

Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением

Веселовская Н. Г.^{1,2}, Чумакова Г. А.^{1,3}, Елыкомов В. А.^{2,3}, Гриценко О. В.³,
Дашкова А. А.^{1,3}, Трубина Е. В.², Киселева Е. В.²

¹ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия;

²Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул, Россия; ³Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Цель. Изучить роль эпикардиального ожирения (Ож) и других метаболических факторов в риске развития рестеноза коронарных артерий (КА) после стентирования.

Материал и методы. В исследование были включены 68 мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС): стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), в возрасте 38–70 лет (средний возраст 54,4±9,1). Все пациенты имели Ож I–III степени, индекс массы тела (ИМТ) 33,71±3,02 кг/м². Ангиопластика со стентированием одной или двух КА всем больным выполнялась в плановом порядке по показаниям. Проводилась оценка основных и дополнительных метаболических факторов риска (лептин, резистин), провоспалительных маркеров — интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Эпикардиальное Ож оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) — в В-режиме проводилось линейное измерение толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) за правым желудочком.

Результаты. В течение первого года после стентирования у 28% пациентов был выявлен рестеноз в зоне вмешательства. Максимальный вклад в развитие рестеноза по результатам дискриминантного анализа показали: ИЛ-6, адипонектин, тЭЖТ, лептин. Значения тЭЖТ у пациентов с рестенозом составили 8 (5;10) мм,

и были почти в 2 раза выше, чем у мужчин без рестеноза 4,3 (3;6) мм ($p<0,001$). У пациентов с тЭЖТ>3 мм рестеноз КА определялся у 38%, при показателях тЭЖТ>5 мм рестеноз определяли у 52% пациентов, при тЭЖТ >7 мм — у 66%. Результаты многофакторного анализа выявили, что сочетание эпикардиального Ож с исходным повышением ИЛ-6 и лептина оказывало значимое влияние на развитие рестеноза (ОШ 18,9; 95%ДИ 8–145; $p<0,001$).

Заключение. Повышенные показатели тЭЖТ по данным ЭхоКГ связаны с риском развития рестеноза. Сочетание эпикардиального Ож с исходным повышением провоспалительных маркеров и показателей нейрогуморальной активности висцерального жира оказывает значимое влияние на развитие осложнений после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: эпикардиальное ожирение, адипокины, интерлейкин-6, коронарное стентирование, сердечно-сосудистые осложнения.

Поступила 03/02–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 4–9

Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients

Veselovskaya N. G.^{1,2}, Chumakova G. A.^{1,3}, Elykomov V. A.^{2,3}, Gritsenko O. V.³, Dashkova A. A.^{1,3}, Trubina E. V.², Kiseleva E. V.²

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia; ²Altay Region Cardiology Dispanser. Barnaul, Russia; ³Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Aim. To assess the role of epicardial obesity (O) and other metabolic factors in the development of coronary artery (CA) restenosis after CA stenting.

Material and methods. The study included 68 men with coronary heart disease (CHD), Functional Class II–III effort angina, aged 38–70 years (mean age 54,4±9,1 years). All participants had Stage I–III O, with the mean body mass index (BMI) of 33,71±3,02 kg/m². All patients underwent planned angioplasty and stenting of one or two CA. The levels of major and additional metabolic risk factors (leptin, resistin) and pro-inflammatory markers (interleukin (IL) 6, tumour necrosis factor (TNF) α) were measured. Epicardial obesity was assessed using transthoracic echocardiography (EchoCG) in B-mode, with the linear measurement of epicardial adipose tissue (EAT) behind the right ventriculium.

Results. During the first year after CA stenting, 28% of the patients developed in-stent restenosis. The most important determinants of the restenosis risk were IL-6, adiponectin, EAT thickness, and leptin. In patients with restenosis, the mean EAT thickness value (8 (5–10) mm)

was almost twice as large as in restenosis-free patients (4,3 (3–6) mm; $p<0,001$). In participants with EAT thickness >3 mm, 38% had CA restenosis; for patients with EAT thickness of >5 mm and >7 mm, the respective figures were 52% and 66%. The multivariate analysis results suggested that the combination of epicardial O and baseline elevation of IL-6 and leptin significantly increases the risk of restenosis (odds ratio 18,9; 95% confidence interval 8–145; $p<0,001$).

