

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ИХ СТЕНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

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

¹ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; Кемерово, Россия (650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6); e-mail: olb61@mail.ru

²ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия (656038, Барнаул, проспект Ленина, 40); e-mail: rector@agmu.ru

³КБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия (656055, Барнаул, ул. Малахова, 46) e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Риск развития рестенозов коронарных артерий после стентирования является актуальной проблемой как у мужчин, так и у женщин. *Цель исследования:* изучить гендерные различия предикторов развития рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне ожирения. *Методы:* в исследование включены 110 пациентов: 68 мужчин (54,4±9,1 лет) и 42 женщины (56,2±7,5) с ИБС: стенокардией напряжения II-III ф. кл. и ожирением I-III степени (индекс массы тела 33,61±3,0). Оценивалось толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) с помощью трансторакальной ЭХОКГ в В-режиме за правым желудочком. *Результаты:* рестеноз определялся у 44 % (18) женщин, и 28 % (19) мужчин (p=0,108). Причем у женщин рестенозы возникали в более старшем возрасте (61,2±7,1 против 53,8±13,9, p=0,012). Как у мужчин, так и у женщин показатель тЭЖТ был в 2 раза выше в группах с рестенозом (средние значения тЭЖТ составили 8(5;10) мм и 8,5(6;10) соответственно). Основными предикторами рестеноза у женщин, в отличие от мужчин, был возраст (отношение шансов [ОШ] 78,0; при 95 % доверительном интервале [ДИ] 40,1-133,1; p<0,001). А у мужчин интерлейкин-6 (ОШ 23,8; 95 %ДИ 17,1-34,9; p<0,001). Кроме того, значимое влияние на развитие рестеноза как у мужчин, так и у женщин оказывали адипокины висцерального жира и показатель эпикардального ожирения.

Ключевые слова: гендерные различия, рестеноз, эпикардальное ожирение.

GENDER DIFFERENS RISK FACTORS RESTENOSIS OF CORONARY ARTERIES AFTER STENTING AT PATIENTS WITH OBESITY

Veselovskaya N. G.^{1,3}, Chumakova G. A.^{1,2}, Suvorova A. A.^{2,3}, Gritseko O. V.^{2,3},
Subbotin E. A.²

¹SRI of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Siberian Branch of the RAMS, Kemerovo, Russia (650002, Kemerovo, Sosnovii Parkway, 6), e-mail: olb61@mail.ru

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenina avenue, 40), e-mail: rector@agmu.ru

³Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia (656055, Barnaul, Malahova str., 46), e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

The risk of development restenosis coronary arteries after stenting is an actual problem both a men, and a women. *Research objective:* to study gender differens prediktor of development restenosis coronary arteries after stenting at patients with coronary heart disease (CHD) and obesity. *Methods:* 110 patients are included in research: 68 men (54,4±9,1 years) and 42 women (56,2±7,5) with CHD: stable angine II-III functional class. and obesity of the I-III degree (body mass index 33,61±3,0). It was estimated thickness epicardial adipose tissue (tEAT) by means of echocardiography in the B-mode behind the right ventricle. *Results:* Restenosis was defined at 44 % (18) women, and 28 % (19) men (p=0,108). And at women restenosis arose at more advanced age (61,2±7,1 against 53,8±13,9, p=0,012). Both at men, and at women tEAT indicator in 2 times was higher in groups with restenosis. The main prediktor restenosis women, unlike men had an age (Odds ratio [OR] 78,0; 95 % confidence interval I [CI] 40,1-133,1; p<0,001). And at men interleykin-6 (OR 23,8; 95 %CI 17,1-34,9; p<0,001). Besides, significant influence on development restenosis both at men, and at women rendered adipokines visceral fat and an indicator of epicardial adiposity.

