

Толщина эпикардиальной жировой ткани как компонент синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий

Яхонтов Д. А.¹, Останина Ю. О.¹, Лукинов В. Л.²

Цель. Оценить частоту синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) и толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС 1-3 функционального класса (ФК) с пограничными (50-70%) стенозами КА. Первую группу составили больные с повышенной тЭЖТ — 57 (28,4%) человек, вторую — без увеличения тЭЖТ — 144 (71,6%). тЭЖТ определяли в процессе ультразвукового исследования сердца. Определение показателей жесткости сосудистой стенки проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N производства FUKUDA DENSHI (Япония). Относительная длина теломер определялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Всем пациентам проводили коронароангиографию.

Результаты. Средняя тЭЖТ в 1 группе составила 6,00 [5,00; 6,50] мм, во 2 группе — 3,00 [2,30; 4,00] мм ($p < 0,001$). У больных 1 группы в более молодом возрасте дебютировали артериальная гипертензия ($p < 0,001$), ИБС ($p < 0,001$) в целом и инфаркт миокарда ($p = 0,003$) в частности. В обеих группах значимо не различались частота ожирения, сахарный диабет 2 типа, ФК стенокардии, а также частота приема представителей всех четырех основных групп антиагрегантных препаратов. СРСС достоверно чаще определялся в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и висцеральным ожирением ($p < 0,001$). Относительная длина теломер была меньше, а скорость распространения пульсовой волны была выше в этой группе ($p < 0,001$).

Заключение. Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ имеют более высокую частоту СРСС, несмотря на одинаковую с группой больных без увеличенной тЭЖТ частоту ожирения, сахарный диабет и ФК стенокардии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий, эпикардиальная жировая ткань, синдром раннего сосудистого старения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБУН Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Останина Ю. О.* — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-4810-4795, Лукинов В. Л. — к.ф.-м.н., с.н.с., зав. лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, ORCID: 0000-0002-3411-508X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
julia679@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДТ — длина теломер, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарная артерия, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СЛСИ — сердечно-лodgeжный сосудистый индекс, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРСС — синдром раннего сосудистого старения, ФК — функциональный класс, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Рукопись получена 14.02.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024



Для цитирования: Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Лукинов В. Л. Толщина эпикардиальной жировой ткани как компонент синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5799. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5799. EDN FFFWKV

Epicardial fat thickness as a component of early vascular aging in patients with coronary artery disease with borderline coronary stenosis

Yakhontov D. A.¹, Ostanina Yu. O.¹, Lukinov V. L.²

Aim. To evaluate the incidence of early vascular aging (EVA) and epicardial fat thickness (EFT) in patients with stable coronary artery disease (CAD) with borderline stenosis.

Material and methods. The study involved 201 patients with class 1-3 stable CAD with borderline (50-70%) stenosis. The first group consisted of 57 (28,4%) patients with increased EFT, the second ($n=144$ (71,6%)) — without increased EFT. EFT was determined by cardiac ultrasound. Vascular wall stiffness was assessed using a VaSera VS-1500N sphygmomanometer manufactured by FUKUDA DENSHI (Japan). Relative telomere length was determined by real-time PCR. All patients underwent coronary angiography.

Results. The mean EFT in group 1 was 6,00 [5,00; 6,50] mm, in group 2 — 3,00 [2,30; 4,00] mm ($p < 0,001$). In patients of group 1, hypertension ($p < 0,001$), CAD ($p < 0,001$) in general and myocardial infarction ($p = 0,003$) in particular debuted at a younger age. In both groups, the incidence of obesity, type 2 diabetes, angina, and the intake rate of all four main groups of antianginal drugs did not differ significantly. Early vascular aging was significantly more often detected in the group of patients with stable CAD with borderline coronary artery stenosis and visceral

obesity ($p < 0,001$). Relative telomere length was shorter and pulse wave velocity was higher in this group ($p < 0,001$).

Conclusion. Patients with stable CAD with borderline stenosis and increased EFT have a higher incidence of EVA, despite the same incidence of obesity, diabetes, and functional class of angina as the group of patients without increased EFT.

Keywords: coronary artery disease, borderline coronary artery stenosis, epicardial adipose tissue, early vascular aging.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk, Russia.

Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Ostanina Yu. O.* ORCID: 0000-0002-4810-4795, Lukinov V. L. ORCID: 0000-0002-3411-508X.