Conclusion. Increased EAT thickness at EchoCG was linked to the risk of restenosis. The combination of epicardial O and baseline elevation of pro-inflammatory markers and markers of neurohumoral activation of visceral fat tissue has a significant impact on the risk of myocardial revascularisation complications.

Key words: epicardial obesity, adipokines, coronary artery stenting, cardiovascular complications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 4–9

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8–903–910–80–40,

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

[Веселовская Н. Г. — ¹к.м.н., с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ²врач, Чумакова Г. А. — ¹в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ³д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Елыкомов В. А. — ^{2,3}д.м.н., профессор, главный врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, Гриценко О. В. — ³аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Дашкова А. А. — ^{1,3}н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Трубина Е. В. — ²к.м.н., врач функциональной диагностики, Киселева Е. В. — ²к.м.н., зав. отделением восстановительного лечения].

На протяжении последних лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в развитых странах мира. Известно, что транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБКА) со стентированием коронарных артерий (КА) является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Но до настоящего времени остается актуальной проблема рестеноза КА после стентирования [1].

Ожирение (Ож) является важным фактором риска (ФР) ССЗ. В то же время в ряде исследований было выявлено, что увеличенная масса тела (МТ) не всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и ухудшением прогноза [2, 3]. Сохранение тенденции к увеличению количества пациентов с повышенным весом, создает актуальность изучения особенностей течения ИБС у данной категории пациентов, а также исследование патогенетических механизмов, связывающих Ож и сердечно-сосудистые осложнения (ССО), в т.ч. после реваскуляризации миокарда.

При прогрессировании Ож гипертрофия и гиперплазия адипоцитов происходит не только в подкожно-жировой клетчатке и абдоминальной области, но и в эктопических локальных жировых депо, в т.ч. и эпикардальном [4]. Доказано, что в эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), вырабатывается множество биологически активных веществ, участвующих в процессах воспаления и атерогенеза [5]. В ряде исследований показана взаимосвязь эпикардального Ож с коронарным атеросклерозом [6, 7].

В риске развития рестеноза, известна роль воспаления, индуцирующего пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, продуцирующих экстрацеллюлярный матрикс, формирующий вместе с клетками неointимы [8]. Возможно, одним из патогенетических механизмов, ведущих к ССО является паракринная активность ЭЖТ, расположенной не только на поверхности миокарда, но и вокруг КА. Было выявлено, что у пациентов с ИБС увеличена экспрессия фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ-1), лептина, висфатина и снижена экспрессия адипонектина адипоцитами ЭЖТ в сравнении с пациентами без ИБС [9, 10].

Цель исследования — изучить роль эпикардального Ож и других метаболических факторов в риске развития рестеноза КА после стентирования.

Материал и методы

В исследование были включены 68 мужчин с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), в возрасте 38–70 лет (средний возраст $54,4 \pm 9,1$ лет). Все пациенты имели Ож I–III степени (ст), индекс МТ (ИМТ) $33,71 \pm 3,02$ кг/м². ТБКА со стентированием одной или двух КА всем больным выполнялась в плановом

порядке, после предварительной диагностической коронароангиографии (КАГ). Показанием к эндоваскулярному лечению было наличие приступов стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб, а также присутствие хотя бы одного стеноза $>70\%$ в технически доступном сегменте КА. Использовались стенты без лекарственного покрытия «Sinus stent» (Россия). Ангиографический результат во всех случаях был оценен как положительный без резидуального стеноза. Из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типов, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ) <3 мес. назад, и пациенты, имеющие тяжелую сопутствующую патологию.

До проведения ТБКА со стентированием всем пациентам выполняли лабораторные исследования, с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Human» (Германия), включающее исследование сыворотки крови натошак с измерением общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) энзиматическим методом с использованием тестовых наборов. Определяли также ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в супернатантной плазме. Проводили расчет ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) по формуле Фривальда. Содержание глюкозы в капиллярной крови определялось глюкозооксидазным методом. Уровень лептина и адипонектина сыворотки крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Концентрация ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке определяли иммуноферментным методом с помощью наборов «BioSource» (Бельгия).

