

## ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ СЕКРЕТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

**Петрова Е.Б., Митьковская Н.П.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Республика Беларусь  
УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь*



**Петрова Екатерина Борисовна**

Аспирант заочной формы обучения кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», врач-кардиолог кардиологического отделения УЗ «9-я городская клиническая больница».

Научные интересы: кардиология, функциональная диагностика, ультразвуковая диагностика.

Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Постинфарктный кардиосклероз на фоне абдоминального ожирения: особенности структурно-функционального состояния сердечно - сосудистой системы, факторы риска повторных острых коронарных событий».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

Лидирующую позицию в группе высокого кардиоваскулярного риска занимают пациенты с абдоминальным типом ожирения (АО) и метаболическим синдромом (МС). Крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ) вносит существенный вклад в структуру общей смертности в Европе и Республике Беларусь. В литературе активно обсуждаются вопросы прямого и опосредованного влияния АО на функциональное состояние коронарного эндотелия, масштабность атеросклеротического поражения коронарных артерий, вероятность повторных коронарных событий, реабилитационный потенциал у данной категории лиц. Появились работы, констатирующие неблагоприятное влияние АО и МС на эффективность реваскуляризации миокарда при проведении экстренных и плановых интервенционных и кардиохирургических вмешательств [3, 5, 6, 11, 12].

Цель работы: установить взаимосвязь между антропометрическими данными и выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла, некоторыми показателями секреторной функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, воспаления и нейроэндокринной регуляции у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и абдоминальным ожирением.

### **Материалы и методы**

Исследование выполнялось на базе кардиологических отделений №1 и №3 УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Дизайн исследования: проспективное когортное с периодом наблюдения за пациентами в течение 36 месяцев. Критерием включения пациента в исследование послужил индексированный острый крупноочаговый инфаркт миокарда, диагностированный согласно принятых в 2000 г. экспертами Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов характеристик, включающих типичную динамику повышения и снижения концентрации биохимических маркеров некроза миокарда (таких как Тропонин и

КФК-МВ) в сочетании с клинической составляющей острой ишемии миокарда, если исходные или изменения ЭКГ в динамике приводили к формированию патологических зубцов Q. Основными критериями исключения выступили: патологически измененные на момент включения в исследование размеры левого желудочка (ЛЖ); перманентная форма фибрилляции-трепетания предсердий; тяжелые врожденные и приобретенные до включения в исследование клапанные пороки сердца, сопровождающиеся гемодинамическими нарушениями и нуждающиеся в кардиохирургической коррекции; перенесенное в прошлом или во время постинфарктного наблюдения кардиохирургическое или интервенционное вмешательство; инфаркт миокарда в анамнезе; сопутствующая инвалидизирующая бронхо-легочная патология; тяжелая полиорганная недостаточность; употребление психоактивных веществ, включая алкоголизм; психосоматические особенности; отсутствие приверженности к лечению.

Согласно выбранным критериям в исследование был включен и обследован 91 пациент в возрасте от 40 до 63 лет. Распределение лиц по полу было следующим: 82,4% (n = 75) составили мужчины, 17,6% (n = 16) – женщины. На основании таких антропометрических данных, как вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ среди обследуемых проводилась диагностика абдоминального типа ожирения: у мужчин – ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>, ОТ > 94 см, ОТ/ОБ > 0,9; у женщин – ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>, ОТ > 80 см, ОТ/ОБ > 0,85 [8, 9]. В состав основной группы включено 60 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и АО, в группу сравнения – 31 пациент без АО. Сформированные группы сопоставимы по полу, возрасту, локализации ишемического повреждения, видам реперфузионной терапии и медикаментозной тактике в остром и постинфарктном периоде.

Для наиболее достоверной оценки объема и регионарных особенностей распределения жировой ткани был выбран метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DRA) с использованием программы Body Composition на денситометре «Prodigy Lunar» фирмы General Electric Medical Systems (США) с оценкой трендов Total Body (общего содержания жировой ткани), Android (андроидного компонента), A/G Ratio (соотношения андроидного и гиноидного компонентов), Legs/Total (соотношения общего и содержания жировой ткани в нижних конечностях), (Arms+Legs)/Total (соотношения общего и периферического содержания жировой ткани) [1].

