее значимых предикторов, связанных с рестенозом.

Результаты полученного исследования имеют не только прогностическое, но и дифференциально-диагностическое значение с предложением набора наиболее значимых предикторов, которые могут быть включены в алгоритм обследования пациентов перед проведением стентирования КА у мужчин с ожирением. Полученная совокупность предикторов позволяет выбрать более перспективные и рациональные схемы комплексной медикаментозной и немедикаментозной коррекции в зависимости от исходных значений 6 наиболее значимых ФР рестеноза. Кроме того, получение вероятности возникновения рестеноза более 50 % ставит необходимость решения о целесообразности стентирования в данный момент, если при конкретных значениях ФР существует высокая вероятность возникновения рестеноза.

Полученные данные являются также ценным материалом для проведения дальнейших научных исследований с изучением роли полученных в

представленной работе значимых предикторов рестеноза в риске возникновения других ССО.

Шкала прогнозирования субклинического коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением.

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики, поиск и изучение основных сердечно-сосудистых ФР и создание программ, направленных на борьбу с ними, является актуальным направлением в современной медицине. Выявление ССЗ, в том числе атеросклероза, на ранних, доклинических и субклинических стадиях является наиболее перспективным направлением для эффективного лечения.

Результаты ранее проведенных исследований показали, что в разных возрастных и клинических группах исследования частота встречаемости субклинического атеросклероза составляет 9,4 % – 79 % [74, 55, 157, 208, 276].

В настоящее время для оценки коронарного риска чаще всего используют шкалы Framingham и PROCAM. Но данные рискометры созданы около 30 лет назад и не учитывают степень ожирения, нейрогуморальную активность ВЖТ. За прошедшие годы были открыты и изучены новые ФР у пациентов с ожирением, связанные с ССО. Кроме того, адипокины висцерального жира и их роль в риске ССЗ у пациентов с ожирением была изучена значительно позднее. Несмотря на это, до настоящего времени не существует шкал, учитывающих степень висцерального ожирения и его нейрогуморальной активности.

Была показана связь ЭЖТ с наличием ККА и наличием субклинического коронарного атеросклероза. Пациенты с индексом ККА > 10 имели более высокие значения объема ЭЖТ $100 \text{ мл} \pm 40 \text{ мл}$, чем пациенты с индексом ККА < 10 $59 \text{ мл} \pm 27 \text{ мл}$, $p = 0,001$). Оптимальной точкой отсечения объема тЭЖТ как предиктора ККА > 10 был показатель 73 мл (чувствительность 77 %, специфичность 70 %) [89]. Но до настоящего времени не была изучена встречаемость субклинических форм коронарного атеросклероза у пациентов с ЭО, что, возможно, связано с отсутствием единого порогового значения тЭЖТ. В нашем исследовании мы изучили частоту встречаемости субклинического

коронарного атеросклероза у пациентов с тЭЖТ ≥ 7 мм и отсутствием клинических проявлений ИБС и атеросклероза других локализаций (n = 67).

В нашей работе была проведена оценка прогностической значимости метаболических, нейрогуморальных и провоспалительных ФР развития субклинического коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением без доказанной ИБС или других проявлений атеросклероза. Нами впервые было показано, что у пациентов с общим ожирением и тЭЖТ ≥ 7 мм в 37 % случаев были диагностированы признаки субклинического коронарного атеросклероза.

У пациентов с ожирением оценка субклинического атеросклероза проводилась в единичных исследованиях. В группе с морбидным ожирением и ИМТ ≥ 40 кг/м² без клиники ИБС (средний возраст 50,4 лет \pm 10,0 лет, ИМТ 43,8 кг/м² \pm 4,8 кг/м²) (n = 41) в Италии было выявлено, у 61 % были выявлены стенозы хотя бы одной КА [195]. В другом исследовании, проведенном среди латиноамериканцев, 88,7 % участников которого имели ожирение и 53,2 % МС, в 34,8 % случаев были выявлены признаки атеросклероза сонных артерий по данным дуплексного сканирования [186]. У пациентов с МС, диагностированным по классификации АТР III и без клиники ИБС, признаки субклинического коронарного атеросклероза при оценке ККА были выявлены в 24,7 % случаев [137]. В одном из российских исследований у пациентов с АО в возрасте от 30 до 55 лет атеросклеротические бляшки в общих и внутренних сонных артериях были обнаружены у 35 % пациентов [4].

В нашем исследовании для выявления факторов риска субклинического коронарного атеросклероза у мужчин с ожирением был проведен сравнительный анализ метаболических ФР в группе I с доказанным коронарным атеросклерозом (n = 25) и группе II без признаков коронарного атеросклероза (n = 42). Было выявлено, что в первом случае пациенты были статистически значимо старше (p = 0,012). В группе с наличием субклинического коронарного атеросклероза чаще встречалась АГ (p = 0,021), НТГ (p = 0,044) и ДЛП (p = 0,022). Не было выявлено значимых различий статуса курения (p = 0,122).

Сравнительная оценка метаболических ФР показала, что в группе I с субклиническим коронарным атеросклерозом определялись более высокие показатели тЭЖТ ($p = 0,042$), ТГ ($p = 0,027$), лептина ($p = 0,002$), ИЛ-6 ($0,042$) и СРБ ($0,031$) и более низкие показатели адипонектина ($p = 0,020$), ХС ЛПВ ($p = 0,047$). Кроме того, отмечалась тенденция к более высоким показателям глюкозы ($p = 0,072$), ХС ЛПНП ($0,051$), ЛПа ($p = 0,055$), резистина ($p = 0,054$) и ФНО- α ($p = 0,058$), но различия между группами были статистически незначимыми.

В одном из исследований у молодых людей уровень СРБ коррелировал с толщиной КИМ [125]. Также ранее была выявлена связь СРБ с атеросклеротическим поражением как коронарных, так и других периферических артерий [27]. Ранее было доказано, что СРБ и окисленные ХС ЛПНП непосредственно связаны с воспалительным повреждением артерий при ИБС [1]. В другом исследовании провоспалительный маркер ИЛ-6 ассоциировался с ККА [263]. Уровень лептина также ассоциировался с ККА независимо от веса и других ФР, что доказывает проатерогенную роль лептина [249]. Известно, что СРБ является одним из основных маркеров хронического воспаления и непосредственно участвует в прогрессировании атеросклероза коронарных артерий [212]. В одном из исследований выявлено, что БЖТ стимулирует синтез СРБ [235]. У пациентов с ИБС и низким уровнем адипонектина выявляются более выраженные атеросклеротические изменения КА по данным коронарографии, чем у больных с высокими его концентрациями [234]. Низкие концентрации адипонектина в сочетании с высокими концентрациями ИЛ-6 у пациентов с ожирением и МС ассоциировались с риском развития ССЗ, а самый высокий риск развития СД 2 типа и ИБС наблюдаются у пациентов с сочетанием низких концентраций адипонектина с низким уровнем ХС ЛПВП [112]. Кроме того, низкие концентрации адипонектина положительно коррелировали со степенью ККА и бессимптомными стенозами, выявленными ангиографически у пациентов с СД 2 типа и без него [196].

Далее в нашей работе была поставлена задача провести оценку прогностической значимости выявленных метаболических ФР и создать шкалу оценки риска Субклинического Коронарного Атеросклероза у Больных с Ожирением (СКАБО).

С помощью регрессионного анализа с оптимальным шкалированием была создана шкала, включающая оценку 6 ФР субклинического коронарного атеросклероза. Каждый конкретный пациент в зависимости от наличия или отсутствия АГ, НТГ и значения ТГ, лептина, адипнектина, СРБ набирает сумму баллов, которая являлась числовым показателем вероятности того, что зависимая переменная (наличие субклинического коронарного атеросклероза) примет значение «да» или «нет». При наличии суммарного балла 58 или прогнозируемой вероятности 40 % и выше пациенты должны быть отнесены к группе высокого риска субклинического коронарного атеросклероза. Кросс-проверка на обучающей выборке показала, что у пациентов при наличии ≥ 58 баллов реально субклинический коронарный атеросклероз определялся в 76,6 % случаев, а при сумме баллов < 58 только в 5,4 % случаев. Следовательно, данную модель прогнозирования субклинического коронарного атеросклероза у пациентов с ЭО можно считать адекватной.

