

## ПРЕДИКТОРЫ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ИХ СТЕНТИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Веселовская Н. Г.<sup>1,3</sup>, Чумакова Г. А.<sup>1,2</sup>, Шенина Н. Н.<sup>2</sup>, Осипова Е. С.<sup>2,3</sup>, Гриценко О. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Изучить предикторы рестеноза коронарных артерий (КА) после их стентирования у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне ожирения.

**Материал и методы.** В исследование было включено 57 пациенток (57,1±7,8 лет) с ИБС: стенокардией напряжения II–IV функциональных классов и общим ожирением I–III степени (индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м<sup>2</sup>) (33,61±2,81 кг/м<sup>2</sup>), поступивших в диспансер для планового проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА). Проспективное наблюдение проводилось в течение 1 года после ЧКВ. Рестенозом КА считали значимое (≥50%) сужение просвета сосуда в месте вмешательства. Всем пациенткам проводилось лабораторное исследование с определением основных и дополнительных метаболических факторов риска и ЭхоКГ с определением толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).

**Результаты.** У 35% (n=19) пациенток был выявлен рестеноз КА. Было получено уравнение логистической регрессии с наиболее значимой совокупностью предикторов, связанных с рестенозом: возраст (стандартизованный коэффициент регрессии (СКР) =0,7360), инсулин (СКР=0,4821) и тЭЖТ (СКР=0,4224). Процент верного предсказания составил 86,6%. Площадь под ROC-кривой составила 0,865.

**Заключение.** Полученная модель прогнозирования риска рестеноза у женщин с ожирением может быть использована в клинической практике для стратификации риска осложнений перед плановым стентированием КА с целью оптимизации вторичной профилактики ИБС.

Российский кардиологический журнал 2014, 9 (113): 31–36

**Ключевые слова:** коронарное стентирование, ожирение, рестеноз, факторы риска.

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

Веселовская Н. Г. — к.м.н., ст.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, врач диспансера, Чумакова Г. А. — вед. научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии АГМУ, Шенина Н. Н. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Осипова Е. С. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Гриценко О. В. — к.м.н., м.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, врач диспансера.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): g.a.chumakova@mail.ru

АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ВКв — верхний квартиль, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЛПв — липопротеин «а», Med — медиана, М — среднее, НКв — нижний квартиль, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ROC — receiver operating characteristic, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, SD — стандартное отклонение, ТГ — триглицериды, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФР — фактор (ы) риска, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 20.07.2014

Рецензия получена 28.07.2014

Принята к публикации 04.08.2014

## PREDICTORS OF CORONARY ARTERIES RESTENOSIS AFTER STENTING IN OBESE WOMEN

Veselovskaya N. G.<sup>1,3</sup>, Chumakova G. A.<sup>1,2</sup>, Shenina N. N.<sup>2</sup>, Osipova E. S.<sup>2,3</sup>, Gricenko O. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To study predictors of coronary arteries (CA) restenosis after stenting in women with coronary heart disease (CHD) and obesity.

**Material and methods.** Totally 57 women included (57,1±7,8 y.o.) with CHD: stable angina II–IV functional class and general obesity I–III grade (body mass index — BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>) (33,61±2,81 kg/m<sup>2</sup>), admitted for planned percutaneous intervention (PCI) with CA stenting. Prospective follow-up performed during 1 year after PCI. As restenosis of CA we mentioned significant (≥50%) narrowing of vessel lumen in the area of intervention. All patients underwent laboratory study with assessment of the main and additional metabolic risk factors and EchoCG with measurement of epicardial fat tissue (EFT) thickness.

**Results.** In 35% (n=19) patients the restenosis of CA revealed. The equation of logistic regression was formulated with the most important complex of predictors for restenosis: the age (standardized regression coefficient SRC=0,7360), insulin

(SRC=0,4821), and EFT (SRC=0,4224). The proportion of veritable prediction was 86,6%. The square under ROC-curve was 0,865.