*Corresponding author:
julia679@yandex.ru

Received: 14.02.2024 Revision Received: 22.04.2024 Accepted: 02.05.2024

For citation: Yakhontov D. A., Ostanina Yu. O., Lukinov V. L. Epicardial fat thickness as a component of early vascular aging in patients with coronary artery disease with borderline coronary stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5799. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5799. EDN FFFWKБ

Ключевые моменты

- Больные стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и увеличенной толщиной эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) имеют более высокую частоту синдрома раннего сосудистого старения по сравнению с группой больных без увеличенной тЭЖТ.

С возрастом неуклонно увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [1-3]. Однако в ряде случаев процесс старения протекает более быстро, что нашло отражение в формировании синдрома раннего сосудистого старения (СРСС; Early vascular aging syndrome — EVA syndrome), который за последние 15 лет привлек повышенное внимание специалистов [4]. В основе СРСС лежит повышение артериальной жесткости, обусловленное изменениями в среднем слое крупных эластических артерий [1, 4, 5]. На сегодняшний день четких критериев диагностики СРСС нет. В литературе основной акцент делается на измерении жесткости сосудистой стенки, золотыми стандартами оценки которой являются определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и длины теломера (ДТ) [4, 6, 7]. При этом в большинстве публикаций приоритет отдается именно определению жесткости сосуда как более доступному показателю по сравнению с измерением ДТ и в большей степени отражающему патогенетический смысл синдрома.

В ряде работ показано, что частота выявления СРСС у пациентов с висцеральным ожирением, диагностированным с помощью эхокардиографической оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), в т.ч. по сравнению с лицами с абдоминальным ожирением, оказалась выше, что подчеркивает преимущество прямого определения висцеральной жировой ткани [8-10]. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) является метаболически активным эктопическим депо висцерального и периваскулярного жира, не отделенного фасцией от миокарда и коронарных артерий (КА), и при патологических условиях способна активировать локальную и паракринную секрецию различных медиаторов атерогенеза [11]. Несмотря на достаточно активное изучение связи СРСС и висцерального ожирения, в т.ч. у больных ИБС, данных относительно пациентов с пограничными стенозами КА в литературе найти не удалось. Поэтому разработка этого вопроса представляет большой интерес.

Key messages

- Patients with stable CAD with borderline stenosis and increased epicardial fat thickness (EFT) have a higher incidence of early vascular aging compared with patients without increased EFT.

неза [11]. Несмотря на достаточно активное изучение связи СРСС и висцерального ожирения, в т.ч. у больных ИБС, данных относительно пациентов с пограничными стенозами КА в литературе найти не удалось. Поэтому разработка этого вопроса представляет большой интерес.

Цель исследования: оценить частоту СРСС и тЭЖТ у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

Материал и методы

В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер" с 2020г по 2023г. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020). Критерии включения: больные стабильной ИБС 1-3 функционального класса (ФК) молодого и среднего возраста (по классификации Всемирной организации здравоохранения до 60 лет) с пограничными (50-70%) стенозами КА [5], наличие подписанного добровольного информированного согласия. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью <6 мес., гемодинамически значимые (>70%) стенозы КА по данным коронароангиографии, оперативное вмешательство на КА, онкологические заболевания в активной форме, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от тЭЖТ. Первую группу составили больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ — 57 (28,4%) человек, вторую — без увеличения тЭЖТ — 144 (71,6%) человека.

Определение биохимического анализа крови. Биохимический анализ крови проводился при помощи стандартных методик.

Определение относительной ДТ. Забор крови для выделения ДНК производили натощак, в т.ч. и до проведения премедикации. В пробирку с ЭДТА забирал 5 мл крови, взятой из вены пациента. Хранение осуществлялось не более 2 нед. в обычной морозильной камере при температуре -20°C , далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник (-70°C) в лабораторию молекулярных механизмов патологических процессов ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики" СО РАН. Оценку относительной ДТ проводили методом монохромного мультиплекса с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (monochrome multiplex quantitative PCR, MMQPCR) [12]. Вычисляли отношение T/S (telomere/single copy gene), где T — это количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для теломер, S — количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для однокопийного гена. Образцы с T/S $>1,0$ имеют среднюю ДТ больше, чем у стандарта ДНК, образцы с T/S $<1,0$ имеют среднюю ДТ меньше, чем у стандартна ДНК. Единица измерения — условные единицы (усл. ед.).