Созданная шкала риска СКАБО для российской популяции мужчин с ИМТ ≥ 30 кг/м² и тЭЖТ ≥ 7 мм положена в основу вероятностного калькулятора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007, позволяющего использовать оценку индивидуального риска доклинических форм ИБС у пациентов с ожирением. Кроме того, воспользоваться шкалой для оценки риска при отсутствии компьютерного обеспечения можно с помощью графика функции логистической регрессии.

Далее нами на той же популяции больных была проведена оценка суммарного коронарного риска по двум наиболее часто применяемым на практике рискометрам. У пациентов с высоким риском (≥ 20 %) по шкале Framingham реально наличие коронарного атеросклероза определялось только у 52 %. При анализе количества пациентов с высоким суммарным коронарным

риском по шкале PROCAM (≥ 20 %) было выявлено, что коронарный атеросклероз определялся только у 55 % пациентов. При анализе по шкале СКАБО у пациентов с высоким риском (≥ 58 баллов или ≥ 40 %) наличие коронарного атеросклероза определялось у 76,6 % пациентов.

Наше исследование показало, что Шкала СКАБО имеет большую прогностическую ценность по сравнению со шкалами Framingham и PROCAM для оценки риска доклинических форм ИБС у пациентов с ожирением.

Таким образом, данные об этнических особенностях в накоплении и распределении ЭЖТ, отсутствие до настоящего времени общепринятых пороговых значений тЭЖТ как ФР метаболических нарушений и сердечно-сосудистого риска, а также отсутствие клинических рекомендаций по диагностике и клиническому значению ЭО определяет актуальность представленной исследовательской работы. В нашем исследовании впервые была проведена всесторонняя оценка клинического и прогностического значения ЭО по величине тЭЖТ в российской популяции у мужчин высокого сердечно-сосудистого риска с ожирением.

Результаты проведенного исследования показали, что определение тЭЖТ ≥ 7 мм у мужчин с ожирением является ФР ИР, метаболических и нейрогуморальных нарушений и может быть использовано для уточняющей диагностики МС.

Впервые в нашем исследовании была доказана связь ЭО с рестенозом КА после их стентирования при тЭЖТ ≥ 6 мм. Созданная нами прогностическая модель оценки риска рестеноза КА, может быть использована в клинической практике в предоперационном периоде у конкретного пациента с целью повышения эффективности стентирования.

Профилактическое направление в кардиологии является одним из приоритетных. Созданная шкала риска Субклинического Коронарного Атеросклероза у Больных с Ожирением (СКАБО) с высокой вероятностью позволяет предсказать наличие коронарного атеросклероза при отсутствии клиники ИБС и других проявлений атеросклероза.

Таким образом, наше исследование позволило показать роль ЭО как нового фактора риска ССЗ и их осложнений, что является значимым шагом в профилактике развития и прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением. Полученные данные открывают новые перспективы изучения ЭО и определения возможных путей коррекции данного ФР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – Том 50. – № 6. – С. 88-91.
2. Асташкин, Е.И. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Артериальная гипертензия. – 2009. – Том 15, № 3. – С. 335-341.
3. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен // М. : Мир, 1982 – С. 488.
4. Беляева, О.Д. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева, В. Мандал, Н.И. Ананьева // Артериальная гипертензия. – 2008. – Том 14, № 1. – С. 71-76.
5. Березина, М.В. Ожирение: механизмы развития / М.В. Березина, О.Г Михалева, Т.П Бардымова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 15-18.
6. Бернс, С.А. Причины рестеноза в стенке после интервенционного лечения пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.Л. Барбараш // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 3. – С. 29-34.

7. Васюк, Ю.В. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы / Ю.А. Васюк, И.А. Садулаева, Е.Н. Ющук // Артериальная гипертензия. – 2007. – Том 13, № 2. – С. 113-118.

8. Гайнулин, Ш.М. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы / Ш.М. Гайнулин, Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С.30-34.

9. Данилов, Н.М. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом / Н.М. Данилов, Т.Т. Горгадзе, А.П. Савченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Том 6, № 2. – С. 71-74.

10. Демографический ежегодник России. 2011. – М. – 2012. – С. 557.

11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-ый пересмотр). – М.: 2010. – С.7.

12. Ежов, М.В. Связь липопротеида (а) и гомоцистеина с коронарным атеросклерозом у мужчин молодого и среднего возраста / М.В. Ежов, Е.П. Трухачева, О.И. Афанасьева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Том 7, № 5. – С. 11-15.

13. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2002 году. Статистические материалы МЗ РФ. – М., 2003.

14. Квиткова, Л.В. Метаболические признаки абдоминального ожирения у больных острым инфарктом миокарда с нормальной и повышенной массой тела / Л.В. Квиткова, Д.А. Бородкина, О.В. Груздева // Проблемы эндокринологии. – 2012, № 4. – С. 27-31.

15. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике

/ А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32-39.

16. Кремнева, Л.В. Показатели воспаления, липиды, модифицированные липопротеины низкой плотности как предикторы рестенозов после чрескожных коронарных вмешательств у больных стабильной стенокардией / Л.В. Кремнева, С.Г. Бердинских, М.В. Семухин // РМЖ. – 2006. – № 7. – С. 5-11.

17. Кылбанова, Е.С. Избыточная масса тела и ожирение среди пришлого населения Якутии / Е.С. Кылбанова, Л.В. Щербакова, Г.И. Симонова // Российский Нац. Конгресс Кардиологов : Тез.докл. – Москва, 2005. – С. 184.

18. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М., 2011. – С. 480.

19. Леонов, В.П. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах / В.П. Леонов. – Томск: изд-во ТГУ, 1990. – С. 376.

20. Леонов, В. Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. Леонов. – URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm

21. Либензон, Р.Т. Результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий в течение первого года после операции / Р.Т Либензон, В.Г. Сейидов, В.В. Евсюков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Том 5, № 1. – С. 81-87.

22. Малькова, Т.А. Влияние метаболического синдрома на клиническое течение инфаркта миокарда / Т.А. Малькова, А.Д. Куимов, М.И. Воевода // Атеросклероз. – 2012. – Том 8, № 2. – С. 21-26.

23. Мкртумян, А.М. Ожирение-проблема XXI века. Пути решения / А.М. Мкртумян // РМЖ. – 2005. – Том 13, № 7. – С. 448-450.

24. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение

метаболического синдрома» (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Приложение 2. – 2009. – № 8 (6). – С. 4-6.

25. Никитин, Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология. – 2001. – № 9. – С. 37-40.

26. Панова, Е.И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования / Е.И. Панова, О.В. Мартышина, В.А. Данилов // Современные технологии в медицине. – 2013. – Том. 5, № 2. – С.108-115.

27. Панюгова, Е.В. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком / Е.В. Панюгова, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Кардиология. – 2009. – Том 49, № 4. – С. 40-45.

28. Пивоварова, О.А. Эпидемиология метаболического синдрома X у жителей Луганской области / О.А. Пивоварова // Лики Украины. – 2005. – № 2. – С. 37-40.

29. Проект рекомендаций экспертного комитета Российской ассоциации эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 1. – С. 76-81.

30. Райдинг, Э. Эхокардиография: практическое руководство / Э. Райдинг. – М., 2010. – С. 277.

31. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. – Том. 13, № 1. – С. 22-25.

32. Самородская, И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4. – С. 4-7.

33. Соколов, Е.И. Висцеральное ожирение как патогенетический фактор ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, А.Л. Писаревская // Кардиология. – 2007. – № 1. – С.11-15.

34. Справочник по прикладной статистике. Под ред. / Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина. – М., 1989 – 510 с. – Т. 2. – 1990. – С. 526.

35. Танянский, Д.А. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 13-16.

36. ТЕРНОВОЙ, С.К. МСКТ СЕРДЦА / С.К. ТЕРНОВОЙ, И.С. ФЕДОТЕНКОВ. – М., 2013. – С. 59.