**Conclusion.** The model had been developed may be useful in clinical practice to stratify the risk of complications before planned stenting of CA to improve secondary prevention of CHD.

Russ J Cardiol 2014, 9 (113): 31–36

**Key words:** coronary stenting, obesity, restenosis, risk factors.

<sup>1</sup>FSBI SRI for Complex Problems of Cardiovascular Diseases of SD RAMS, Kemerovo; <sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul; <sup>3</sup>Altai Region Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

В последние годы существует тенденция к увеличению частоты сердечно-сосудистой патологии у женщин [1, 2]. В России абсолютное число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин значительно больше, чем у мужчин [3]. При этом изучение клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и её осложнений основаны преимущественно на изучении мужского контингента — в клинических исследованиях, прове-

денных в последнее время, женщины составляют всего лишь 20% от общего числа включенных пациентов [4].

Кроме того, здравоохранение развитых стран большое внимание уделяет проблеме ожирения как фактору риска (ФР) ИБС, что связано с его высокой распространенностью, особенно у женщин в период менопаузы. Так в США распространенность ожирения, тесно связанного с сердечно-сосудистым риском



у женщин в возрасте 40–50 лет, составляет 65%, в возрасте старше 60 лет — 73,8% [5].

В последнее десятилетие изучено и доказано, что важная роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ожирением принадлежит нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани, гипертрофия и гиперплазия которой происходит не только в абдоминальной области, как это традиционно было принято считать, но и в других локальных жировых депо, в том числе эпикардиальном. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) является гормонально-активной, вырабатывая десятки биологически активных веществ, оказывающих провоспалительное, проатерогенное, протромбогенное влияние на коронарные артерии (КА) через паракринные механизмы [6].

Связь эпикардиального ожирения и других метаболических факторов с риском возникновения рестеноза у женщин до настоящего времени не изучалась.

Целью настоящего исследования стало изучение дооперационных предикторов развития рестеноза КА после их стентирования у женщин с ИБС на фоне общего ожирения.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе Алтайского краевого кардиологического диспансера (г. Барнаул) в период с 2009 по 2012 г. В исследование было включено 57 пациенток ( $57,1 \pm 7,8$  лет) с ИБС: стенокардией напряжения II–IV ФК и общим ожирением I–III степени ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  —  $33,61 \pm 2,81$ ), поступивших в диспансер для планового проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием КА. В исследование не включали пациенток с сахарным диабетом 2-го типа, тяжелой сопутствующей патологией и неудовлетворительной визуализацией миокарда на эхокардиографии.

ЧКВ со стентированием одной КА проводилось в плановом порядке на ангиокомплексе INTEGRIS 3000 (PHILLIPS, Голландия) стентами без лекарственного покрытия SINUS (Россия). Всем пациенткам после стентирования была назначена двойная антиагрегантная терапия и адекватная гиполипидемическая терапия. После ЧКВ наблюдение пациенток было продолжено в амбулаторных условиях в кабинете восстановительного лечения поликлинического отделения диспансера в течение 1 года.

Рестенозом КА считали значимое ( $\geq 50\%$ ) сужение просвета сосуда в месте вмешательства. Диагностика рестеноза проводилась при проведении повторной КАГ у больных с возобновлением клиники стенокардии и/или появлением признаков ишемии миокарда на ЭКГ при проведении теста с физической нагрузкой.

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали ИМТ по известной

формуле:  $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . При показателях ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$  диагностировалось общее ожирение (ВОЗ, 1997; ВНОК, 2009). На основании результатов измерения окружности талии (ОТ) определялось наличие абдоминального ожирения, которое у женщин диагностировалось при  $ОТ \geq 80 \text{ см}$ , у мужчин —  $\geq 94 \text{ см}$  (ВНОК, 2009).

