

Взаимосвязь эпикардиального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза

Чумакова Г.А.^{1,2}, Веселовская Н.Г.^{2,3}, Отт А.В.³, Гриценко О.В.^{2,3}

¹Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия; ²ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия; ³Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) и других метаболических факторов с индексом распространенности коронарного атеросклероза (ИКА_G) у пациентов с ожирением.

Материал и методы. В исследование были включены 186 мужчин (54,4±9,1 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением. По результатам коронароангиографии был рассчитан ИКА Gensini. Всем пациентам проводилось лабораторное исследование с определением основных и дополнительных метаболических факторов риска и эхокардиография с определением тЭЖТ.

Результаты. В результате регрессионного анализа были выделены 7 предикторов значимо связанных с ИКА_G: тЭЖТ ($\beta=0,390$), резистин ($\beta=0,453$), глюкоза ($\beta=152$), адипонектин ($\beta=-0,175$), холестерин липопротеидов высокой плотности ($\beta=-0,138$), интерлейкин-6 ($\beta=0,118$), и фактор некроза опухоли- α ($\beta=0,117$). Изменение зна-

чений полученных предикторов в 52,1% случаев приводило к изменению величины ИКА_G ($R^2=0,521$).

Заключение. У пациентов с ожирением определение полученных показателей позволит формировать группу высокого риска бессимптомных форм ИБС с целью проведения своевременного обследования и назначения ранних профилактических вмешательств.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, метаболические факторы риска, эпикардиальное ожирение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(2): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-35-40>

Поступила 04/08-2014

Принята к публикации 10/03-2015

Epicardial obesity and a range of metabolic risk factors relation with the prevalence index of coronary atherosclerosis

Chumakova G. A.^{1,2}, Veselovskaya N. G.^{2,3}, Ott A. V.³, Gritsenko O. V.^{2,3}

¹Altay State Medical University, Barnaul, Russia; ²FSBI SRI of Complex Problems of Cardiovascular Diseases SD RAMS. Kemerovo, Russia; ³Altay Regional Cardiological Dispensary. Barnaul, Russia

Aim. To assess the relation of epicardial fat tissue thickness (EFTT) and other metabolic risk factors with the index of coronary atherosclerosis Spread (CASI) in obese patients.

Material and methods. Totally 186 men included (54,4±9,1 y.o.) with coronary heart disease (CHD) and obesity. By the results of coronary arteriography we calculated Gensini Score of CASI. All patients underwent laboratory tests with the measurement of basic and additional metabolic risk factors and echocardiography with EFTT measurement.

Results. By the data of regression analysis we selected 7 predictors significantly related to EFTT: CASI ($\beta=0,390$), resistin ($\beta=0,453$), glucose ($\beta=152$), adiponectin ($\beta=-0,175$), high density lipoproteins

cholesterol ($\beta=-0,138$), interleukine-6 ($\beta=0,118$), and tumor necrosis factor- α ($\beta=0,117$). Measurement of the predictors values led in 52,1% to the changes of CASI value ($R^2=0,521$).

Conclusion. In obese patients the assessment of the parameters described makes possible to circle a high risk group for unsymptomatic CHD forms with the aim for on-time investigation of patients and for early preventive interventions.

Key words: coronary atherosclerosis, metabolic risk factors, epicardial obesity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(2): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-35-40>

АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ГМК — гладкомышечные клетки сосуда, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКА_G — индекс распространенности коронарного атеросклероза Gensini, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КА — коронарные артерии, ЛП(а) — липопротеин а, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (903) 910-80-40

e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

[Чумакова Г.А.* — ¹д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ²в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Веселовская Н.Г. — ²к.м.н., с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ³врач, Отт А.В. — врач, Гриценко О.В. — ²к.м.н., н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ³врач].

Ожирение является одним из основных факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваемость и смертность от которой лидируют среди лиц трудоспособного возраста. Все больше пациентов с ИБС на фоне ожирения подвергаются операциям по реваскуляризации миокарда. Особенности таких пациентов являются молодой возраст, сопутствующие патологии, тяжелое поражение коронарного русла атеросклерозом и, нередко, поражение ствола левой коронарной артерии (КА). Поэтому одним из актуальных направлений современной кардиологии является изучение маркеров доклинического поражения КА, в т.ч. у пациентов с ожирением, с целью оптимизации первичной профилактики ИБС.