С целью изучения состояния коронарного русла был выбран метод мультиспиральной компьютерной томография (МСКТ) с контрастным усилением - КТ-коронарография. Посегментно в каждом срезе анализировалось наличие гемодинамически значимого изменения коронарных артерий, процент сужения просвета сосуда, количество и протяженность стенозированных участков. Чувствительность метода - 83%, специфичность - 88%. Гемодинамически значимыми считались стенозы более 50% [4].

Сывороточную концентрацию эндотелина-1, оксида азота (NO), лептина и адипонектина у 80 включенных в исследование пациентов (60 лиц с АО и 31 – группы сравнения) определили через 1 месяц после перенесенного ИМ. Определение уровня оксида азота в сыворотке крови осуществляли с помощью спектрофотометрического метода количественного определения нитрит-иона, основанного на реакции нитритов с реактивом Грисса [2]. Уровень эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора реактивов “Endothelin-1” DRG (США) на аппарате «Multiscan» Labsystems (Финляндия) при длине волны 405 нм. Референсный интервал эндотелина-1 для используемого в работе лабораторного набора реагентов 0,3-7,0 пг/мл. Сывороточную концентрацию лептина и адипонектина

определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США) [5]. В качестве нормальных уровней адипоцитокинов были приняты нормативные показатели фирмы-изготовителя: адипонектин - 10-35 нг/мл; лептин - у мужчин  $3,84 \pm 1,79$  нг/мл и  $7,36 \pm 3,73$  нг/мл у женщин. Исследование высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) было проведено всем пациентам, включённым в исследование в острый период и в динамике через 1,6 и 12 месяцев после перенесенного ИМ с использованием наборов CRP Uhs (Universal high sensitivity), «Dialab». Определение hsCRP в остром периоде и в более поздние сроки ИМ было мотивировано его доказанной прогностической ролью в отношении высокого риска сердечно-сосудистой смерти в отдалённом периоде [7, 10].

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 19.0, SPSS Incorporation, USA). Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95% ( $p < 0,05$ ).