До проведения ЧКВ у всех пациенток определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), глюкозы. Уровень лептина, адипонектина, а также концентрацию интерлейкина — 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы BioSource, Бельгия). Определение липопротеина а (Лпа), аполипопротеина В (АпоВ) и аполипопротеина А1 (Апо А1) проводилось с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем. Для определения уровня Лп (а), АпоВ и Апо А1 использовались наборы ThermoFisher. Оценку уровня инсулина в сыворотке проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). С целью оценки инсулинорезистентности (ИР) оценивался индекс НОМА-IR по формуле ( $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} / 22,5$ ).

Нагрузочные тесты проводились методом велоэргометрии на аппарате Burdick (Siemens, Германия). Положительным результат теста считался при появлении ишемических изменений на электрокардиограмме в виде депрессии  $ST \geq 1 \text{ мм}$  в двух смежных отведениях и/или появлении типичного ангинозного приступа.

Эпикардиальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии в В-режиме на аппарате Vivid 5 (General Electrics, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Линейная толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) измерялась за свободной стенкой правого желудочка в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы в точке на линии, максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир.

Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail: leo.biostat@gmail.com) с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Deskриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее, а  $SD$  — стандартное отклонение при



Таблица 1

## Сравнительная характеристика ФР у женщин с разными исходами после ЧКВ

Фактор риска	Группы		p
	P (+), n=19	P (-), n=31	
Возраст, годы	62,1±6,3	53,7±6,7	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35 [31;36]	33 [31;35]	0,396
ОТ, см	90 [84;93]	87 [85;94]	0,521
ОХС, ммоль/л	5,1±0,7	5,1±1,0	0,865
ЛПВП, ммоль/л	1,04 [0,9;1,1]	1,1 [1,0;1,2]	0,312
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [1,9;3,3]	2,1 [1,8;3,2]	0,477
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,5; 2,6]	1,6 [1,2;2,1]	0,114
АпоА1, г/л	1,0 [0,9;1,2]	1,0 [0,9;1,2]	0,363
АпоВ, г/л	1,1 [0,9;1,2]	1,0 [0,9;1,3]	0,435
ЛПа, мг/л	350 [240;500]	220 [180;349]	0,008
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,6;6,1]	5,0 [4,6;5,8]	0,204
Инсулин, (мкМЕ/мл)	7,9 [4,7;25]	7,0 [4,6;10,3]	0,226
НОМА-IR	2,3 [0,9;5,3]	1,6 [1,0;2,3]	0,180
тЭЖТ, мм	8,0 [4,0;10,0]	5,0 [3,0;6,0]	0,030
ФНО α, пг/мл	5,8 [4,3;12,8]	4,7 [3,8;6,1]	0,033
ИЛ 6, пкг/мл	8,0±5,8	4,9±4,7	0,035
Лептин, нг/мл	18,6 [12,3;23,5]	12,3 [8,9;16,8]	0,018
Адипонектин, мкг/мл	7,8 [4,5;11,5]	10,5 [7,4;17,4]	0,030

**Примечание:** p — уровень достигнутой статистической значимости при сравнении женщин в группах с P (+) и P (-).

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды, АпоА1 — аполипопротеин А1, Апо В — аполипопротеин В, ЛПа — липопротеин “а”, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ИЛ-6 — интерлейкин 6.

нормальном распределении признака, и как Med (НКв; ВКв), где Med — медиана, НКв — нижний квартиль, ВКв — верхний квартиль, при ненормальном распределении признака. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни соответственно. При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона Хи-квадрат. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого результирующего показателя (наличие рестеноза) и подмножеством изучаемых количественных признаков, проводился с использованием модели логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Результат оценки уравнения логистической регрессии представлен коэффициентами регрессии, достигнутым уровнем значимости, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логистической регрессии.

### Результаты

Период постгоспитального наблюдения составил 9,4±1,2 месяца (исследование завершили 54 пациентки, 3 пациентки исключены из исследования в связи с потерей контакта с ними). Оценить исходы реваску-

ляризации миокарда удалось у всех 54 пациенток, оставшихся в исследовании.