Известно, что сердечно-сосудистый риск у пациентов с ожирением связан не столько с повышением веса, сколько с увеличением объема висцеральной жировой ткани (ВЖТ). При ожирении гипертрофия и гиперплазия адипоцитов ВЖТ происходит не только в абдоминальной области, как традиционно принято считать, но и в экстраабдоминальных локальных жировых депо, в т.ч. эпикардальном [1]. Доказано, что эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) продуцирует основные факторы воспаления, хемотаксиса, ангиогенеза, тромбообразования, принимающие участие в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза. ЭЖТ в силу тесных анатомических и функциональных связей с миокардом оказывает непосредственное воздействие на морфологию коронарного русла через паракринные механизмы [2]. Оценить степень эпикардального ожирения можно с помощью прямого визуализирующего метода — эхокардиографии, позволяющей определять линейную толщину ЭЖТ (тЭЖТ) [2, 3].

Цель исследования — оценить взаимосвязь тЭЖТ и ряда метаболических ФР с индексом распространенности коронарного атеросклероза (ИКА) у пациентов с ожирением.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Алтайского краевого кардиологического диспансера в период 2009–2012 гг. В исследование были включены 186 мужчин (средний возраст $54,4 \pm 9,1$ лет) с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II–IV функциональных классов и общим ожирением I–III степени — индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², поступивших в кардиодиспансер для проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием КА. В исследование не включали больных с сахарным диабетом 2 типа и тяжелой сопутствующей патологией. Решение о проведении ЧКВ принималось на основании результатов клинических данных и коронароангиографии, выполненной до начала настоящего исследования на ангиокомплексе INTEGRIS 3000 (PHILLIPS, Голландия). По результатам коронароангиографии рассчитывался ИКА по методике, описанной Gensini G. G. (ИКА_G) и соавторами в 1990 г [4]. При расчете этого показателя выделялись 8 сегментов КА:

- основной ствол левой КА,
- передняя нисходящая артерия,

- крупная диагональная ветвь левой КА,
- 1-ая септальная ветвь левой КА,
- огибающая артерия,
- крупная ветвь тупого края или желудочковая ветвь,
- правая КА,
- задняя нисходящая ветвь.

При этом определяли, какая часть сегмента (по протяженности) поражена атеросклерозом, независимо от степени стеноза, затем это значение умножалось на коэффициент, присвоенный каждому из сегментов. Индексы распространенности изучаемых сегментов складывались и, соответственно, общий ИКА_G принимал значение от 0 до 100%, косвенно отражая долю коронарного русла, пораженную атеросклерозом [4].

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м²). При ИМТ ≥ 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (ВНОК, 2009), при окружности талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см — у мужчин — абдоминальное ожирение (ВНОК, 2009). До ЧКВ у всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП). Количественное определение уровня глюкозы проводили с помощью гексокиназного метода в сыворотке крови. Оценивали уровень инсулина в сыворотке методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). С целью оценки инсулинорезистентности (ИР) определяли инсулин и индекс НОМА-IR по формуле:

инсулин натощак (мкМЕ/мл) • глюкоза крови натощак в ммоль/л/22,5.

Определение липопротеина а (ЛП(a)), аполипопротеина В (АпоВ) и аполипопротеина А1 (АпоА1) проводилось с использованием метода иммунопреципитации. Уровень лептина, адипонектина и резистина, а также концентрацию интерлейкина — 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы BioSource, Бельгия).

Эпикардальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии в В-режиме на аппарате Vivid 5 (GE, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Линейную тЭЖТ измеряли в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [3].

Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 6.1. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Оценивали взаимосвязи между количественными признаками с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Анализировали взаимосвязи между двумя количественными признаками (ИКА_G и тЭЖТ), используя однофакторный линейный регрессионный анализ. Для исследования множественных связей между одним количественным признаком (ИКА_G) и подмножеством количественных признаков применяли метод множественной линейной регрессии. Оценка уравнений регрессии проводилась с помощью алгоритмов пошагового отбора предикторов.

Результаты

Для оценки взаимосвязи ИКА_G с показателем тЭЖТ (n=186) был выполнен корреляционный анализ по Спирмену (рисунок 1).

Показатель тЭЖТ положительно коррелировал с ИКА_G, что свидетельствует о связи линейной тЭЖТ со степенью тяжести поражения коронарного русла атеросклерозом.

Далее был проведен корреляционный анализ взаимосвязи ИКА_G с другими основными и дополнительными метаболическими ФР (таблица 1).