Определение тЭЖТ с помощью эхокардиографии. С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ проводилось определение линейной тЭЖТ с помощью эхокардиографии в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции только по длинной оси левого желудочка [13, 14]. Измерение тЭЖТ за правым желудочком (ПЖ) проводилось по двум причинам:

1. в этой локализации скопление ЭЖТ, по данным патологоанатомических исследований, является максимальным [15];

2. парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка 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 (фиксирувалось 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. На основании имеющихся результатов исследований в качестве критерия эпикардального (висцерального) ожирения использовались следующие значения тЭЖТ: ≥ 5 мм для лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет [16].

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ). Определение показателей жесткости сосудистой стенки проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония). Аппарат неинвазивно измерял артериальное давление на 4 конечностях с одновременной записью электрокардиограммы, фонокардиографии и пульсовых волн на артериях 4 конечностей. Это дало возможность исследовать растяжимость артерий и степень нарушения кровотока в сосудах нижних конечностей пациента, оценить возраст сосудов относительно пола и возраста пациента. В процессе исследования измеряли СЛСИ, который определял специфическую жесткость артериальной стенки независимо от уровня артериального давления.

СЛСИ справа определяли между клапаном сердца и правой лодыжечной артерией, он вычислялся с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжеты на правое плечо и правую голень.

СЛСИ слева определяли между клапаном сердца и левой лодыжечной артерией, он вычислялся с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжеты на правое плечо и левую голень.

Оценку СЛСИ проводили в зависимости от возраста по данным исследований в российской популяции.

Формула для расчета СРПВ от аортального клапана до голени представлена в инструкции по эксплуатации:

$$\text{СРПВ} = L / (R\text{-tb} + R\text{-tba}) \text{ м/с.}$$

Все расстояния берутся из отчета в см, время также берется из отчета в мс. Для получения скорости в м/с все расстояния переводились в метры, время в секунды.

Диагностика СРСС проводилась по критериям, предложенным нами ранее в незначительной модификации с учетом современных клинических рекомендаций [17].

К основным критериям были отнесены:

- молодой возраст дебюта АГ (до 45 лет);
- молодой возраст дебюта ИБС (до 45 лет);
- повышение артериальной жесткости по данным СЛСИ;
- укорочение относительной ДТ.

К дополнительным критериям были отнесены:

- индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$;
- дислипидемия (общий холестерин $\geq 4,9 \text{ ммоль/л}$ или холестерин липопротеидов низкой плотности $\geq 1,4 \text{ ммоль/л}$, или триглицериды $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
Возраст, лет, МЕД [Q1; Q3]	50,00 [46,00; 60,00]	61,00 [57,00; 65,00]	<0,001
Мужчины, п, % [95% ДИ]	44, 77,2% [64,8%; 86,2%]	94, 65,3% [56,9%; 74,4%]	0,129
ИМТ, МЕД [Q1; Q3]	30,50 [27,01; 33,31]	30,10 [26,86; 34,15]	0,685
Ожирение, п, % [95% ДИ]	30, 52,6% [39,9%; 65,0%]	75, 52,1% [43,6%; 59,8%]	>0,999
Наличие АГ, п, % [95% ДИ]	54, 94,7% [85,6%; 98,2%]	139, 96,5% [92,1%; 98,5%]	0,691
Возраст манифестации АГ, лет, МЕД [Q1; Q3]	40,00 [35,00; 43,00]	51,00 [48,00; 56,00]	<0,001
Возраст манифестации ИБС, лет, МЕД [Q1; Q3]	46,00 [43,00; 55,00]	58,00 [53,50; 62,00]	<0,001
ПИКС, п, % [95% ДИ]	14, 24,6% [15,2%; 37,1%]	27, 18,8% [12,7%; 25,3%]	0,331
Возраст развития инфаркта миокарда, лет, МЕД [Q1; Q3]	42,50 [40,75; 47,50]	59,50 [53,75; 63,00]	0,003
Наследственность по ССЗ, п, % [95% ДИ]	44, 77,2% [64,2%; 85,9%]	97, 67,4% [59,8%; 74,9%]	0,232
Курение, п, % [95% ДИ]	20, 35,1% [24,5%; 48,8%]	36, 25,0% [18,8%; 32,9%]	0,161
ОНМК в анамнезе, п, % [95% ДИ]	1, 1,8% [0,3%; 9,4%]	9, 6,3% [3,3%; 11,5%]	0,288
СД 2 типа, п, % [95% ДИ]	18, 31,6% [21,0%; 44,5%]	33, 23,1% [16,9%; 30,6%]	0,215