Рестеноз был диагностирован в 35% случаев (n=19). Для оценки взаимосвязи изучаемых предоперационных предикторов с риском возникновения рестеноза были выделены 2 группы: группу 1 (P+) составили пациентки с развитием рестеноза в зоне стентирования (n=19), группу (P-) — пациентки с отсутствием рестеноза в зоне стентирования и отсутствием других ССО (n=31). Группы были сопоставимы по лекарственной терапии.

Сравнительная характеристика ФР у женщин в зависимости от наличия или отсутствия рестеноза показал, что возраст женщин с рестенозом был в среднем на 8,4 года старше, чем у женщин без рестеноза (табл. 1). При этом из числа женщин с рестенозом 16 (84%) находились в состоянии менопаузы, длительность которой в среднем составила 9,8±,5 лет (отсутствие менструаций в течение ≥12 месяцев). У женщин без рестеноза климактерический период наблюдался только у 17 (54%) (p=0,033).

Следует подчеркнуть, что средние значения общепринятых показателей ожирения как ИМТ и ОТ между группами не отличались. Тогда как средние значения тЭЖТ — маркера висцерального ожирения — были выше в группе с рестенозом. Средние показатели основных липидов крови не различались, но в группе с P (+) были более высокие значе-



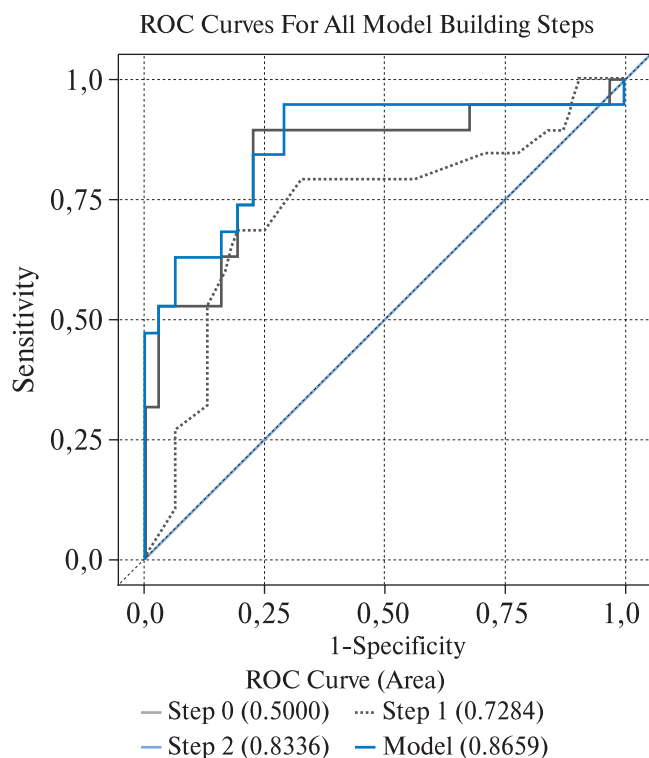


Рис. 1. ROC-кривая для модели прогнозирования рестеноза у женщин на основе регрессионного анализа. Площадь под кривой на 3 шаге включения равна 0,8659.

ния ЛПа. Отмечалась тенденция к более выраженным нарушениям углеводного обмена в группе пациенток с рестенозом, но отличия были статистически незначимы.

Кроме того, было установлено, что у женщин с рестенозом определялись более высокие исходные значения перед ЧКВ провоспалительных цитокинов: ИЛ –6 и ФНО-α.

Анализ нейрогуморальной активности висцерального жира показал, что у женщин с рестенозом перед ЧКВ отмечались более высокие значения уровней лептина и более низкие — уровней адипонектина.