При корреляционном анализе было выявлено, что ИКА_G положительно коррелировал с показателями углеводного обмена: содержанием глюкозы, инсулина и индексом НОМА-IR, причем наиболее интенсивная связь была получена с индексом НОМА-IR.

Из всех изучаемых параметров липидного спектра крови с ИКА_G показали слабую связь только ТГ и ЛП(а). Также была отмечена связь показателей диастолического артериального давления (ДАД) с ИКА_G. Кроме того, со степенью тяжести поражения коронарного русла коррелировали такие показатели нейрогуморальной активности ВЖТ как лептин, резистин, адипонектин и провоспалительные цитокины — ФНО-α и ИЛ-6.

С целью оценки прогностического значения тЭЖТ в оценки степени тяжести поражения коронарного русла был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ, где в качестве предиктора выступил единственный показатель тЭЖТ, а в качестве результирующей переменной был выбран показатель ИКА_G.

С целью поиска адекватной модели исследования проводили в несколько серий. Для этого после каждой серии анализировали остатки — разности 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, позволяющее в каждом конкретном случае прогнозировать значение ИКА_G в зависимости от значения тЭЖТ. Уравнение имело следующий вид:

$$ИКА = 18,28 + 1,25m_{ЭЖТ},$$

где ИКА — предсказанное значение ИКА; тЭЖТ — значение показателя линейной толщины эпикардиальной жировой ткани у конкретного пациента в мм; 18,28 — свободный член уравнения; 1,25 — весовой коэффициент регрессии.

Показатели линейной регрессионной модели для тЭЖТ представлены в таблице 2.

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

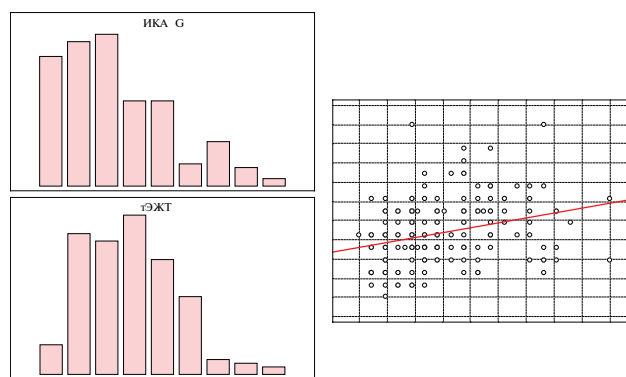


Рис. 1 Взаимосвязь показателя тЭЖТ с ИКА_G.
Примечание: $r=0,317$, $p<0,001$.

Таблица 1

Анализ взаимосвязи ИКА_G с различными ФР

Факторы риска	Взаимосвязь ИКА _G с различными ФР
ИМТ	$r=0,073$; $p=0,315$
САД	$r=0,136$; $p=0,063$
ДАД	$r=0,140$; $p=0,050$
Глюкоза	$r=0,171$; $p=0,019$
Инсулин	$r=0,222$; $p=0,002$
Индекс НОМА-IR	$r=0,245$; $p<0,001$
ХС ЛВП	$r=-0,131$; $p=0,074$
ОХС	$r=0,051$; $p=0,481$
ТГ	$r=0,156$; $p=0,032$
ХС ЛНП	$r=0,001$; $p=0,984$
ОТ	$r=0,045$; $p=0,540$
АпоА1	$r=-0,039$; $p=0,591$
АпоВ	$r=0,074$; $p=0,310$
ЛПa	$r=0,141$; $p=0,050$
Лептин	$r=0,200$; $p=0,005$
Адипонектин	$r=-0,252$; $p<0,001$
резистин	$r=0,174$; $p=0,017$
ФНО-α	$r=0,152$; $p=0,037$
ИЛ-6	$r=0,263$; $p<0,001$

ИКА_G. Однако предсказательная сила полученной зависимости была недостаточно высокой, т.к. значение коэффициента детерминации было далеко от 1 ($R^2=0,341$) (таблица 3).

Полученная математическая регрессионная модель показала свою адекватность, на что указывает нормальный вероятностный график остатков (рисунок 2). Чем меньше остатки (разница между наблюдением и предсказанным значением каждого случая), тем ближе располагаются к прямой линии значения остатков. На полученном вероятностном графике большинство значений остатков сосредоточено вблизи прямой нормальной вероятности.