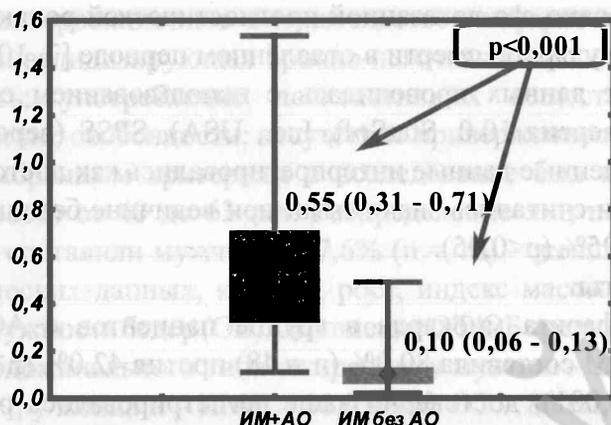
### Полученные результаты

В остром периоде инфаркта миокарда в группе пациентов с АО доля лиц с осложненным течением ИМ составила 80,0% ( $n = 48$ ) против 42,0% ( $n = 13$ ) в группе сравнения ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,001$ ); достоверно чаще регистрировалось развитие таких прогностически неблагоприятных событий, как ранняя постинфарктная стенокардия (у 21,7% ( $n = 13$ ) против 3,2% ( $n = 1$ ) ( $F = 0,1$ ;  $p < 0,05$ )), острая левожелудочковая недостаточность (28,3% ( $n = 17$ ) против 6,5% ( $n = 2$ ) ( $F = 0,1$ ;  $p < 0,05$ )) и кардиогенный шок (у 13,3% ( $n = 8$ ) лиц страдающих АО против отсутствия данного осложнения в группе без АО ( $F = 0,1$ ;  $p < 0,05$ )). Среди пациентов с АО за 12 месяцев постинфарктного наблюдения у 26,7% ( $n = 16$ ) установлены эпизоды нестабильной стенокардии, в группе без АО – у 6,5% ( $n = 2$ ) ( $F = 0,058$ ;  $p < 0,05$ ). Через 36 месяцев в группе пациентов с абдоминальным типом ожирения доля умерших от сердечно-сосудистых причин составила 15% ( $n = 9$ ), в группе сравнения эпизодов смерти пациентов не было ( $F = 0,057$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе пациентов с АО уровень ОХ ( $5,5 \pm 0,13$  ммоль/л против  $4,7 \pm 0,18$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), ТГ ( $1,8 \pm 0,1$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,09$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), ХС-ЛПНП ( $3,6 \pm 0,13$  ммоль/л против  $2,9 \pm 0,16$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), ХС-ЛПОНП ( $0,7 \pm 0,03$  ммоль/л против  $0,5 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), уровень АпоВ ( $1,2 \pm 0,04$  против  $0,8 \pm 0,04$ ;  $p < 0,001$ ), отношение АпоВ/АпоА1 ( $0,8 \pm 0,02$  против  $0,5 \pm 0,02$ ;  $p < 0,001$ ), индекс атерогенности (ИА) ( $4,6 \pm 0,2$  против  $3,6 \pm 0,22$ ;  $p < 0,01$ ) и индексы риска ИБС по соотношениям ОХ/ХС-ЛПВП ( $5,7 \pm 0,2$  против  $4,8 \pm 0,25$ ;  $p < 0,01$ ), ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП ( $3,7 \pm 0,18$  против  $3,0 \pm 0,21$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ/ХС-ЛПВП ( $1,9 \pm 0,12$  против  $1,3 \pm 0,13$ ;  $p < 0,01$ ) были выше, чем в группе лиц без АО.

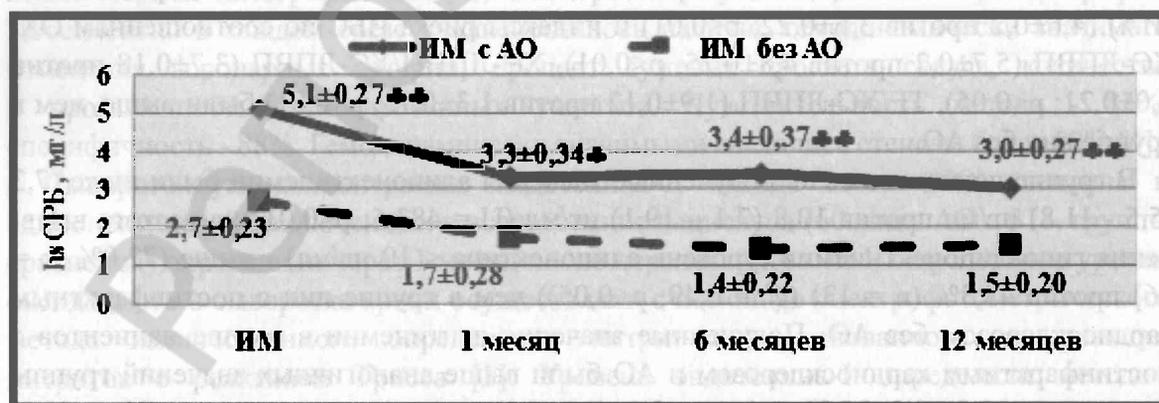
В группе пациентов с АО полученные значения адипонектинемии были ниже ( $7,3$  ( $5,5 - 11,8$ ) нг/мл против  $10,8$  ( $7,1 - 19,1$ ) нг/мл ( $U = 483,5$ ;  $p < 0,01$ )), а частота выявления гипoadипонектинемии (уровень адипонектина  $< 10$  нг/мл) - выше (72,0% ( $n = 36$ ) против 43,3% ( $n = 13$ ) ( $\chi^2 = 6,49$ ;  $p < 0,05$ )) чем в группе лиц с постинфарктным кардиосклерозом без АО. Полученные значения лептинемии в группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и АО были выше аналогичных значений группы сравнения:  $12,0$  ( $8,2 - 25,8$ ) нг/мл и  $3,2$  ( $2,0 - 5,2$ ) нг/мл соответственно ( $U = 40,0$ ;  $p < 0,001$ ), а частота выявления гиперлептинемии (уровень лептина у мужчин  $3,84 \pm 1,79$  нг/мл и  $7,36 \pm 3,73$  нг/мл у женщин) составила 100% ( $n = 50$ ) против 20% ( $n = 6$ ) в группе без АО ( $F = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ).

В группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и АО уровень эндотелина-1 был выше, чем у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом без АО: 7,5 (5,9–8,0) нг/мл против 5,4 (3,9–6,6) нг/мл ( $U = 220,0$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень оксида азота в группе пациентов с АО был статистически значимо ниже, чем у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом без АО: 13,6 (10,0–21,0) нг/мл против 58,5 (40,4–93,0) нг/мл ( $U = 54,0$ ;  $p < 0,001$ ). Индекс «эндотелин-1/NO» у пациентов с АО статистически значимо превышал аналогичное значение группы сравнения и составил 0,55 (0,31–0,71) нг/мл против 0,10 (0,06–0,13) ( $U = 30,0$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Отношение сывороточной концентрации эндотелин-1 / NO у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

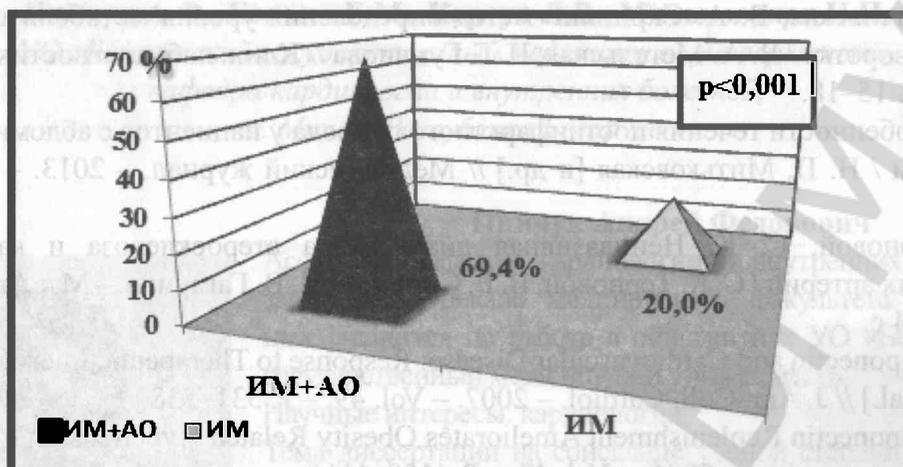
В остром периоде ИМ значение hsCRP у пациентов с АО было выше, чем в группе без АО и составило  $5,1 \pm 0,27$  мг/л против  $2,7 \pm 0,23$  мг/л соответственно ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Анализ годовой динамики у пациентов обеих групп за 12 месяцев наблюдения выявил прогностически благоприятное снижение уровня hsCRP в сравнении со значением в острый период ИМ: на фоне АО - с  $5,1 \pm 0,27$  мг/л до  $3,3 \pm 0,34$  мг/л,  $3,4 \pm 0,37$  мг/л и  $3,0 \pm 0,27$  мг/л ( $\chi^2 = 29,4$ ;  $p < 0,001$ ), без АО - с  $2,7 \pm 0,23$  мг/л до  $1,7 \pm 0,28$  мг/л,  $1,4 \pm 0,22$  мг/л и  $1,5 \pm 0,20$  мг/л ( $\chi^2 = 25,9$ ;  $p < 0,001$ ). Вместе с тем, определённые через 1, 6 и 12 месяцев постинфарктного наблюдения значения hsCRP у пациентов с АО были выше аналогичных показателей группы сравнения ( $3,3 \pm 0,34$  мг/л против  $1,7 \pm 0,28$  мг/л,  $3,4 \pm 0,37$  мг/л против  $1,4 \pm 0,22$  мг/л и  $3,0 \pm 0,27$  мг/л против  $1,5 \pm 0,20$  мг/л ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ).