При проведении анализа взаимосвязи изучаемых предикторов с возникновением рестеноза с помощью метода логистической регрессии было построено около десятка уравнений, из которых выбрано уравнение с наибольшей предсказательной ценностью. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \frac{\exp(-13,1181 + 0,1739 \cdot X1 + 0,2962 \cdot X2 + 0,0725 \cdot X3)}{1 + \exp(-13,1181 + 0,1739 \cdot X1 + 0,2962 \cdot X2 + 0,0725 \cdot X3)}$$

где, P — вероятность возникновения рестеноза, X1 — значение возраста пациентки (лет); X2 — значение тЭЖТ в миллиметрах; X3 — значение инсулина в мкМЕ/мл; –13,1181-свободный член уравнения.

Пошаговый порядок (Step) включения отобранных предикторов (Variable) в уравнение с указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в таблице 2, по которой можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов и их совокупности при оценке уравнения логистической регрессии в целом. Для полученного уравнения уровень значимости теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test) составил 0,5003, что указывает на адекватность полученной модели.

Из таблицы 2 видно, что на первом шаге в уравнение логистической регрессии был включен возраст, уровень конкордации при включении одного предиктора сразу составил 71,1%. На втором шаге был включен инсулин, с двумя предикторами процент верного предсказания составил уже 83,4%. На третьем и последнем шаге в уравнение был включен показатель тЭЖТ, при этом значение процента верного предсказания для всего уравнения составило 86,6%. Самый большой вклад в прогнозирование рестеноза внес показатель возраста, стандартизованный коэффициент регрессии для него составил 0,7360, вторым предиктором по значимости был инсулин (0,4821), менее сильный вклад в связь с рестенозом внес показатель тЭЖТ (0,4224).

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений, был проведен ROC анализ (receiver operating characteristic). Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,8659 (рис. 1). Полученное значение площади указывает на высокое качество данной математической модели для прогнозирования рестеноза у женщин.

## Обсуждение

В нашем исследовании рестеноз в области стента возник в 35% случаев в течение 1 года после реваскуляризации. Эти данные подтверждаются другими исследованиями, проведенными ранее. Так, в одном из них смертность через шесть месяцев после ангио-

Таблица 2

### Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии

Step	Variable	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	P
1	возраст	7,4857	0,7360	71,1%	0,003
2	инсулин	12,5067	0,4821	83,4%	0,001
3	тЭЖТ	13,1533	0,4224	86,6%	0,061

Примечание: Association of Predicted Probabilities and Observed Responses Concordant=86,6%, Somers'D 0,732, Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test=6,6381 with 8 DF (p=0,5761).



пластики у женщин составила 1,29%, рестенозы возникли в 29,3% [7]. В исследовании CAPTAIN (Cardiovascular Atherosclerosis and Percutaneous Transluminal Interventions) рестеноз возник у 33% пациентов при имплантации ГМС [8].

По результатам нашего исследования, в группе с рестенозом у женщин были выявлены более высокие показатели тЭЖТ. Данные о роли тЭЖТ в риске возникновения рестеноза ограничены. В одном из исследований, включающего мужчин и женщин, 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 —  $4,5 \pm 1,8$  мм [9]. Ранее исследований по изучению взаимосвязи тЭЖТ с ССО, в том числе и после стентирования КА, отдельно у женщин не проводилось, несмотря на существующие гендерные различия в распределении висцеральной жировой ткани.

Изучено, что эпикардиальный жир имеет тесные анатомические связи с миокардом и обладает выраженной гормональной активностью. Доказано, что количество эпикардиального жира коррелирует со степенью висцерального ожирения в организме в целом. Поэтому у пациентов с более высокими показателями тЭЖТ выше и объем общей висцеральной жировой ткани, продуцирующей нейрогормональные факторы, участвующие в процессах воспаления и эндотелиальной дисфункции. Очевидно, эпикардиальный жир через паракринные механизмы оказывает неблагоприятное влияние на коронарное русло, в том числе в зоне стентирования, поддерживая воспалительную реакцию эндотелия, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, играющих важную роль в формировании неинтимы.