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА на амбулаторном этапе

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
Прием препаратов четырех основных групп в течение года перед госпитализацией, п, % [95% ДИ]	40, 70,2% [57,3%; 80,5%]	95, 65,9% [57,6%; 73,0%]	0,619
иАПФ/БРА, п, % [95% ДИ]	38, 66,7% [53,7%; 77,5%]	103, 71,5% [63,4%; 78,1%]	0,608
БАБ, п, % [95% ДИ]	38, 66,7% [53,7%; 77,5%]	82, 56,9% [48,5%; 64,5%]	0,206
Дезагреганты, п, % [95% ДИ]	43, 75,4% [62,9%; 84,8%]	88, 61,1% [52,7%; 68,5%]	0,070
Статины, п, % [95% ДИ]	31, 54,4% [41,6%; 66,6%]	72, 50,0% [42,3%; 58,4%]	0,641

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

или холестерин липопротеидов высокой плотности ≤ 1 ммоль/л);

— повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (интерлейкин (ИЛ)-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10;

— наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий;

— нарушение гликемии натощак (глюкоза $\geq 6,1$ – $6,9$ ммоль/л венозной крови);

— повышение металлопротеиназ-9;

— признаки биологического старения (алопеция и поседение в молодом возрасте).

Сочетание двух основных (один из которых обязательно увеличение СЛСИ, или укорочение относительной ДТ) и трех дополнительных признаков, или наличие всех четырех основных признаков мы рассматривали в качестве диагностического критерия СРСС с учетом возрастных характеристик пациентов.

Всем пациентам выполняли коронароангиографию на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия). Deskriptивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количества событий и частоты (95% доверительного интервала частоты) для бинарных данных с вычислением границ доверительного интервала по формуле Вильсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро-Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных показателей применялся точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p<0,05$.

Таблица 3

**Частота СРСС и частота встречаемости основных критериев СРСС
у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА**

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
СРСС, п, % [95% ДИ]	43, 75,4% [62,9%; 84,8%]	63, 43,8% [35,9%; 51,9%]	<0,001
Относительная ДТ, усл. ед., МЕД [Q1; Q3]	0,60 [0,31; 0,76]	1,12 [1,10; 1,70]	<0,001
Укорочение относительной ДТ, п, % [95% ДИ]	48, 84,2% [72,6%; 91,5%]	116, 80,6% [73,3%; 86,2%]	0,687
СЛСИ справа, МЕД [Q1; Q3]	8,10 [7,40; 9,20]	8,40 [7,50; 9,12]	0,170
СЛСИ слева, МЕД [Q1; Q3]	8,10 [7,20; 9,20]	8,30 [7,70; 9,00]	0,428
СРПВ справа, МЕД [Q1; Q3]	8,64 [8,10; 9,35]	8,30 [7,62; 8,92]	0,013
СРПВ слева, МЕД [Q1; Q3]	8,80 [8,22; 9,42]	8,50 [7,90; 9,30]	0,066

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДТ — длина теломер, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРСС — синдром раннего сосудистого старения.