37. Чубенко, Е.А. Лептин и метаболический синдром / Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Том. 96, № 10. – С. 945-965.

38. Шальнова, С.А. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, А.Д. Деев // Кардиоваск. тер. и профил. – 2004. – № 3 (4). – С. 4-11.

39. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С 14-19.

40. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов. – Изд. 2-е. – М.: 2005. – С. 344.

41. Шляхто, Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и

прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Том. 13, № 2. – С. 95-112.

42. Abeywardena, M.Y. Cardiovascular biology of interleukin-6 / M.Y. Abeywardena, W.R. Leifert, K.E. Warnes // Current Pharmaceutical Design. – 2009. – Vol. 15, № 15. – P. 1809-1821.

43. Achenbach, S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography / S. Achenbach, P. Raggi // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 12 – P. 1442-8.

44. Ahn, S.G. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease / S.G. Ahn, H.S. Lim, D.Y. Joe // Heart. – 2008. – Vol. 94, № 3. – P. 7-13.

45. Alexander, C.M. NCEP - defined metabolic syndrome, diabetes mellitus, and prevalence of coronary heart disease among NHANES 111 participants age 50 years and older / C.M Alexander, P.B Landsman, S.M. Teutsch // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1210-1214.

46. Alpert, M.A. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss / M.A. Alpert, B.E. Terry, M. Mulekar // Am J Cardiol. 1997. – Vol. 80. – P.736-740.

47. Anderson, K.M. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals / K.M. Anderson, P.W. Wilson // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 356 - 362.

48. Anderson, P. Reducing overweight and obesity: closing the gap between primary care and public health / P. Anderson // Fam Pract. – 2008. – № 25. – P.10-6.

49. [Artham, S.M.](#) Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease-risk factor, paradox, and recommendations for weight loss / S.M. [Artham,](#)

C.J. [Lavie](#), R.V. [Milani](#) // [Ochsner J.](#) – 2009. – Vol. 9. – № 3 – P. 124-32.

50. Assmann, G. The Munster Heart Study (PROCAM) / G. Assmann, P. Cullen, H. Schult // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19 (Suppl A). – P.2-11.

51. Australian Bureau of Statistics. National Health Survey 2007-08. Commonwealth of Australia. – Canberra, Australia, 2008.

52. Aydın, H. Epicardial Fat Tissue Thickness Correlates With Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome / H. Aydın, A. Toprak, O. Deyneli // Metab Syndr Relat Disord. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 229-234.

53. Azuma, K. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals / K. Azuma, F. Katsukawa, S. Oguchi // Obes Res. – 2003. – Vol. 11. – P.997-1001.

54. [Bachar, G.N.](#) Prevalence and clinical predictors of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients undergoing coronary multidetector computed tomography / G.N. [Bachar](#), E. [Atar](#), S. [Fuchs](#) // Coron Artery Dis. – 2007 – Vol. 18, № 5. – P. 353-60.

55. [Bachar, G.N.](#) Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects / G.N. [Bachar](#), D. [Dicker](#), R. [Kornowski](#) // [Am J Cardiol.](#) – 2012. – Vol. 110, № 4 – P. 534-8.

56. Bambace, C. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men / C. Bambace, M. Telesca, E. Zoico // Cardiovasc Pathol. – 2011. – Vol. 20. – P.153-6.

57. Beltowski, J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension / J. Beltowski // J Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 789-801.

58. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis / J. Beltowski // Atherosclerosis.

– 2006. – № 189. – P. 47-60.

59. Bessesen, D.H. Evaluation and management of obesity Hanley and Belfus Inc/Philadelphia / D.H. Bessesen. – 2006. – P. 24.

60. Bienertová-Vasků, J.A. Are common leptin promoter polymorphisms associated with restenosis after coronary stenting? / J.A. Bienertová-Vasků, O. Hlinomaz // Heart Vessels. – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 310-5.

61. Bloomgarten, Z.T. Metabolic syndrome and coronary risk / Z.T. Bloomgarten // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 2088-2097.

62. Boden, G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction / G. Boden, G.I. Shulman // Eur J Clin Invest. – 2002. – Vol. 32. – P. 14-23.

63. Bonora, E. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck Study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 318-324.

64. Bray, G.A. Medical consequences of obesity / G.A. Bray // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89. – P.2583–2589.

65. Brindle, P. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study / P. Brindle, J. Emberson, F. Lampe // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P.1267-1270.

66. BROOK, R.D. OBESITY, WEIGHT LOSS, AND VASCULAR FUNCTION. / R.D. BROOK // ENDOCRINE. – 2006. – VOL. 29, № 1. – P. 21-25.

67. Buettner, H. J. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. / H.J. Buettner, C. Mueller, M. Gick M // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P.1694-1701.

68. Calabro, P. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways / P. Calabro, I. Samudio, J.T. Willerson // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3335-3340.

69. Camhi, S.M. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race difference. / S.M. Camhi, G.A. Bray, C. Bouchard // *Obesity*. – 2011. – Vol. 19. – P. 402-408.

70. CANIBUS, P. METABOLIC SYNDROME DOES NOT INCREASE ANGIOGRAPHIC RESTENOSIS RATES AFTER DRUG-ELUTING STENT IMPLANTATION / P. CANIBUS, E. FALOIA, T. PIVA // *METABOLISM* – 2008. – VOL. 57, № 5. – P. 593-7.

71. Cheng, V.Y. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events / V.Y. Cheng, D. Dey, B. Tamarappoo // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – P. 352-60.

72. Chiba, T. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice / T. Chiba, S. Shinozaki, T. Nakazawa // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – P. 68-75.

73. Cho, H.C. TNF- α polymorphisms and coronary artery disease: association study in the Korean population / H.C. Cho, G. Yu, M.Y. Lee // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 104-9.

74. [Choi, E.K.](#) Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography / [E.K. Choi](#), [E.J. Chun](#), [S.I. Choi](#) // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 104, № 7. – P. 890-6.

75. Chu, N.F. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk

factors among men / N.F. Chu, D. Spiegelman, G.S. Hotamisligil // *Atherosclerosis* – 2001. – Vol. 157. – P. 495–503.

76. Clasen, R. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin / R. Clasen, M. Schupp, A. Foryst-ludwig // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 137-143.

77. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – P. 987-1003.

78. Corradi, D. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts / D. Corradi, R. Maestri, S. Callegari // *Cardiovasc Pathol*. – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 313-316.

79. Corsonello, A. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects / D. Corradi, R. Maestri, S. Callegari // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 2003. – Vol. 27. – P. 566-573.

80. Curcio, A. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting / A. Curcio, D. Torella, C. Indolf // *Circulation J*. – 2011. – Vol. 75. – P. 1287-1297.

81. D'Agostino, R.B. Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation / R.B. D'Agostino, S. Grundy, L.M. Sullivan // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 180-187

82. Dagvasumberel, M. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects / M. Dagvasumberel, M. Shimabukuro, T. Nishiuchi // *Cardiovasc Diabetol*. – 2012. – Vol. 11. – P. 106.

83. Dangas, G. Re-stenosis: repeat narrowing of a coronary artery: prevention and treatment / G. Dangas, F. Kuepper // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2586-2587.

84. Davi, G. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress / G. Davi, M.T. Guagnano, G. Ciabattini // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2008-2014.

85. David, W. Applied logistic regression / W. David, J. Hosmer, S. Lemeshow // 2 nd ed. John Wiley & Sons, Inc. – 2000. – P. 397.

86. Declercq, V. Adipose tissue: the link between obesity and cardiovascular disease / V. Declercq, C. Taylor, P. Zahradka // *Cardiovascular & Hematological Disorders Drug Targets*. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 228-237.

87. Denton, R.M. Concentrations of glycerides and phospholipids in rat heart and gastrocnemius muscles. Effects of alloxan-diabetes and perfusion / R.M. Denton, P.J. Randle // *Biochem J*. – 1967. – Vol. 104. – P. 416-422.

88. Despres, J.P. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease / J.P. Despres // *J Endocrinol Invest*. – 2006. – Vol. 29 (3 Suppl). – P.77-82.