Для оценки наиболее значимой совокупности предикторов у пациентов с ожирением связанных со степенью тяжести поражения коронарного русла был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ. С целью поиска адекватной модели исследования проводили в несколько серий. При этом каждый раз исключали из выборки экстремальные наблюдения (выбросы), дающие остатки за пределами $\pm 2\sigma$. В итоге из 186 наблюдений 33

Таблица 2

Результаты линейной регрессии для предиктора тЭЖТ и зависимой переменной ИКА_G

n=149	Итоги регрессии для зависимой переменной: ИКА _G R=0,58436524; R ² =0,34148273 Скорректированный R ² =0,33700303 F(1,147)=76,229, p<0,00000 Стандартная ошибка оценки: 4,3649					
	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	β	Стандартная ошибка β	T (147)	p
Свободный член			18,27879	0,956049	19,11910	0,0000
тЭЖТ	0,584365	0,066931	1,24833	0,142979	8,73091	0,0000

Таблица 3

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

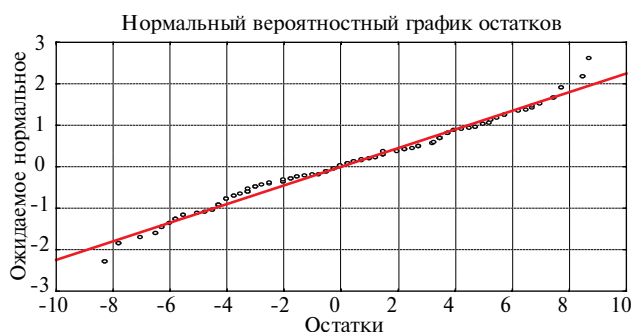
Статистические показатели	Итоговые показатели однофакторного регрессионного анализа
R	0,58437
R ²	0,34148
Скорр. R ²	0,33700
F(1,147)	76,22877
p	<0,001
Стд.Ош.Оценки	4,3685

Примечание: R² — коэффициент детерминации, Скорр. R² — скорректированный коэффициент детерминации, p — статистическая значимость, Стд.Ош.Оценки — стандартная ошибка оценки.

Таблица 4

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

Параметры	Итоги регрессии для зависимой переменной: ИКА _G . R=0,74161192; R ² =0,54998825 Скорректированная R ² =0,52166583 F(9,143)=19,419, p<0,00000 Стандартная ошибка оценки: 4,0993					
n=153	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	β	Стандартная ошибка β	T (147)	p
Св.член			34,395	7,552	4,55	0,000
тЭЖТ	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
адипонектин	-0,175	0,062	-0,252	0,089	-2,84	0,005
ХС ЛВП	-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-α	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

Рис. 2 Вероятностный график остатков однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении ИКА_G.

были исключены к последней (седьмой) серии исследования.

В результате регрессионного анализа были выделены 7 предикторов, статистически значимо определяющих зависимую переменную (ИКА_G) (таблица 4). Полученную совокупность предикторов составили: тЭЖТ, резистин, глюкоза, адипонектин, ХС ЛВП,

ИЛ-6 и ФНО-α. Скорректированный коэффициент детерминации на число наблюдений составил 0,521. Таким образом, изменение значений полученных предикторов в 52,1% случаев приводило к изменению величины ИКА_G.

Таким образом, были получены параметры линейного уравнения регрессии, позволяющего прогнозировать значение ИКА_G у конкретного пациента с ожирением, которое имело следующий вид:

$$ИКА = 34,40 + 0,92X_1 + 0,45X_2 + 0,73X_3 - 0,25X_4 - 0,72X_5 + 0,13X_6 + 0,17X_7,$$

где ИКА — предсказанное значение индекса распространенности коронарного атеросклероза; 34,40 — свободный член уравнения; X₁ — линейная тЭЖТ конкретного пациента в мм; X₂ — резистин в нг/мл; X₃ — глюкоза в ммоль/л; X₄ — адипонектин в мкг/мл; X₅ — ХС ЛВП в ммоль/л; X₆ — ИЛ-6 в пкг/мл; X₇ — ФНОα в пкг/мл.

Относительное влияние каждого предиктора на отклик представлено в таблице 4. Это влияние оце-

нивалось по абсолютным величинам стандартизованных коэффициентов регрессии (БЕТА).

Результат анализа показал, что полученная совокупность предикторов оказывала статистически значимое влияние ($F=19,42$, $p<0,001$) на прогноз величины ИКА_G. Предсказательная сила полученной зависимости была удовлетворительной, т.к. значение скорректированного коэффициента детерминации R^2 составило 0,521. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 5.