Key words: gender differens, restenosis, epicardial adiposity.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА) являются эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). До настоящего времени остается актуальной проблема риска развития рестенозов КА после стентирования с учетом гендерных различий. Известно, что при увеличении веса гиперплазия и гипертрофия адипоцитов происходит не только в подкожно-жировой клетчатке абдоминальной области, но и в эктопических жировых депо, в том числе эпикардиальном. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) является гормонально-активной, вырабатывая десятки биологически-активных веществ, оказывающих провоспалительное, проатерогенное, протромбогенное влияния на коронарные артерии (КА) через паракринные механизмы [7]. Выявлено, что у пациентов с ИБС (n=58), подвергшихся АКШ, имеются более низкие концентрации адипонектина и более высокие концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в ЭЖТ в сравнении с пациентами без ИБС, оперированных по поводу патологии клапанного аппарата [4]. К настоящему времени гендерные особенности влияния эпикардиального ожирения и многих метаболических факторов на прогноз после реваскуляризации КА остаются мало изученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение гендерных различий факторов риска развития рестеноза КА после их стентирования у пациентов с ИБС на фоне ожирения.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 110 пациентов: 68 мужчин (54,4±9,1 лет) и 42 женщины (56,2±7,5) с ИБС: стенокардией напряжения II–III функционального класса в период подготовки к ЧКВ. Из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом 2 типа и тяжелой сопутствующей патологией. ЧКВ со стентированием одной или двух КА выполнялась в плановом порядке стентами без лекарственного покрытия «SINUS» (Россия).

До проведения ЧКВ со стентированием всем пациентам проводились лабораторные исследования, включающие исследование сыворотки крови натощак с определением общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), глюкозы. Уровень лептина, адипонектина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) сыворотки крови определялся методом иммуноферментного анализа. Проводилась оценка степени артериальной гипертензии (АГ) с определением цифр систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) согласно рекомендациям ВНОК, 2010. Антропометрические измерения

включали определение индекса массы тела (ИМТ) по формуле вес (кг)/рост (м²). При показателях ИМТ \geq 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение различной степени тяжести (ВОЗ, 1997, ВНОК, 2009). С помощью определения окружности талии (ОТ) оценивалось абдоминальное ожирение, которое у женщин диагностировалось при показателе ОТ \geq 80 см, у мужчин при ОТ \geq 92 см. (ВНОК, 2009). Нагрузочные тесты проводились методом велоэргометрии на аппарате Burdick (Siemens, Германия).

Эпикардальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной ЭХОКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 (GE, США). Регистрировались три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка. Измерялась толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы в области атриовентрикулярной борозды в миллиметрах [5].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением, приведены медиана (Мед) и верхняя и нижняя квартили (ВКв; НКв). Различия в величине количественных признаков оценивались с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни (для признаков с нормальным или ненормальным распределением значений, соответственно). При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона хи-квадрат. Методом однофакторной бинарной логистической регрессии анализировалась связь изучаемых признаков с развитием рестеноза. Статистически значимыми связи и различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В течение наблюдения, в среднем 11,4 \pm 1,3 месяцев, 26 мужчинам и 23 женщинам в связи с возобновлением болевого синдрома в грудной клетке или появлением признаков ишемии миокарда на ЭКГ при нагрузочных тестах была проведена повторная КАГ. У 19 мужчин (28 %) и 18 женщин (44 %) был выявлен рестеноз, который определялся как значимое сужение просвета сосуда более чем на 50 % в месте вмешательства (данные пациенты составили группу «Р+»). Пациенты с отсутствием клинических проявлений стенокардии и имевшие отрицательные результаты нагрузочных тестов за период наблюдения были отнесены в группу без рестеноза – «Р-».