89. [DJABERI, R.](#) RELATION OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE TO CORONARY ATHEROSCLEROSIS / R. [DJABERI](#), J.D. [SCHUIJF](#), J.M. [VAN WERKHOVEN](#) // *AM J CARDIOL*. – 2008. – VOL. 102, № 12. – P. 1602-7.

90. Ding, J. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)1, 2, 3. / J. Ding, F.C. Hsu, T.B. Harris // *Am J Clin Nutr*. – 2009. – Vol. 90, № 3. – P. 499-504.

91. [DIVERS, J.](#) ETHNIC DIFFERENCES IN THE RELATIONSHIP BETWEEN PERICARDIAL ADIPOSE TISSUE AND CORONARY ARTERY CALCIFIED PLAQUE: AFRICAN-AMERICAN-DIABETES HEART STUDY / J.

[DIVERS](#), L.E. [WAGENKNECHT](#), D.W. [BOWDEN](#) // J CLIN ENDOCRINOL METAB. – 2010. – VOL. 95, № 12. – P. 5382-9.

92. Doesch, C. The Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Epicardial Adipose Tissue Depends on The Left Ventricular Function / C. Doesch, T. Süselbeck, D. Haghi // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. e48330.

93. Dogdu, O. Long term clinical outcomes of brachytherapy, bare-metal stenting, and drug-eluting stenting for de novo and in-stent restenosis lesions: Five year follow-up / O. Dogdu, M. Yarlioglues, M.G. Kaya // Cardiol J. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 654-6.

94. Douketis, J.D. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction / J.D. Douketis, A.M. Sharma // Semin Vasc Med. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 25-33.

95. Dwyer, T.M. Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits / T.M. Dwyer, H.L. Mizelle, K. Cockrell // Int J Obes Relat Metab Disord. – 1995. – Vol. 19. – P. 869-874.

96. Eckel R.H. American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary / R.H. Eckel, D.A. York, S. Rossner // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 18. – P. 2968-2975.

97. Eisenstein, E.L. Obesity and long-term clinical and economic outcomes in coronary artery disease patients / E.L. Eisenstein, L.K. Shaw, C.L. Nelson // Obes Res. – 2002. – Vol. 10. – P. 83-91.

98. Eroglu, S. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease / S. Eroglu, L.E. Sade, A. Yildirim // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P.211-7.

99. Fan, J. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis / J. Fan, T. Watanabe // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2003. – Vol. 10, № 2. – P. 63-71.

100.FLEGAL, K.M. ASSOCIATION OF ALL-CAUSE MORTALITY WITH OVERWEIGHT AND OBESITY USING STANDARD BODY MASS INDEX CATEGORIES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS / K.M. FLEGAL, B.K. KIT, H. ORPANA // JAMA. – 2013. – VOL. 309, № 1. – P. 71-82.

101.Flüchter, S. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging / S. Flüchter, D. Haghi, D. Dinter // Obesity. – 2007. – Vol.15. – P.870-878.

102.Fox, C.S. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study / C.S. Fox, P. Gona, U. Hoffmann // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1586-91.

103.Franklin, S.S. Hypertension in the metabolic syndrome / S.S. Franklin // Metab Syndr Relat Disord. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 287-98.

104.Franssen, R. Obesity and dyslipidemia / R.Franssen, H. Monajemi, E.S. Stroes // Med Clin North Am. – 2011. – Vol. 95, № 5. – P. 893-902.

105.GABORTI, B. ASSESSMENT OF EPICARDIAL FAT VOLUME AND MYOCARDIAL TRIGLYCERIDE CONTENT IN SEVERELY OBESE SUBJECTS: RELATIONSHIP TO METABOLIC PROFILE, CARDIAC FUNCTION AND VISCERAL FAT / B. GABORIT, F. KOBER, A. JACQUIER // INT J OBES. – 2012. – VOL. 36, № 3. – P. 422-30.

106.Galassi, A. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis / A. Galassi, K. Reynolds, J. He // Am J Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 812-9.

107. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 316. – № 2. – P. 129-139.

108. Gallus, S. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010 / S. Gallus, A. Odone, A. Lugo // *Eur J Nutr*. – 2013. – Vol. 52, № 2. – P.677-85.

109. Gami, A.S. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / A.S. Gami, B.J. Witt, O.E. Howard // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 49. – P. 403-414.

110. Gao, Y.J. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion / Y. J. Gao, K. Takemori, L.Y. Su // *Cardiovasc Res*. – 2006. – Vol. 71. – P. 363-373.

111. Gensini, G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease / G.G. Gensini // *Am J Cardiol*. – 1983. – Vol. 51. – P. 606.

112. Gnacińska, M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacińska, S. Małgorzewicz, W. Lysiak-Szydłowska // *Endokrynol Pol*. – 2010. – Vol. 61. – P. 36-41.

113. Goodpaster, B.H. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss / B.H. Goodpaster, R. Theriault, S.C. Watkins // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 49. – P.467-472.

114. Gorter, P.M. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease / P.M. Gorter, A.S. van Lindert AS, A.M. de Vos // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197. – P. 896-903.

115.GRANÉR, M. CARDIAC STEATOSIS ASSOCIATES WITH VISCERAL OBESITY IN NONDIABETIC OBESE MEN / M. GRANÉR, R. SIREN, K. NYMAN // J CLIN ENDOCRINOL METAB. – 2013. – VOL. 98, № 3. – P. 1189-97.

116.Greif, M. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis / M. Greif, A. Becker, F. von Ziegler // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 781-786.

117.Gruberg, L. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? / L. Gruberg, N.J. Weissman, R. Waksman // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 578-584.

118.Grundy, S.M. Definition of Metabolic Syndrome / S.M. Grundy, H.B. Brewer, J.I. Cleeman // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 433-438.

119.Gurm, H.S. BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization: insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) / H.S. Gurm, P.L. Whitlow, K.E. Kip // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 834-840.

120. Hall, J.E. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension / J.E. Hall // Am J Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 49-55.

121.Han, T.S. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample / T.S. Han, E.M Van Leer, J.C. Seidell // BMJ. – 1995. – Vol. 311. – P. 1401-1405.

122.Han, S.H. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction / S.H. Han, M.J. Quon, K.K. Koh // Curr Op Lipidol. – 2007. – Vol. 18. – P. 58-65.

123.Harman-Boehm, I. Macrophage infiltration into omental versus

subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity / I. Harman-Boehm, M. Blüher, H. Redel // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 2240-2247.

124.Hastie, C.E. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention / C.E. Hastie, S. Padmanabhan, R. Slack // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 222-226.

125.Hayaishi-Okano, R. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes / R. Hayaishi-Okano, Y. Yamasaki, N. Katakami // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, № 8. – P. 1432-1438.

126.Henrichot, E. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? / E. Henrichot, C.E. Juge-Aubry, A. Pernin // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25. – P.2594-2599.

127.Hense, H.W. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany-results from MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts / H.W. Hense, H. Schulte, H. Lowel // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 3. – P. 109-112.

128.HENSRUD, D.D. OVERWEIGHT AND OBESITY: A CLINICIAN'S PERSPECTIVE / D.D. HENSRUD, N.C. MED // – 2006. – VOL. 67, № 4. – P. 273-7.

129.HIRATA, Y. ENHANCED INFLAMMATION IN EPICARDIAL FAT IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE / Y. HIRATA, H. KUROBE, M. AKAIKE // INT HEART J. – 2011. – VOL. 52, № 3. – P. 139-42.

130.Hoefle, G. Relationship between the adipose-tissue hormone resistin and coronary artery disease / G. Hoefle, C. Saely, L. Risch // Clin Chim Acta. – 2007. – Vol. 386. – P. 1-6.

131. [HOFFMANN, R.](#) IMPACT OF THE METABOLIC SYNDROME ON ANGIOGRAPHIC AND CLINICAL EVENTS AFTER CORONARY INTERVENTION USING BARE-METAL OR SIROLIMUS-ELUTING STENTS / R. [HOFFMANN](#), E. [STELLBRINK](#) J [SCHRÖDER](#) // [AM J CARDIOL.](#) – 2007. – VOL. 100, № 9. – P. 1347-52.