На математическую адекватность регрессионной модели указывают также нормальный вероятностный график остатков (рисунок 3).

Обсуждение

В представленном исследовании выявлена взаимосвязь тЭЖТ с ИКА_G. До настоящего времени нет общепринятого порогового значения тЭЖТ как ФР коронарного атеросклероза. В работе, выполненной в Корее ($n=557$), было выявлено, что увеличение тЭЖТ >3 мм являлось независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА $>50\%$ [5]. В другом исследовании, в котором тЭЖТ оценивалась в диастолу, и показатель тЭЖТ $>7,6$ мм ассоциировался с более тяжелым поражением коронарного русла [6]. Также было отмечено, что масса ЭЖТ, определяемая с помощью магнитно-резонансной томографии, коррелировала с ИКА_G [7].

Помимо тЭЖТ, связь со степенью тяжести поражения коронарного русла была выявлена по результатам корреляционного анализа с показателями углеводного обмена. Ранее было изучено влияние гиперинсулинемии на снижение синтеза оксида азота эндотелием и риска вазоконстрикции. Также изучена роль инсулина в стимуляции факторов роста и коллаген-синтазы, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, что может являться одним из механизмов прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением [8]. Доказано, что гиперинсулинемия потенцирует продукцию активных форм кислорода, которые участвуют в развитии дисфункции эндотелия, увеличении ригидности сосудистой стенки и стимуляции роста атеросклеротической бляшки.

В настоящем исследовании значимая связь с ИКА_G была получена для ЛП(а). Ранее было доказано, что ЛП(а) участвует в процессе сосудистого воспаления, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов, хемотаксис моноцитов и пролиферацию ГМК. Кроме того, было показано, что ЛП(а), циркулируя в кровотоке, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием [9].

Была доказана взаимосвязь распространенности коронарного атеросклероза с адипокинами ВЖТ и провоспалительными цитокинами. В ранее проведенных исследованиях лептин показал взаимосвязь с такими маркерами атеросклероза, как утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и степень кальцифи-

Таблица 5

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

Статистические параметры	Итоговые показатели многофакторного регрессионного анализа
R	0,74161
R ²	0,54999
Скорректированная R ²	0,52167
F(1,147)	19,41883
p	<0,001
Стандартная ошибка оценки	4,09926

Примечание: R² — коэффициент детерминации, Скорр. R² — скорректированный коэффициент детерминации, p — статистическая значимость, Стд.Ош.Оценки — стандартная ошибка оценки.

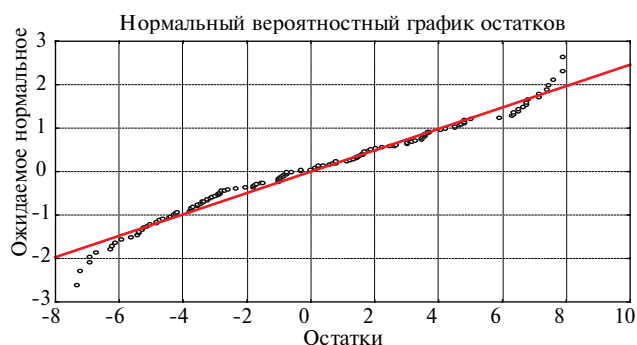


Рис. 3 Вероятностный график остатков многофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности совокупности ФР в отношении ИКА_G.

кации КА [10]. Лептин стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки, блокирует действие NO-синтазы, вызывает эндотелиальную дисфункцию и способствует прогрессированию атеросклероза. Было определено, что резистин оказывает провоспалительное действие на клетки эндотелия, и вызывает их пролиферацию [11]. Имеются сведения о том, что адипонектин может ингибировать экспрессию молекул адгезии, препятствовать миграции моноцитов на поверхность эндотелия и скоплению ХС ЛНП в стенке сосуда, препятствует их окислению и трансформации макрофагов в пенистые клетки. Адипонектин замедляет пролиферацию ГМК неоинтимы. Противовоспалительный эффект адипонектина является важной составляющей его антиатерогенного действия. Низкие концентрации адипонектина были связаны с прогрессированием атеросклероза [12].

Доказано, что провоспалительные цитокины связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза и развитием сердечно-сосудистых осложнений. В одном из исследований у пациентов с метаболическим синдромом ИЛ-6 был предиктором наличия эндотелиальной дисфункции и повышенной жесткости артериальной стенки — патогенетических механизмов атеросклероза [13].