Рестеноз в нашем исследовании определялся на 16 % чаще у женщин (44 %), чем у мужчин (28 %) ($p=0,108$). Наши данные подтверждаются другими исследованиями, проведенными ранее. Так, в одном из них принадлежность к женскому полу ассоциировалась с худшим прогнозом после ангиопластики [2]. В другом исследовании

смертность через 6 месяцев после ангиопластики составила 1,29 % у женщин и 0,52 % у мужчин, рестенозы также возникали чаще у женщин, чем у мужчин (29,3 % и 27,6 % соответственно) [8]. Результаты анализа изучаемых факторов риска у мужчин и женщин в зависимости от наличия или отсутствия рестеноза представлены в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика факторов риска групп «Р+» и «Р-» у мужчин

Фактор риска	мужчины (n=68)		p
	«Р+» (n=19)	«Р-» (n=49)	
Возраст, лет (M±SD)	53,8±6,3	55,0±6,5	0,894
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	34,81±3,68	33,35±2,67	0,129
ОТ, см, Мед (НКв;ВКв)	97(95;100)	95,31(93;98,5)	0,037
тЭЖТ, мм, (НКв;ВКв)	8(5;10)	4,3(3;6)	0,001
сАД, мм.рт.ст(M±SD)	135,26±15,11	137,5±21,08	0,686
дАД, мм.рт.ст(M±SD)	83,68±8,3	82,91±8,7	0,775
ОХС, ммоль/л(M±SD)	5,22±0,80	5,23±1,20	0,802
ХСЛПВП, ммоль/л(M±SD)	1,06±0,29	1,08±0,28	0,878
ХСЛПНП, ммоль/л(M±SD)	3,15±0,94	3,75±1,02	0,765
ТГ, ммоль/л, (НКв;ВКв)	2,01(1,2;2,4)	1,60(1,3;2,4)	0,482
Глюкоза, ммоль/л(M±SD)	5,22±0,80	5,28±0,85	0,948
ФНО - α, пг/мл, (НКв;ВКв)	4,8(3,7;6,1)	5,54(4,17;7,46)	0,184
ИЛ -6, мг/мл, (НКв;ВКв)	8,0(4,3;10,87)	4,14(3,13;6,15)	0,002
Лептин, нг/мл, (НКв;ВКв)	16,9(8,9;24,5)	10,75(7,4;17,2)	0,044
Адипонектин, мкг/мл, (НКв;ВКв)	7,7(4,4;12,3)	12,44(6,88;20,2)	0,016

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани; сАД – систолическое артериальное давление; дАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ФНО –α –фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-6 –интерлейкин-6.

Было выявлено, что мужчины в группе «Р+» и группе «Р-» не отличались по возрасту. Возраст женщин с рестенозом был на 7 лет старше (61,2±7,1), чем в группе женщин без рестеноза (54,0±6,7). Причем при анализе анамнестических данных 84 % женщин в группе «Р+» (n=10) находились в состоянии менопаузы 8,1±1,1 лет. У женщин в группе «Р-» климактерический период наблюдался только у 26 % пациенток (p=0,032). Таким образом, женщины, имевшие неблагоприятный прогноз после стентирования, исходно имели дисгормональные изменения, связанные с возрастом. Эстрогены оказывают кардиопротективный эффект через прямое неметаболическое влияние на эндотелий сосудов. При дефиците эстрогенов происходит повышение эндотелина-1 и тромбоксана А2, снижение содержания гормона роста и синтеза простаглицлина, что влечёт за собой вазоконстрикцию и повышение риска сердечно-сосудистых осложнений.

При изучении гендерных различий было обнаружено, что средний возраст мужчин в группе «Р+» был на 8 лет моложе ($53,8 \pm 13,9$), чем у женщин с рестенозом ($61,2 \pm 7,1$) ($p=0,012$). В одном из ранее проведенных исследований также было показано, что женщины, перенесшие ЧКВ, были старше мужчин, и у них чаще встречалась стенокардия напряжения III–IV функционального класса и АГ [2].