132. Horwich, T.B. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, M.A. Hamilton // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38, № 3 – P. 789-795.

133. Hosmer, D.W. Applied logistic regression / D.W. Hosmer, S. Lemeshow. – 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. – 2000, – P. 397.

134. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 860-867.

135. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.

136. Hu, G. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women / G. Hu, O. Oiao, J. Tuomilehto // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1066-1076.

137. [HUNT, M.E.](#) THE RELATIONSHIP BETWEEN THE 'METABOLIC SCORE' AND SUB-CLINICAL ATHEROSCLEROSIS DETECTED WITH ELECTRON BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY / M.E. HUNT, P.G. [O'MALLEY](#), I. [FEUERSTEIN](#) // [CORON ARTERY DIS.](#) – 2003. – VOL. 14, № 4. – P. 317-22.

138. Iacobellis, G. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis, F. Assael, M.C. Ribaldo // Obes Res. – 2003. – Vol. 11. – P. 304-10.

139. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk / G. Iacobellis, M.C. Ribaud, F. Assael // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5163-8.

140. Iacobellis, G. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass / G. Iacobellis, M.C. Ribaud, A. Zappaterreno // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, № 8. – P. 1084-1087.

141. Iacobellis, G. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease / G. Iacobellis, D. Pistilli, M. Gucciardo // *Cytokine.* – 2005. – Vol. 29, № 6. – P. 251-255.

142. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects / G. Iacobellis, F. Leonetti // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 11. – P. 6300-6302.

143. Iacobellis, G. Adiposity of the heart / G. Iacobellis, A.M. Sharma // *Ann Intern Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 554-555.

144. Iacobellis, G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus / G. Iacobellis, A.M. Pellicelli, A.M. Sharma // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 10. – P. 1470-1472.

145. Iacobellis, G. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects / G. Iacobellis, F. Leonetti, N. Singh // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 115, № 2. – P. 272-273.

146. Iacobellis, G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ / G. Iacobellis, G. Barbaro // *Horm Metab Res.* – 2008. – Vol. 40, № 7. – P. 442-445.

147. Iacobellis, G. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial

fat thickness / G. Iacobellis, H.J. Willens, G. Barbaro // Obesity. – 2008 – Vol. 16, № 4. – P. 887-892.

148.Iacobellis, G. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose / G. Iacobellis, G. Barbaro, H.C. Gerstein // Int J Cardiol. – 2008 – Vol. 128, № 3. – P. 424-426.

149.Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels / G. Iacobellis, C.R. di Gioia, D. Cotesta // Horm Metab Res. – 2009. – Vol. 41. – P. 227-31.

150.Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H.J. Willens // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22. – P. 1311-9.

151.IACOBELLIS, G. RELATION OF EPICARDIAL FAT THICKNESS TO RIGHT VENTRICULAR CAVITY SIZE IN OBESE SUBJECTS / G. IACOBELLIS // AM J CARDIOL. – 2009. – VOL. 104, № 11. – P. 601-2.

152.Iacobellis, G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different / G. Iacobellis // Obesity. – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 625-628.

153.Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features / G. Iacobellis, A.C. Bianco // Trends Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 22. – P. 450-7.

154.Ichikawa, T. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits / T. Ichikawa, H. Unoki, H. Sun // American Journal of Pathology. – 2002. – Vol. 160, № 1. – P. 227-236.

155.Ishikawa, S.E. Close association of regional interleukin-6 levels in the infarct-related culprit coronary artery with restenosis in acute myocardial infarction / S.E. Ishikawa, N. Kubo // Circ J. – 2006. – Vol. 70, № 4. – P. 426-9.

156. Jeong, J.W. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease / J. W. Jeong, M.H. Jeong, K.H. Yun // *Circ J.* – 2007. – Vol. 71, № 4. – P. 536-9.

157. [JIN, K.N.](#) SUBCLINICAL CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN YOUNG ADULTS: PREVALENCE, CHARACTERISTICS, PREDICTORS WITH CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY / K.N. [JIN](#), E.J. [CHUN](#), C.H. [LEE](#) // *INT J CARDIOVASC IMAGING.* – 2012. – VOL. 28. – P. 93-100.

158. Juge-Aubry, C.E. Adipose tissue: a regulator of inflammation / Juge-Aubry, C.E. Henrichot, C.A. Meier // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 547-566.

159. Kabayashi, H. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / H. Kabayashi, N. Ouchi, S. Kihara // *Cli Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 27-31.

160. Karastergiou, K. ADIPONECTIN FOR PREDICTION OF CARDIOVASCULAR RISK? / K. Karastergiou // *Br J Diabetes Vasc Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 150-154.

161. Karastergiou, K. Epicardial adipokines in obesity and CAD induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. / K. Karastergiou, I. Evans, N. Ogston // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1340-6.

162. [KARIM, R.](#) RELATION OF FRAMINGHAM RISK SCORE TO SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS EVALUATED ACROSS THREE ARTERIAL SITES / R. [KARIM](#), H.N. [HODIS](#), R. [DETRANO](#) // [AM J CARDIOL.](#) – 2008. – VOL. 102, № 7. – P. 825-30.

163. Keegan, J. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correlation for through-plane motion using selective fat-only excitation / J. Keegan, P.D. Gatehouse, G.Z. Yang // *J Magn Reson Imaging.* – 2004. – Vol.

20. – P. 953-60.

164. Kenchaiah, S. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347, № 5. – P.305-313.

165. [KHAWAJA, T.](#) EPICARDIAL FAT VOLUME IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION / T. [KHAWAJA, C.](#) [GREER](#), A. [CHOKSHI](#) // [AM J CARDIOL.](#) – 2011. – VOL. 108, № 3. – P. 397-401.

166. Kilicaslan, B. Lipotoxic heart disease in obese rats implications for human obesity / B. Kilicaslan, O. Ozdogan, M. Aydin // *Proc Natl Acad Sci.* – 2000. – Vol. 97, № 4. – P. 1784-1789.

167. Kilicaslan, B. Increased epicardial fat thickness is associated with cardiac functional changes in healthy women / B. Kilicaslan, O. Ozdogan, M. Aydin // *J Exp Med.* – 2012. – Vol. 228, № 2. – P. 119-24.

168. Kilpeläinen, K. Health indicators in Europe: availability and data needs / K. Kilpeläinen, A. Tuomi-Nikula // *J Eur J Public Health.* – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 716-21.

169. Kim, J. Interleukin-6 and insulin resistance / J. Kim, R.A. Bachmann, J. Chen // *Vitamins and Hormones.* – 2009. – Vol. 80. – P. 613-633.

170. Kim, B.J. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness / B.J. Kim, B.S Kim, J.H. Kang // *Int J Cardiol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 167-180.

171. Kim, H.M. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance / H.M. Kim, K.J. Kim, H.J. Lee // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – Vol. 11. – P.83-86.

172. KIM, J. THE RISK FOR CORONARY HEART DISEASE

ACCORDING TO INSULIN RESISTANCE WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES / J. KIM, Y.K. CHAE, A.E. CHERNOFF // ENDOCR RES. – 2013. – VOL. 38, № 4. – P. 195-205.

173.Kip, K.E. Clinical Importance of obesity versus metabolic syndrome in cardiovascular risk in women / K.E. Kip, O.C. Marroquin, D.E. Kelley // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 706-713.

174.Klein, S. Waist Circumference ad Cardiometabolic Risk / S. Klein, D.B. Allison, S.B. Heysfield // Артериальная гипертоия – 2007. –Том. 13, № 3. – С. 189-194.

175.Koenig, W. Serum Concentrations of Adiponectin and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Middle-Aged Men / W.Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1369-1377.

176.Koh, K. Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients / K. Koh, M. Quon, S. Han // Int J Cardiol. – 2005. – Vol. 108. – P. 96-100.

177.Koh, K.K. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 677-683.

178.Koh, K.K. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension / K.K. Koh, M.J. Quon, S.J. Lee // Diabetes Care. 2007. – Vol. 30. – P. 1605-1607.