Таблица 4

**Частота встречаемости дополнительных критериев СРСС
у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА**

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
ОХС, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	4,90 [4,08; 6,39]	5,10 [4,08; 5,75]	0,596
Повышение ОХС, п, % [95% ДИ]	42, 73,7% [61,0%; 83,4%]	106, 73,6% [65,6%; 80,0%]	>0,999
ЛВП, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	1,41 [1,13; 1,73]	1,34 [1,13; 1,52]	0,216
Снижение ЛВП, п, % [95% ДИ]	11, 19,3% [11,1%; 31,3%]	22, 15,3% [10,4%; 22,2%]	0,530
ЛНП, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	3,01 [2,21; 4,33]	3,07 [2,30; 3,84]	0,581
Повышение ЛНП, п, % [95% ДИ]	47, 82,5% [70,6%; 90,2%]	130, 90,3% [84,2%; 94,1%]	0,150
ТГ, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	1,63 [1,17; 2,21]	1,43 [1,19; 1,96]	0,605
Повышение ТГ, п, % [95% ДИ]	24, 42,1% [30,2%; 55,0%]	52, 36,1% [28,9%; 44,5%]	0,519
Глюкоза натощак, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	6,02 [5,34; 7,60]	5,72 [5,22; 6,44]	0,070
Нарушение гликемии натощак, п, % [95% ДИ]	25, 43,9% [31,8%; 56,7%]	53, 36,8% [28,9%; 44,5%]	0,338
вЧСРБ, мг/л, МЕД [Q1; Q3]	7,40 [3,40; 10,00]	5,00 [1,11; 9,05]	0,027
Повышение вЧСРБ, п, % [95% ДИ]	43, 75,4% [62,9%; 84,8%]	100, 69,4% [61,4%; 76,8%]	0,486
ИЛ-1β, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	4,00 [1,00; 9,40]	3,77 [1,00; 7,10]	0,316
Повышение ИЛ-1β, п, % [95% ДИ]	38, 66,7% [53,7%; 77,5%]	90, 62,5% [56,1%; 71,7%]	0,869
ИЛ-6, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	5,47 [2,12; 10,40]	5,32 [3,20; 9,10]	0,882
Повышение ИЛ-6, п, % [95% ДИ]	45, 78,9% [66,5%; 88,0%]	123, 85,4% [78,6%; 90,6%]	0,377
ИЛ-8, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	9,43 [5,20; 10,79]	9,91 [6,75; 12,27]	0,232
Повышение ИЛ-8, пг/мл, п, % [95% ДИ]	57, 100,0% [93,5%; 100,0%]	142, 98,6% [94,5%; 99,6%]	>0,999
ИЛ-10, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	3,51 [2,03; 4,55]	4,72 [2,45; 7,42]	0,005
Повышение ИЛ-10, п, % [95% ДИ]	10, 17,5% [9,8%; 29,4%]	70, 48,6% [41,1%; 57,5%]	<0,001
ФНО-α, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	0,89 [0,49; 1,36]	0,89 [0,23; 1,27]	0,296
Повышение ФНО-α, п, % [95% ДИ]	0, 0,0% [0,0%; 6,3%]	0, 0,0% [0,0%; 2,6%]	>0,999
ММП-9, нг/мл, МЕД [Q1; Q3]	490,00 [286,00; 678,00]	383,00 [283,50; 555,50]	0,148
Повышение ММП-9, п, % [95% ДИ]	33, 57,9% [45,0%; 69,8%]	63, 43,8% [35,9%; 51,9%]	0,085

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ММП-9 — металлопротеиназа-9, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Результаты

В 1 группу вошли 19 пациентов в возрасте 33-45 лет с тЭЖТ ≥ 5 мм, 27 пациентов 46-55 лет с тЭЖТ ≥ 6 мм и 11 пациентов 56-60 лет с тЭЖТ ≥ 7 мм. Средняя толщина ЭЖТ в этой группе составила 6,00 [5,00; 6,50] мм при 3,00 [2,30; 4,00] мм во 2 группе; $p < 0,001$. По частоте ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, ФК стенокардии напряжения

и частоте перенесенного инфаркта миокарда группы не различались. Однако средний возраст больных ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ был ниже, чем больных с нормальными значениями тЭЖТ ($p < 0,001$). Кроме того, возраст манифестации АГ ($p < 0,001$), ИБС ($p < 0,001$) и развития инфаркта миокарда ($p = 0,003$) также был ниже у пациентов с повышенной тЭЖТ (табл. 1). Полученные

данные можно рассматривать в качестве косвенного подтверждения значимости тЭЖТ именно как маркера висцерального ожирения, в наибольшей степени связанного с более ранним возрастом развития кардиоваскулярной патологии. В пользу сказанного может свидетельствовать и отсутствие значимых различий частоты абдоминального ожирения между группами.

По частоте приема представителей четырех основных групп препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, в течение года, предшествующего госпитализации, больные сравниваемых групп не различались (табл. 2).

СРСС достоверно чаще определялся в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и висцеральным ожирением ($p < 0,001$). Данный синдром, формирующийся на фоне как артерио-, так и артериолосклероза, в своем классическом варианте проявляется как метаболическими сдвигами, так и дисфункцией эндотелия [1, 4], что нередко обусловлено и генетическими дефектами. Потому обнаруженные нами у пациентов с высокой тЭЖТ меньшая относительная ДТ и более высокая СРПВ ($p < 0,001$) могут рассматриваться в качестве диагностически важных маркеров, сочетающимися с большей частотой СРСС в 1 группе пациентов (табл. 3). Придавая большое значение таким показателям, как относительная ДТ и СРПВ в качестве основных диагностических критериев СРСС, нельзя не принимать во внимание дополнительные диагностические критерии. Среди последних удалось обнаружить значимо более высокие значения высокочувствительного С-реактивного белка ($p = 0,027$), напротив, значимо более низкие абсолютные значения ИЛ-10 ($p = 0,005$) и значимо более низкую частоту его повышения ($p < 0,001$) у пациентов с повышенной тЭЖТ (табл. 4).