Также у женщин в группе с рестенозом в предоперационном периоде были более высокие показатели лептина и более низкие показатели адипонектина. Доказано, что лептин в повышенных концентрациях стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки, а также блокирует действие NO-синтазы, индуцируя эндотелиальную дисфункцию. Ранее была доказана связь гиперлептинемии с риском рестеноза после стентирования КА [10]. Адипонектин обладает антиатерогенным действием, а его низкие концентрации в сыворотке вызывают снижение синтеза NO и увеличение секреции ангиотензина II, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ИБС. Кроме того, адипонектин участвует в ингибировании экспрессии молекул адгезии, препятствуя миграции моноцитов на поверхность эндотелия и уменьшает пролиферацию ГМК неинтимы, основного патогенетического звена рестеноза.

В группе женщин с рестенозом исходно перед стентированием были более высокие показатели провоспалительной активности плазмы: ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . В ответ на повреждение сосудистой стенки при проведении стентирования возникает местное воспаление, которое усугубляется системной провоспалительной активностью плазмы, вызванной разными клиническими ситуациями. В одном из ранее проведенных исследований ( $n=61$ ) у пациентов с рестенозом стента сонной артерии были более высокие показатели ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка [11].

В нашем исследовании у женщин с рестенозом исходно были более высокие показатели ЛПА, который участвует в процессе сосудистого воспаления, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов, хемотаксис моноцитов и пролиферацию ГМК. Кроме того, известно, что ЛПА, циркулируя в кровотоке, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием. Так, в одном из исследований у пациентов с рестенозом были более высокие показатели ЛПА, кроме того при проведении регрессионного анализа ЛПА показал себя как независимый предиктор рестеноза [12]. В другом исследовании ( $n=1834$ ) высокий уровень ЛПА ассоциировался с риском рестеноза у пациентов со стентированием КА стентами с лекарственным покрытием [13].

Женщины, имевшие неблагоприятный прогноз после стентирования, были старше женщин без рестеноза. Кроме того, 84% женщин с рестенозом до ЧКВ находились в состоянии менопаузы. По результатам логистической регрессии возраст вошел в число наиболее значимых предикторов рестеноза. Данный ФР обеспечил 71,1% правильного предсказания наличия рестеноза на первом шаге отбора предикторов в итоговом уравнении логистической регрессии. Известно, что риск возникновения ССО у женщин в менопаузе выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Доказано, что эстрогены оказывают ангиопротективный эффект через прямое неметаболическое влияние на эндотелий сосудов. При дефиците эстрогенов происходит повышение эндотелина 1 и тромбоксана A2, снижение содержания гормона роста и синтеза простагландина, что влечет за собой вазоконстрикцию и повышение риска ССО. Кроме того, в одном из исследований показано, что 17 $\beta$ -эстрадиол ингибировал пролиферацию и миграцию ГМК сосудов, одного из основных механизмов формирования неинтимы при рестенозах [14].

Логистический регрессионный анализ показал, что наиболее значимой совокупностью предикторов, связанных с рестенозом являются: возраст, показатель висцерального ожирения — тЭЖТ и инсулин. Прогрессирование висцерального ожирения в менопаузе у женщин играет важную роль в риске развития ССО. Известно, что в менопаузальный период у женщины



увеличение висцеральной жировой ткани является пусковым механизмом ИР. Исследования показали, что через 6–18 месяцев приема заместительной гормональной терапии возрастает уровень постпрандиального инсулина и повышается чувствительность тканей к инсулину [15]. В то же время механизмы влияния эстрогенов на показатели ИР к настоящему времени изучены недостаточно. В ряду одного из таких механизмов рассматривается влияние эстрогенов на гликоген-синтетазу и рецепторы GLUT 4, участвующие в утилизации глюкозы. Также одним из механизмов ИР является адипокин висцерального жира — резистин. Так, в одном из исследований было выявлено, что у 68 женщин в менопаузе (возраст 49–70 лет), экспрессия резистина висцеральной жировой тканью была связана с показателями ИР [16]. Было изучено влияние гиперинсулинемии на снижение синтеза оксида азота эндотелием с возникновением вазоконстрикции, также изучена роль инсулина в стимуляции факторов роста и коллаген-синтетазы, миграции и пролиферации ГМК сосудов, что может являться одним из механизмов индуцирования рестеноза в зоне стентирования у женщин в менопаузе [17].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о патогенетической связи между степенью