179. KONING, L. WAIST CIRCUMFERENCE AND WAIST-TO-HIP RATIO AS PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS: META-REGRESSION ANALYSIS OF PROSPECTIVE STUDIES / L. KONING, A.T. MERCHANT, J. POGUE // EUR HEART J. – 2007. – VOL. 28, № 7. – P. 850-6.

180. Konishi, M. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease / M. Konishi, S. Sugiyama, K. Sugamura // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209. – P. 573-8.

181. Kosti, R.I. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world / R.I. Kosti, D.B. Panagiotakos // *Cent Eur J Public Health*. – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 151-159.

182. Kubota, N. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation / N. Kubota, Y. Terauchi, T. Yamauchi // *J Biol Chem*. – 2002. – Vol. 277. – P. 25863-25866.

183. Kuk, J.L. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? / J.L. Kuk, T.S. Church, S.N. Blair // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 679-684.

184. Kurukulasuriya, L.R. [Hypertension in obesity](#) / L.R. Kurukulasuriya, S. Stas, G. Lastra // *Med Clin North Am*. – 2011. – Vol. 95, № 5. – P. 903-17.

185. Kwon, H.M. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularisation in experimental hypercholesterolemia / H.M. Kwon, G. Sangiorgi, E.L. Ritman // *J Clin Invest*. – 1998. – Vol. 101. – P. 1551-6.

186. [Laing, S.T.](#) High Prevalence of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Ultrasound among Mexican Americans: Discordance with 10-Year Risk Assessment using the Framingham Risk Score / S.T. [Laing](#), B. [Smulevitz](#), K.P. [Vatcheva](#) // [Echocardiography](#). – 2012. – Vol. 11. – P. 56-58.

187. [LAINSCAK, M.](#) THE OBESITY PARADOX IN CHRONIC DISEASE: FACTS AND NUMBERS / M. [LAINSCAK](#), S. [VON HAEHLING](#) W.J. [DOEHNER](#) // [J CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE](#). – 2012. – VOL. 3, № 1. – P. 1-4.

188. Landry, D.B. Activation of the NF- κ B and I κ B system in smooth muscle

cells after rat arterial injury: induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 / D.B. Landry, L.L. Couper, S.R. Bryant // American Journal of Pathology – 1997. – Vol. 151, № 4. – P. 1085-1095.

189.Lavie, C.J. The "obesity paradox": is smoking/lung disease the explanation? / C.J. Lavie, H.O. Ventura, R.V. Milani // Chest. – 2008. – Vol. 134, № 5. – P. 896-8.

190.Li, S. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes / S. Li, H.J. Shin // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 179-188.

191.Lean, M.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management / M.E. Lean, T.S Han, C.E. Morrison // BMJ. – 1995. – Vol. 311. – P. 158-161.

192.Lean, M.E. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference / M.E. Lean, T.S. Han, J.C. Seidell // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 853-856.

193.LIANG, K.W. MRI MEASURED EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS AT THE RIGHT AV GROOVE DIFFERENTIATES INFLAMMATORY STATUS IN OBESE MEN WITH METABOLIC SYNDROME / K. W. LIANG, I.C. TSAI, W.J. LEE // OBESITY (SILVER SPRING). – 2012. – VOL. 20, № 3. – P. 525-32.

194.Lohn, M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor / M. Lohn, G. Dubrovska, B. Lauterbach // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1057-1063.

195.[Lubanski, M.S.](#) Subclinical coronary atherosclerosis identified by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic morbidly obese patients / M.S. [Lubanski](#), T.E. [Vanhecke](#), K.M. [Chinnaiyan](#) // Heart Int . – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 15-19.

196.Maahs, D.M. Low plasma adiponectin levels predict progression of

coronary artery calcification / D.M. Maahs, L.G. Ogden, G.L. Kinney // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 747-753.

197.Mahabadi, A.A. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study / A.A. Mahabadi, J.M. Massaro, G.A. Rosito // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 850-856.

198.Makris, T.K. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction / T.K. Makris, A.N. Hatzizacharias, P.G. Krespi // *Int J Cardiol*. – 2003. – Vol. 89. – P. 287-293.

199.Malavazos, A.E. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity / A.E. Malavazos, F. Ermetici, E. Cereda // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 523-530.

200.Mamedov, M. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross – sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova // *Diab Vasc Dis res* – 2007. – Vol. 4. – P. 46-47.

201.Marrugat, J. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas / J. Marrugat, R.D. Agostino, L. Sullivan // *J. Epidemiol Comm Health*. – 2003. – Vol. 57. – P. 634-638.

202.Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.

203.Matthias, B. Adiponectin and Future Coronary Heart Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes / B. Matthias, I. Shai, E. Rimm // *American Journal of Epidemiology*. – 2007. – Vol. 165. – P. 164-174.

204.Mazurek, T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators / T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 20. – P. 2460-2466.

205.McAuley, P.A. Obesity paradoxes / P.A. McAuley, S.N. Blair // *J Sports Sci*. – 2011. – Vol. 29, № 8. – P. 773-82.

206.Meigs, J.B. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies / J.B. Meigs, P.W. Wilson, D.M Nathan // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2160-2167.

207.Menotti, A. Comparison of the Framingham risk function-based coronary with risk function from an Italian population study / A. Menotti, P.E. Puddu, M. Lanti // *Eur Heart J*. – 2000. – Vol. 21. – P. 365-370.

208.Michos, E.D. Factors Associated With Low Levels of Subclinical Vascular Disease in Older Adults: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / E.D. Michos, M. Kenneth // *Prev Cardiol*. – 2009. – Vol. 12, № 2. – P. 72-9.

209.Minutello, R. M. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry) / R.M. Minutello, E.T. Chou, M.K. Hong // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 93. – P. 1229-1232.

210.[Mohan, S.](#) A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents / S.A. [Mohan](#), J. [Dhall AInt // Angiol](#). – 2010 – 19 (2). – P. 66-72.

211.Momiyama, Y. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention / Y. Momiyama, R. Ohmori, H. Uto-Kondo // *J of Atherosclerosis and thrombosis*. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P.108-114.

212.Momiyama, Y. Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis / Y. Momiyama, R. Ohmori,

Z.A. Fayad // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 460-467.

213.Montani, J.P. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J.P. Montani, J.F. Carroll, T.M. Dwyer // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2004. – Vol. 28. – P. 58-65.

214.Moore, K.L. The developing human. Clinically oriented embryology / K.L. Moore // 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders. – 2003. – P. 189.

215.Mookadam, F. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk: A Cross-Sectional Observational Study // F. Mookadam, R. Goel, M.S. Alharthi // Heart Views. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 103-108.

216.Moreno, P.R. New Aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis / P.R. Moreno, V. Fuster // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 2293-2300.

217.Mustelie, J.V. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease / J.V. Mustelie, J.O. Rego, A.G. Gonzales // Arq Bras Cardiol. – 2011. – Vol. 97, № 2. – P. 122-129.

218.Nakazato, R. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography / R. Nakazato, R. Rajani, V.Y. Cheng // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 220. – P. 139-44.

219.Narayan, K.M. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S. 2005–2050 / K.M. Narayan, J.P. Boyle, L.S. Geiss // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2114-2116.

220.Natal, C. The proinflammatory mediator CD40 ligand is increased in the metabolic syndrome and modulated by adiponectin / C. Natal, P. Restituto, C. Iñigo // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 2319-27.

221.Natale, F. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic

epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives / F. Natale, M.A. Tedesco, R. Mocerino // Eur J Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 549-555.

222.National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. – Washington, D.C: Government Printing Office. – 1998.

223.[Nelson, M.R.](#) Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? / M.R. [Nelson](#), F. [Mookadam](#), V. [Thota](#) // J Am Soc Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 339-45.

224.Nieto-Vazquez, I. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, D.K. Krämer // Archives of Physiology and Biochemistry. – 2008. – Vol. 114, № 3. – P. 183-194.

225.Nieves, D.J. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat / D.J. Nieves, M. Cnop, B. Retzlaff // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 172-179.

226.Nikaeen, F. The association between epicardial fat thickness in echocardiography and coronary restenosis in drug eluting stents ARYA / F. Nikaeen, M. Pourmoghadass, H. Shemirani // Atheroscler. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 11-17.