В представленном исследовании показано, что традиционные показатели ожирения ИМТ и ОТ, обще-

принятые в настоящее время в клинической практике, не коррелировали с ИКА_G. В последние годы обсуждается так называемый “парадокс ожирения”, т.к. в ряде исследований не было выявлены связи ожирения, оцениваемого по ИМТ, с сердечно-сосудистыми рисками. Анализ регистра New York State Angioplasty Registry, включившего 95 435 пациентов после ЧКВ, выявил более низкий процент событий MACE (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 [14].

Показатель эпикардального ожирения оказывал значимое влияние на величину ИКА_G по результатам однофакторного, линейного, регрессионного анализа. Известно, что эпикардальный жир — источник провоспалительных и протромботических цитокинов, таких как, ФНО α , MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), ИЛ-6, резистин, оментин, лептин, висфатин и ангиотензиноген. У 42 пациентов, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования, изучена гормональная активность ЭЖТ, и было показано, что эпикардальный жир продуцирует провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α , а также хемокин MCP-1, оказывая мощное воздействие на сосудистое русло [15]. Также ЭЖТ продуцирует антиатерогенные адипокины — адипонектин и аденомодулин. В коронарное русло цитокины проникают как непосредственно через адвентицию артерий, так и через *vasa vasorum*, участвуя в процессе атерогенеза. В одном из исследований (n=998), отмечено, что увеличение объема ЭЖТ, оцениваемой с помощью компьютерной томографии, связано с высоким риском развития ИБС в течение 5 лет наблюдения, вне зависимости от пола [16]. При проведении аутопсии пациентов с ИБС было выявлено, что при выраженном скоплении адипоцитов вокруг адвентиции КА, в большинстве случаев определяются осложненные атеросклеротические бляшки с очагами изъязвления, некроза и тромботическими наложениями [17].

Литература

- Gruber L, Weissman NJ, Waksman R et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? JACC 2002; 39(4): 578-84.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Epicardial fat depo: morphology, diagnostics, clinical value. Serdze 2011; 10(3): 143-7. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко АА. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце 2011; 10(3): 143-7).
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. JASE 2009; 22(12): 1311-9.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983; 51(3): 606.
- Ahn SG, Lim HS, Joe DY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. Heart 2008; 94(3): 7-13.
- Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. Circ J 2007; 71(4): 536-9.
- Doesch C, Süsselbeck T, Haghi D. The Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Epicardial Adipose Tissue Depends on The Left Ventricular Function. PLoS One 2012; 7(11): 48330.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck Study. Diabetes Care 2007; 30: 318-24.
- Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. J Atherosclerosis and Thrombosis 2003; 10(2): 63-71.
- Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. J Hypertens 2006; 24(5): 789-801.
- Calabro P, Samudio I, Willerson JT. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. Circulation 2004; 110(21): 3335-40.
- Rothenbacher D, Brenner H, März W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations. Eur Heart J 2005; 26(16): 1640-6.
- Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the Interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. Metabolism 2013; 26: 123-8.
- Minutello RM, Chou ET, Hong MK, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry). Am J Cardiol 2004; 93(10): 1229-32.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation 2003; 108(20): 2460-6.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 1,2,3. Am J Clin Nutr 2009; 90(3): 499-504.
- Tellides G. Periadventitial fat. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(3): 346-7.

Конечно, степень тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла зависит не от одного фактора, а от сочетания ряда неблагоприятных ФР. 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.

В настоящем исследовании с помощью многофакторного анализа была получена совокупность метаболических ФР связанных со степенью тяжести поражения коронарного русла у пациентов с ожирением. По силе влияния на ИКА_G предикторы расположились по убыванию в следующем порядке: резистин, тЭЖТ, адипонектин, глюкоза, ХС ЛВП, ИЛ-6 и ФНО. Причем, уровни адипонектина и ХС ЛВП имели отрицательные модули коэффициентов регрессии, т.е. увеличение данных показателей приводило к уменьшению значения ИКА_G.

Заключение

Таким образом, эпикардальное ожирение ассоциируется с более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла. 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 ЛВП взаимосвязано с распространенностью коронарного атеросклероза. У пациентов с ожирением определение полученных показателей в клинической практике позволит формировать группу высокого риска субклинического коронарного атеросклероза и бессимптомных форм ИБС с целью проведения своевременного обследования и назначения ранних профилактических мероприятий.