Примечание - ♣ - достоверность различия показателей в сравнении с группой ИМ без АО при  $p < 0,01$  и ♣♣ - при  $p < 0,001$

**Рисунок 2** – Показатели hsCRP в сыровотке крови у пациентов в острый период и через 12 месяцев после перенесенного крупноочагового ИМ

По данным КТ-коронарографии, в группе пациентов с АО удельный вес лиц с формированием 2-3 гемодинамически значимых стенозов был статистически значимо выше, чем в группе сравнения и составил 69,4% (n = 25) против 20,0% (n = 5) соответственно ( $\chi^2 = 14,4$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Удельный вес лиц с постинфарктным кардиосклерозом, имеющих многососудистое гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным КТ – коронарографии

Анализ корреляционных взаимоотношений продемонстрировал прямую, средней силы связь между многососудистым гемодинамически значимым поражением коронарных артерий и уровнем ОХ ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией высокочувствительного СРБ в острый период ИМ и через 1 месяц после ИМ ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$  и  $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией лептина ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), определенной через 1 месяц после ИМ. Установлена статистически значимая корреляционная связь между данными МСКТ и лабораторными показателями функциональной активности эндотелия, определенными через 1 месяц после ИМ: прямая, средней силы между многососудистым гемодинамически значимым поражением коронарных артерий и повышением концентрации эндотелина-1, величиной индекса «эндотелии-1/NO» ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$  и  $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и обратная, средней силы связь между масштабом коронарного поражения и уровнем оксида азота в сыворотке крови ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Установлена статистически значимая прямая, средней силы корреляционная связь между развитием поздних (в течение 12 месяцев постинфарктного периода) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – документально зафиксированных эпизодов нестабильной стенокардии, развития повторного ИМ, смерти от сердечно-сосудистых причин и сохраняющимся через 1 месяц после ИМ повышением концентрации высокочувствительного СРБ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **Заключение**

Постинфарктный период у пациентов с абдоминальным ожирением протекает на фоне повышения атерогенных фракций липопротеидов, уровня высокочувствительного С-реактивного протеина и лептина, нарушения секреторной функции эндотелия (увеличения уровня эндотелина-1 и снижения уровня оксида азота), что ассоциировано с большей масштабностью гемодинамически значимого многососудистого атеросклеротического поражения коронарного русла и осложнённым течением постинфарктного периода: развитием повторных коронарных событий (у 26,7% против 6,5% лиц без абдоминального ожирения), а через 36 месяцев - увеличением доли умерших от сердечно-сосудистых причин.

Литература:

1. Композиционный анализ тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (iDXA) у пациентов с Q-инфарктом миокарда / Е. Б. Петрова [и др.] // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2–3 (17). – С. 275. – [тез. докл.]
2. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
3. Особенности течения постинфарктного периода у пациентов с абдоминальным ожирением / Н. П. Митьковская [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 96–98.
4. Терновой, С. К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С. К. Терновой, В. Е. Синицин, Н. В. Гагарина. – М. : Атмосфера, 2003. – 144 с.
5. Adiponectin and Cardiovascular Disease: Response to Therapeutic Interventions / S. H. Han [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 531–538.
6. Adiponectin Replenishment Ameliorates Obesity Related Hypertension / K. Ohashi [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 1108–1116.
7. C-reactive Protein in Ischemic Stroke: an Independent Prognostic Factor / M. DiNapoli [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 917–924.
8. Early – Life Determinants of Overweight and Obesity: a review of systematic reviews / L. Monasta [et al.] // Obes. Rev. – 2010. – Vol. 11. – P. 695–708.
9. Effect of Body Mass Index on Early and Late Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting / A. H. van Straten [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89. – P. 30–37.
10. Meguro, S. The significance of high sensitive C reactive protein as a risk factor for cardiovascular diseases / S. Meguro, M. Ishibashi, I. Takei // Rinsho Byory. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 356–361.
11. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona [et al.] // Circ. J. – 2005. – Vol. 111. – P. 1448–1454.
12. Relationship between Adipokines, Inflammation, and Vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome / L. Bahia [et al.] // Clinics. – 2006. – Vol. 61, № 5. – P. 433–440.