227.[Nikolsky, E.](#) Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial) / E. [Nikolsky](#), E. [Kosinski](#), G.J. [Mishkel](#) // [Am J Cardiol](#). – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 709-15.

228.Ogden, C.L. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006 / C.L. Ogden, M.D.Carroll, K.M. Flegal // JAMA. 2008. – Vol. 299, № 20. – P. 2401-2405.

229. Ohbayashi, H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia / H. Ohbayashi // *J Atheroscler Thromb.* – 2008. – Vol. 15. – P. 87-93

230. Ohmori, R. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation and coronary artery disease / R. Ohmori, Y. Momiyama, R. Kato // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 379-382.

231. Olds, T.S. One million skinfolds: secular trends in the fatness of young people 1951-2004 / T.S. Olds // *Eur J Clin Nutr.* – 2009. – Vol. 63. – № 8. – P. 934-946.

232. On, Y.K. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients / Y.K. On, H.K. Park, M.S. Hyon // *Circ J.* – 2007. – Vol. 71. – P. 868-873.

233. O'Neill, T. Combined Use of Waist and Hip Circumference to Identify Abdominally Obese HIV-Infected Patients at Increased Health Risk / T. O'Neill, G. Guaraldi, G. Orlando // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 625-38.

234. Otsuka, F. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease / F. Otsuka, S. Sugiyama, S. Kojima // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1155-1162.

235. Ouchi, N. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue / N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi // *Circulation.* – 2003 – Vol. 107, № 5. – P. 671-674.

236. Ouchi, N. Adiponectin as an anti-inflammatory factor / N. Ouchi, K. Walsh // *Clin Chim Acta.* – 2007. – Vol. 380. – P. 150-154.

237. Pan, D.A. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action / D.A. Pan, S. Lillioja, A.D. Kriketos // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – P. 983-988.

238.Park, J.S. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population / J. S. Park, S.G. Ahn, J.W. Hwang // *Cardiovasc Diabetol.* – 2010. – Vol.9, № 29. – P. 9-29.

239.Payne, G.A. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease / G.A. Payne, M.C. Kohr // *Br J Pharmacol.* – 2012. – Vol. 165, № 3. – P. 659-669.

240.Piatti, P. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting / P. Piatti, C. Di Mario, L.D. Monti // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 17. – P. 2074-2081.

241.PIERDOMENICO, S.D. EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE AND METABOLIC SYNDROME IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH NORMAL BODY WEIGHT AND WAIST CIRCUMFERENCE / S.D. PIERDOMENICO, A.M. PIERDOMENICO // *AM J HYPERTENS.* – 2011. – VOL. 24. – P. 1245-1249.

242.PIERDOMENICO, S.D. META-ANALYSIS OF THE RELATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS AND THE METABOLIC SYNDROME / S.D. PIERDOMENICO, A.M. PIERDOMENICO, F. CUCCURULLO // *AM J CARDIOL.* – 2013. – VOL. 111, № 1. – P. 73-8.

243.Pischon, T. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1730-1737.

244.Pocock, S.J. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure based on individual patient data from randomized controlled trials / S.J. Pocock, V. McCormack, F. Gueyffier // *BMJ.* –

2001. – Vol. 323. – P. 75-81

245.Poirier, P. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – № 6. – P. 898-918.

246.Pouliot, M.C. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women / M.C. Poliot, J.P. Despers, S. Lemieux // *Am J Cardiol*. – 1994. – Vol. 73, № 7. – P. 460-468.

247.Pyorala, K. Prevention of coronary heart diseases in clinical practice. Recommendations of the Task Force of European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension / K. Pyorala, G. De. Backer, I. Grahm // *Eur. Heart J*. – 1994. – Vol. 15. – P. 1300-31.

248.Ramachandran, S. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study / S. Ramachandran, J.M. French, M.P. Vanderpump // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320. – P. 676-677

249. Reilly, M.P. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes / M.P. Reilly, N. Iqbal, M. Schutta // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3872-3878.

250.REILLY, M.P. MEASURES OF INSULIN RESISTANCE ADD INCREMENTAL VALUE TO THE CLINICAL DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME IN ASSOCIATION WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS / M.P. REILLY, M.L. WOLFE, T. RHODES // *CIRCULATION*. – 2004. – VOL. 110. – № 7. – P. 803-9.

251.Reilly, M.P. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in

humans. / M.P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolf // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 932-939.

252. Restituto, P. Adiponectin diminishes platelet aggregation and sCD40L release. Potential role in the metabolic syndrome / P. Restituto, M.I. Colina, J.J. Varo // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 27. – P. 134-167.

253. Ritchie, R.H. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance / R.H. Ritchie // *Heart Lung Circ*. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 11-8.

254. Romero-Corral, A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies / A. Romero-Corral, V.M. Montori, V.K. Somers // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-78.

255. Ronti, T. Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update / T. Ronti, G. Lupattelli, E. Mannarino // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2006. – Vol. 64. – P. 355-365.

256. Rothenbacher, D. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers / D. Rothenbacher, H. Brenner, W. März // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 1640-1646.

257. Roy, P.E. Lipid droplets in the heart interstitium: concentration and distribution / P.E. Roy // *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab*. – 1975. – Vol. 10. – P. 17-27.

258. Sacks HS, Fain JN, Holman B et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – 94 (9). – P. 3611-3615.

259. Sacks, H.S. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes

associated with pioglitazone / H.S. Sacks, J.N. Fain, P. Cheema // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 730-3.

260.Sade, L.E. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries / L.E. Sade, S. Eroglu, H. Bozbaş // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204. – № 2. – P. 580-585.

261.Salgado-Somoza, A. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress / A. Salgado-Somoza, E. Teijeira-Fernández, A.L. Fernández // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. 202-9.

262.Sanchez-Margalet, V. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action / V. Sanchez-Margalet, C. Martin-Romero // *Clin Exp Immunol.* – 2003. – Vol. 133. – P. 11-19.

263.Saremi, A. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) / A. Saremi, R.J. Anderson, P. Luo P // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 203. – № 2. – P. 610-614.

264.Schejbal, V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance. /V. Schejbal // *Pneumologie.* – 1989. – Vol. 43. – № 9. – P. 490-9.

265.Schaffler, A. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich // *Endocr Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 449-467.

266.Scherrer, U. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich // *Eur J Endocrinol.* – 2000. – Vol. 142. – P. 315-323.

267.Schnabel, R Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study / R. Schnabel, C.M. Messow, E. Lubos E // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 345-356.

268.Schuett, H. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis / H. Schuett, M. Luchtefeld, C. Grothusen // Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 102, № 2. – P. 215-222.

269.Schulze, M.B. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes / M.B. Schulze, I. Shai, E.B. Rimm // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 534-539.

270.Sharma, A.M. Obesity and cardiovascular risk / A.M. Sharma // Growth Horm IGF Res. – 2003. –Vol. 13. – P. 10-17.

271.SHAY, C.M. STATUS OF CARDIOVASCULAR HEALTH IN US ADOLESCENTS: PREVALENCE ESTIMATES FROM THE NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEYS (NHANES) 2005-2010. / C.M. SHAY, H. NING, S.R. DANIELS // CIRCULATION. – 2013. – VOL. 127, № 13. – VOL. 1369-76.

272.Shen, W. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification / W. Shen, Z. Wang, M. Punyanyita // Obes Res. – 2003. – Vol. 11. – P. 5-16.

273. Shen, W. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image / W. Shen, Z. Wang, M. Punyanyita // O Appl Physiol. – 2004. – Vol. 97. – P. 2333-2338.

274.Shmieder, R. The cytokine adiponectin is disparately influenced by termisartan and ramipril in 2 diabetes / R. Shmieder, M. Schlaich, A. Mimran // J Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 225-231.

275.Silaghi, A. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose

tissue: role of coronary status / A. Silaghi, V. Achard, O. Paulmyer-Lacroix // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 293, № 5. – P. 1443-1450.

276. [Silva, J.D.](#) Incidence of subclinical atherosclerosis in asymptomatic type-2 diabetic patients: the potential of multi-slice computed tomography coronary angiography / J.D. [Silva](#), P. [Mota](#), A. [Coelho](#) // *Coron Artery Dis.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 26-31.