Таблица 2

Сравнительная характеристика факторов риска у женщин в группах «Р+» и «Р-»

Фактор риска	женщины (n=42)		p
	«Р+» (n=18)	«Р-» (n=24)	
Возраст, лет (M±SD)	61,2±7,1	54,0±6,7	0,008
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	35,04±3,60	32,59±2,30	0,055
ОТ, см (M±SD)	93,41±3,96	88,37±4,03	0,001
тЭЖТ, мм (НКВ;ВКВ)	8,5(6;10)	4,3 (3;6)	0,001
САД, мм.рт.ст. (НКВ;ВКВ)	145(135;150)	140(130;160)	0,576
ДАД,мм.рт.ст. (НКВ;ВКВ)	85(70;100)	80(70;100)	0,573
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,2±0,84	5,28±1,07	0,772
ХСЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,00±0,19	1,13±0,26	0,322
ХСЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,51±1,01	3,62±1,08	0,765
ТГ, ммоль/л (M±SD)	2,33±0,71	1,68±0,65	0,011
Глюкоза, моль/л (M±SD)	5,44±0,95	5,38±0,84	0,737
ФНО α, пг/мл (НКВ;ВКВ)	5,7 (4,24;8,55)	4,54(3,24;7,6)	0,091
ИЛ -6, мг/мл (НКВ;ВКВ)	8,0(5,21;8,77)	4,54(3,24;7,60)	0,075
Лептин,нг/мл (НКВ;ВКВ)	24,3(14,9;34,0)	13,6(11,8;18,4)	0,009
Адипонектин, мкг/мл (НКВ;ВКВ)	5,5(3,81;7,6)	11,2(6,9;21,7)	<0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ - окружность талии; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Сравнительный анализ показателей ожирения продемонстрировал, что средние значения ИМТ у мужчин и у женщин не различались. Показатели ОТ в группе «Р+» у мужчин составили 97(95;100) см и были достоверно больше, чем у мужчин в группе «Р-», где он был 95,31(93;98,5), ($p=0,037$). Женщины в группе «Р+» имели более выраженное абдоминальное ожирение с ОТ 93,41±3,96, чем женщины с отсутствием ангиографической картины рестеноза с ОТ 88,37±4,03 ($p=0,001$).

При анализе показателя эпикардиального ожирения было выявлено, что как у мужчин, так и у женщин показатель тЭЖТ был в 2 раза выше в группах с рестенозом. Гендерных различий показателя тЭЖТ как фактора риска рестеноза выявлено не было, т.к.

у мужчин средние показатели тЭЖТ в группе «Р+» составили 8(5;10) мм и были сопоставимы с показателями у женщин в группе «Р+» – 8,5(6;10). Кроме того, было обнаружено, что у мужчин в группе «Р+» были более высокие значения ИЛ-6. У женщин средние значения провоспалительных маркеров не отличались. При анализе нейрогуморальных факторов риска было выявлено, что у женщин так же как у мужчин в группе «Р+» были достоверно более высокие показатели лептина и более низкие показатели адипонектина.

Далее нами для оценки взаимосвязи изучаемых факторов риска с развитием рестеноза был проведен однофакторный бинарный регрессионный анализ, а также анализ гендерных различий предикторов (таблицы 3 и 4).

Таблица 3

Данные однофакторного бинарного логистического анализа предикторов наличия рестеноза у мужчин

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	χ^2	<i>p</i>
ИЛ 6	23,8 (17,1–34,9)	28,52	0,001
Адипонектин	4,33 (1,46–8,37)	7,07	0,008
тЭЖТ	4,21 (2,49–8,43)	5,52	0,041
Лептин	3,61 (2,0–7,7)	4,98	0,047
ОТ	2,31 (1,0-7,7)	1,98	0,059

Было выявлено, что у мужчин наиболее значимую взаимосвязь с рестенозом показал провоспалительный маркер ИЛ-6. Так, в ранее проведенном исследовании у 36 пациентов с ОИМ и стентированием КА также было доказано, что повышение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с риском рестеноза при проведении контрольной КАГ через 12 месяцев после вмешательства [10].