увеличения тЭЖТ, нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани, провоспалительной активностью плазмы, нарушением углеводного обмена с риском осложнений после реваскуляризации миокарда. А сочетание висцерального ожирения с гиперинсулинемией является сильным неблагоприятным прогностическим фактором после стентирования у женщин в менопаузе.

### Заключение

Представленный способ прогнозирования риска рестеноза у женщин с ожирением может быть использован в клинической практике для стратификации риска осложнений перед плановым стентированием КА, что позволит выбрать более перспективные и рациональные схемы комплексной медикаментозной и немедикаментозной подготовки к ЧКВ в зависимости от исходных значений выявленных ФР рестеноза у женщин с ожирением в период менопаузы.

Полученные данные могут стать ценным материалом при проведении дальнейших исследований с изучением роли висцерального ожирения и его нейрогуморальной активности в риске ССО у женщин.

### Литература

1. Kuimov AD. Myocardial infarction at women. Novosibirsk: Science, 2006. 12p. Russian (Куимов А. Д. Инфаркт миокарда у женщин. Новосибирск: Наука, 2006. 12с).
2. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:38–46.
3. Oganov RG, Maslennikova GY. Gender difference of cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11 (4):101–4. Russian (Оганов Р. Г., Масленикова Г. Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11 (4):101–4).
4. Cowie MR. Ivabradine: The start of a SHIFT in heart failure treatment. *Interv Cardiol*. 2013;5 (1):415–26.
5. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *Journal of the American Medical Association*. 2010; 303 (3): 235–41.
6. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Epicardial adipose depot: morphology, diagnostics, clinical value. *Serdze*. 2011; 10 (3): 143–7. Russian (Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Козаренко А. А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце 2011; 10 (3): 143–7).
7. Tillmanns H, Waas W, Voss R, et al. Gender differences in the outcome of cardiac interventions. *Herz*. 2005; 30 (5):375–89.
8. Hsieh IC, Hsieh MJ, Chang SH, et al. Acute and long-term outcomes of ostial stentings among bare-metal stents, sirolimus-eluting stents, and paclitaxel-eluting stents. *Coron Artery Dis*. 2013; 24 (3):224–30.
9. Nikaeen F, Pourmoghadam M, Shemirani H. The association between epicardial fat thickness in echocardiography and coronary restenosis in drug eluting stents. *Atheroscler*. 2011; 7 (1):11–7.
10. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5 (2):160–4.
11. Xia ZY, Yang H, Qu HQ, et al. Impact of carotid artery stenting on plasma interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein. *Int Angiol*. 2012; 31 (1):28–32.
12. Kamitani T, Taniguchi T, Miyai N. Association between plasma lipoprotein (a) concentration and restenosis after stent implantation. *Circ J*. 2005; 69 (6):644–9.
13. Qin SY, Liu J, Jiang HX. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: Meta-analysis of 9 cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013; 227 (2):360–6.
14. Jiang X, Zhang Y, Hou D, et al. 17 $\beta$ -estradiol inhibits oleic acid-induced rat VSMC proliferation and migration by restoring PGC-1 $\alpha$  expression. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 315 (1–2):74–80.
15. Sarac F, Saydam G, Sahin F. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance and platelet function tests. *Med Princ Pract*. 2009; 18 (1):43–7.
16. Sadashiv TS, Paul BN, Kumar S. Resistin gene expression in visceral adipose tissue of postmenopausal women and its association with insulin resistance. *Womens Health*. 2012; 8 (5):521–8.
17. 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.