277. Skilton, M.R. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells / M.R. Skilton, S. Nakhla, D.P. Sieveking // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 839-844.

278. Smith, S. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) / S. Smith, T. Feldman, J. Hirshfehl // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 7. – P. 166-286.

279. Soderberg, S. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction / S. Soderberg, B. Ahren, J.H. Jansson // *J Intern Med.* – 1999. – Vol. 246. – P. 409-418.

280. Spener, R.F. Adiponectin expression in epicardial adipose tissue after percutaneous coronary intervention with bare-metal stent / R.F. Spener, J.R. Breda, A.C. Pires // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 427-32.

281. Staiano, A.E. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents / A.E. Staiano, P.T. Katzmarzyk // *Int J Obes (Lond)* – 2012. – Vol. 36, № 10. – P. 1261-9.

282. Steppan, C.M. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat // *Nature.* – 2001. – Vol. 409. – P. 307-312

283.Sukhija, R. Inflammatory Markers, Angiographic Severity of Coronary Artery Disease, and Patient Outcome / R. Sukhija, I. Fahdi, L. Garza // American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 99, № 7. – P. 879-884.

284.Surya, M. Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease-Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss // M. Surya. M.D. Artham, C. J. Lavie // Ochsner J. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 124-132.

285.Tankó, L.B. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women / L.B. Tankó, Y.Z. Bagger, G. Qin, P. Alexandersen // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 15. – P. 1883-90.

286.Tarakçiolu, M. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines / M. Tarakçiolu, A.B. Erbacı, C. Usalan // Mediators of Inflammation. – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 15-19.

287.Tellides, G. Periadventitial fat / G. Tellides // Arch Pathol Lab Med. – 2007. – Vol. 131, № 3. – P. 346-347.

288.The challenge of obesity in the WHO European Region // World Health Organisation, Copenhagen, Bucharest 12. – 2005.

289.The expert committee on the diagnosis and classification on Diabetes mellitus // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 1183-1023.

290.The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // Eurointervention. – 2005. – Vol. 1. – P. 219-227.

291.THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III) // CIRCULATION. – 2002. – VOL. 106. – P. 3143-3421.

292.Thogersen, A.M. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Thogersen, S. Soderberg, J.H. Jansson // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2004. – Vol. 11. – P. 33-40.

293.Thomsen, T.F. A cross –validation of risk –scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study / T.F. Thomsen, D. McGee, M. Davidsen // Int J Epidemiol. – 2002. – Vol. 31. – P. 817-822.

294.TOK, D. INCREASED EPICARDIAL FAT THICKNESS IS ASSOCIATED WITH LOW GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION IN METABOLIC SYNDROME / D.TOK, I. KADIFE, O. TURAK // TURK KARDIYOL DERN ARS. – 2012. – VOL. 40, № 8. – P. 690-5.

295.Ueno, K. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions / K. Ueno, T. Anzai, M. Jinzaki // Circ J. – 2009. – Vol. 73. – P. 1927-33.

296.VAZZANA, N. DETERMINANTS OF INCREASED CARDIOVASCULAR DISEASE IN OBESITY AND METABOLIC SYNDROME / N. VAZZANA, F. SANTILLI, S. SESTILI // CURR MED CHEM. – 2011. – VOL. 18, № 34. – P. 5267-80.

297.Verlohren, S. Visceral periadventitial adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries / S. Verlohren, G. Dubrovskaja, S.Y. Tsang // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 271-276.

298.Verma, S. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction / S. Verma, S.H. Li, C.H. Wang // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 736-740

299.Wallace, A.M. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A.M. Wallace,

A.D. McMahon, C.J.Packard // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 3052-3056.

300.Wallaschofski, H. Differences in platelet activation by prolactin and leptin / H. Wallaschofski, A. Kobsar, O. Sokolova // *Horm Metab Res*. – 2004. – Vol. 36. – P. 453-457.

301.Wallenius, V. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity / V. Wallenius, K. Wallenius, B. Ahren // *Nat Med*. – 2002. – Vol. 8. – P. 75-79.

302.Wallerstedt, S.M. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension / S.M. Wallerstedt, A.L. Eriksson, A. Niklason // *Blood Press*. – 2004. – Vol. 13. – P. 243-246.

303.Wang, B. Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture / B. Wang, P. Tayhurn // *Pflugers Arch*. – 2006. – Vol. 452. – P. 418-427.

304.Wang, D. An essential role for gp130 in neointima formation following arterial injury / D. Wang, Z. Liu, Q. Li // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 100, № 6. – P. 807-816.

305.Wang, Z. An I κ B- α mutant inhibits cytokine gene expression and proliferation in human vascular smooth muscle cells / Z. Wang, M.R. Castresana, K. Detmer // *Journal of Surgical Research*. – 2002. – Vol. 102, № 2. – P. 198-206.

306.Wang, Z. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease / Z.Wang, T.Nakayama // *MediatorsInflamm*. – 2010: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/535918>

307.Weikert, C. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke / C. Weikert, S. Westphal, K. Berger // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 93. – P. 2647-2653.

308.Weisberg, S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in

adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai// The Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796-1808.

309. Weiss, T.W. Components of the Interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness / T.W. Weiss, H. Arnesen, I. Seljeflot // Metabolism. – 2013. – Vol. 26. – P. 123-128.

310. Wellen, K.E. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil // Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1785-1788.

311. WHO. The World Health Report 2003. Geneva, Switzerland: WHO; 2003.

312. WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. 2005.

313. Wheeler, G.L. Pericardial and visceral adipose tissue measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families / G.L. Wheeler, R. Shi, S.R. Beck // Invest Radiol. – 2005. – Vol. 40. – P. 97-101.

314. Wildman, R.P. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults / R.P. Wildman, G.N. Farhat, A.S. Patel // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 187-192.

315. Wilkinson, J. Health indicators in the European regions-ISARE II / J. Wilkinson, L. Berghmans, F. Imbert // Eur J Public Health – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 178-183.

316. WILLENS, H.J. COMPARISON OF EPICARDIAL AND PERICARDIAL FAT THICKNESS ASSESSED BY ECHOCARDIOGRAPHY IN AFRICAN AMERICAN AND NON-HISPANIC WHITE MEN: A PILOT STUDY / H.J. WILLENS, O. GÓMEZ-MARÍN, J.A. CHIRINOS // ETHN DIS. – 2008. – VOL. 18, № 2. – P. 311-6.

317. Wilson, P.W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1837-1847.

318. Yamagishi, S.I. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A / S.I. Yamagishi, D. Edelstein, X.L. Du // *J Biol Chem*. – 2001. – Vol. 276. – P. 25096-25100.

319. Yang, J. Correlation between the severity of periodontitis and coronary artery stenosis in a Chinese population / J. Yang, L. Feng // *Aust Dent J*. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 333-8.

320. Yerramasu, A. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis / A. Yerramasu, D. Dey, S. Venuraju // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 220, № 1. – P. 223-30.

321. YORGUN, H. INCREASED EPICARDIAL FAT TISSUE IS A MARKER OF METABOLIC SYNDROME IN ADULT PATIENTS / H. YORGUN, U. CANPOLAT, T. HAZIROLAN // *INT J CARDIOL*. – 2013. – Vol. 165, № 2. – P. 308-13.

322. Yudkin, J.S. Vasocrine signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease / J.S. Yudkin, E. Eringa, C.D. Stehouwer // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1817-20.

323. [Xu, B.](#) A single center investigation of bare-metal or drug-eluting stent restenosis from 1633 consecutive Chinese Han ethnic patients / B. [Xu](#), J.J. [Li](#), Y.J. [Yang](#) // [Chin Med J \(Engl\)](#). – 2006. – Vol. 119, № 7. – P. 533-8.

324. Xu, Y. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis / Y. Xu, X. Cheng, K. Hong // *Corn Artery Dis*. – 2012. – Vol. 23. – P. 227-33.

325. Zakyntinos, E. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease
/ E. Zakyntinos, N. Pappa // J Cardiol. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 317-33.