Таблица 4

Данные однофакторного бинарного логистического анализа предикторов наличия рестеноза у женщин

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	χ^2	<i>p</i>
Возраст	78,0 (40,1–133,1)	22,97	0,001
Адипонектин	4,4 (1,2–8,8)	15,11	0,001
Триглицериды	8,9 (1,7–17,7)	8,94	0,003
тЭЖТ	4,11 (2,7–11,3)	7,81	0,005
Лептин	13,0 (7,1–20,2)	5,32	0,021
ИМТ	3,87 (2,1-7,8)	4,13	0,051
ОТ	2,64 (0,95-7,55)	3,74	0,058

Наиболее значимое влияние на развитие рестеноза у женщин в отличие от мужчин оказывал возраст. Доказано, что эстрогены обладают ангиопротективным эффектом. Кроме того, в одном из исследований показано, что 17β -эстрадиол ингибировал пролиферацию и миграцию ГМК сосудов, одного из основных механизмов формирования неоинтимы при рестенозах [3].

Как у мужчин, так и у женщин информативным предиктором рестеноза был показатель эпикардального ожирения – тЭЖТ.

Кроме того, у мужчин и у женщин предикторами рестеноза были такие нейрогуморальные факторы, как лептин и адипонектин. Полученные данные ещё раз доказывают важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением именно нейрогуморальной активности висцерального жира, участвующих в том числе и в патогенезе рестеноза [1,6,9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точность стратификации риска развития рестенозов после ЧКВ у больных ИБС нередко зависит от степени изученности предоперационной клинической ситуации у больного. Пол, возраст, степень выраженности метаболических нарушений, а также наличие ассоциированных состояний, в том числе ожирения, метаболического синдрома и многих других может значимо увеличивать этот риск. Как у мужчин, так и у женщин с общим ожирением значимое влияние на развитие рестеноза оказывали степень эпикардального ожирения, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия. Основными факторами дополнительного риска рестеноза у женщин был возраст, а у мужчин – провоспалительная активность плазмы. На наш взгляд, врач должен информировать пациента о риске осложнений. Отсутствие готовности и мотивированности пациентов с высоким риском развития рестенозов на обязательную коррекцию факторов риска, регулярный прием двойной антиагрегантной терапии, адекватной дозы статинов и других препаратов может поставить вопрос о целесообразности вмешательства. Полученные нами данные позволяют рекомендовать ввести в протоколы дооперационного обследования больных изученные нами критерии дополнительного риска рестенозов как у женщин, так и мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bienertová-Vasků J. A., Hlinomaz O., Vasků A. Are common leptin promoter polymorphisms associated with restenosis after coronary stenting? // Heart Vessels 2007. Vol. 22, № 5. P.310-315.
2. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era // Eur Heart J. 2003. Vol. 24 (Abstract Supp.). P. 478.
3. Dai-Do D., Espinosa E., Liu G., et al. 17 beta-estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: similar effects in cells from postmenopausal females and in males // Cardiovasc Res. 1996. Vol.32, № 5. P. 980-985
4. Eiras S., Teijeira-Fernández E., Shamagian L.G., et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue // Cytokine. 2008. Vol. 43, № 2. P.174-80.
5. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications // JASE. 2009. Vol. 22, № 12. P.1311-1319
6. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. // J Biol Chem. 2002. Vol.277, № 29. P.25863-25866.
7. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators // Circulation. 2003. Vol. 108, № 20. P. 2460–2466.
8. Philippides G., Jacobs A., Kelsey S. Changing profiles and late outcome of women undergoing PTCA: a report from the NHLBI PTCA registry.// Circulation J Am Col Cardiol. 1992. Vol. 138, № 3. P. 184-189.
9. Piatti P., Di Mario C., Monti L.D. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. // Circulation. 2003. Vol. 108, № 17. P.2074-2081.
10. Szkodzinski J., Blazelonis A., Wilczek K., et al. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. // Int J Immunopathol Pharmacol. 2009. Vol. 22, № 2. P. 493-500.

Рецензенты:

Попова Марина Алексеевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры».

Адрес: 628403, г. Сургут, ул. Университетская, д. 3.

Тел./факс: +73462 5555 20

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, проректор по НЗ, зав. кафедрой
поликлинической терапии, семейной медицины с курсом последипломного образования
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Тел: +7391 220 13 95, факс: +7391 228 08 69