Обсуждение

Висцеральное ожирение является фактором прогрессирования фиброза сосудистой стенки, ускоряя связанное с возрастом увеличение жесткости сосудов, а адипокины дисфункциональной висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных патогенетических факторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы [18].

Синтез висцеральной жировой тканью провоспалительных адипокинов и цитокинов, ответственных за сосудистое ремоделирование (ИЛ-6 и 8, фактор некроза опухоли альфа и др.), индуцирует воспали-

тельные процессы и окислительный стресс в сосудистой стенке, потенцирует развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости [19]. Выявленная нами взаимосвязь висцерального ожирения и СРСС находит подтверждение в ряде работ. Так, Подзолков В. И. и др. [20] установили взаимосвязь между компонентами висцерального ожирения и скрининговыми маркерами СРСС. Выявлены достоверно более высокие средние значения компонентов висцерального ожирения (периваскулярной жировой ткани и перикардиальной жировой ткани) у пациентов с повышением СЛСИ при сравнении с лицами, имеющими нормальные значения. В ряде работ показано, что независимо от возраста, тЭЖТ является предиктором повышения артериальной жесткости [21, 22].

Взаимосвязь ДТ и висцерального ожирения также активно исследуется. В исследовании Fan Y, et al. (2022) на материале 3193 участников было показано, что ДТ является надежным маркером биологического старения, которое связано с ожирением, а индекс висцерального ожирения независимо связан с более короткой ДТ. Полученные данные позволили авторам предположить взаимосвязь висцерального ожирения с биологическим старением [23].

Однако, несмотря на большое количество представленных в литературе данных о связи СРСС и висцерального ожирения, данных о больных ИБС с пограничными стенозами КА нам не встретилось. Поэтому полученные данные о большей частоте СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ при одинаковой частоте ожирения, СД, ФК стенокардии в сравнении с пациентами без увеличения тЭЖТ позволят подчеркнуть важность диагностики висцерального ожирения и тЭЖТ как его проявления в качестве возможного маркера СРСС.

Заключение

Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ имеют более высокую частоту СРСС, несмотря на одинаковую с группой больных без увеличенной тЭЖТ частоту ожирения, СД и ФК стенокардии, что может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

1. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:6. doi:10.3389/fcvm.2020.00006.
2. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020;75(2):285-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
3. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, Fuster V, et al. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(8):919-30. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.062.
4. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
5. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(2):133-45. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):133-45. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
6. Zimnitskaya OV, Petrova MM, Lareva NV, et al. Leukocyte Telomere Length as a Molecular Biomarker of Coronary Heart Disease. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1234. doi:10.3390/genes13071234.
7. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, et al. Telomere Length: A Cardiovascular Biomarker and a Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16010. doi:10.3390/ijms232416010.
8. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Visceral obesity as a risk factor for early vascular aging. *Cardiologia.* 2016;2(56):52-6. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология.* 2016;2(56):52-6. doi:10.18565/cardio.2016.2.52-56.
9. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
10. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Druzhilova OYu, et al. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;4(3):35-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4(3):35-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-35-39.
11. Jacobellis G. Local and systemic effect of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(6):363-71. doi:10.1038/nrendo.2015.58.
12. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:514-8.
13. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity Research.* 2003;11:304-10.
14. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009;22:1311-9.
15. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie.* 1989;43(9):490-9.
16. Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;4(3):81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4(3):81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
17. Yakhontov DA, Ostanina JO. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical alphabet.* 2018;1(3):33-6. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. *Медицинский алфавит.* 2018;1(3):33-6.
18. Fox C, Massaro J, Hoffmann U, Pou K, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48.
19. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, Garcia-Prieto CF, et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet derived endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2014;9(4):e95312. doi:10.1371/journal.pone.0095312.
20. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):2993. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. и др. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):2993. doi:10.15829/1728-8800-2021-2993.
21. Korkmaz L, Cirakoglu OF, Ağaç MT, et al. Relation of epicardial adipose tissue with arterial compliance and stiffness in patients with hypertension. *Angiology.* 2014;65(8):691-5. doi:10.1177/0003319713502120.
22. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):21-7. doi:10.1016/j.arteri.2017.07.006.
23. Fan Y, Guo Y, Zhong J, et al. The association between visceral adiposity index and leukocyte telomere length in adults: results from National Health and Nutrition Examination Survey. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(9):2177-83. doi:10.1007/s40520-022-02168-y.