Оценку ст артериальной гипертензии (АГ) проводили с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и определением среднесуточных цифр систолического и диастолического АД (САД, ДАД).

Проводились антропометрические измерения с оценкой общего Ож по ИМТ и абдоминального Ож (АО) по величине окружности талии (ОТ).

Эпикардальное Ож оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировались три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка (ЛЖ). Эпикардальный жир визуализировали как Эхо-свободное пространство между передней стенкой миокарда правого желудочка (ПЖ) и висцеральным листком перикарда, толщина ЭЖТ (тЭЖТ) измерялась перпендикулярно свободной стенки ПЖ в конце систолы в мм [11].

При статистической обработке результатов использовалась программа STATISTICA 6.1., MedCalc 5.4. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением — медиана (Мед) и верхняя и нижняя квартили (ВКв; НКв). Гипотезу о нормальном распределении проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Достоверность отличий между двумя группами (гр) проверялась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Оценка вклада изучаемых факторов ССР в развитие рестеноза была проведена с помощью пошагового дискриминантного анализа с включениями. Для суждения о влиянии различных предикторов на развитие рестеноза использовали метод многофакторной бинарной логистической регрессии. Уровнем статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Таблица 1

Сравнительная характеристика гр с рестенозом и без рестеноза

Показатель	Пациенты с ИБС (n=68)		p
	«Р+» (n=19)	«Р-» (n=49)	
Возраст, лет (M±SD)	53,8±13,9	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
ХС ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,06±0,29	1,08±0,28	0,878
ХС ЛНП, 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

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование (n=68), наблюдались после выписки в кабинете восстановительного лечения поликлинического отделения Алтайского краевого кардиологического диспансера в течение 1 года. За этот период времени 26 больным в связи с возобновлением болевого синдрома в грудной клетке и/или появлением признаков ишемии миокарда на ЭКГ при нагрузочных тестах, была выполнена повторная КАГ. У 19 (28%) пациентов был выявлен рестеноз, который определялся как значимое сужение просвета сосуда >50% в месте вмешательства. Пациенты без клинических проявлений стенокардии напряжения, имевшие отрицательные результаты нагрузочных тестов, за период наблюдения были отнесены в гр без рестеноза. Были выделены 2 гр. пациентов: I гр.

с наличием рестеноза — «Р+» (n=19) и II гр. с отсутствием рестеноза «Р-» (n=49). Лекарственная терапия до вмешательства, во время ТБКА и после была сопоставима в обеих гр.

Был выполнен анализ изучаемых ФР в гр «Р+» и «Р-» (таблица 1).

Обнаружено, что у пациентов в гр. «Р+» были более высокие значения ИЛ-6. В ранее проведенных исследованиях у мужчин показатель провоспалительной активности плазмы ИЛ-6 был связан с риском ССЗ и их осложнений [12, 13].

Известно, что адипокины, продуцируемые висцеральным жиром участвуют в процессах воспаления, тромбообразования и эндотелиальной дисфункции (ЭД), индуцируя развитие и прогрессирование атеросклероза. В настоящем исследовании в гр «Р+» наблюдались более высокие показатели лептина и более низкие показатели адипонектина.

Было выявлено, что пациенты в гр «Р+» и в гр «Р-» не отличались по возрасту. Не было получено также достоверных различий средних цифр САД и ДАД, а также показателей липидного спектра крови, что, возможно, объясняется приемом >85% пациентов антигипертензивной терапии и гиполипидемических препаратов.

При анализе средних величин антропометрических показателей, используемых в настоящее время для оценки Ож в клинической практике было выявлено, что средние значения ИМТ в гр. не различались. Показатели ОТ в гр. «Р+» были несколько выше, чем у пациентов в гр. «Р-», но эти отличия были незначительные (p=0,037).

Известно, что эпикардальный Ож отражает степень накопления висцерального жира в организме [14]. Выявлено, что средние значения тЭЖТ в гр. «Р+» составили 8 (5;10) мм, и были

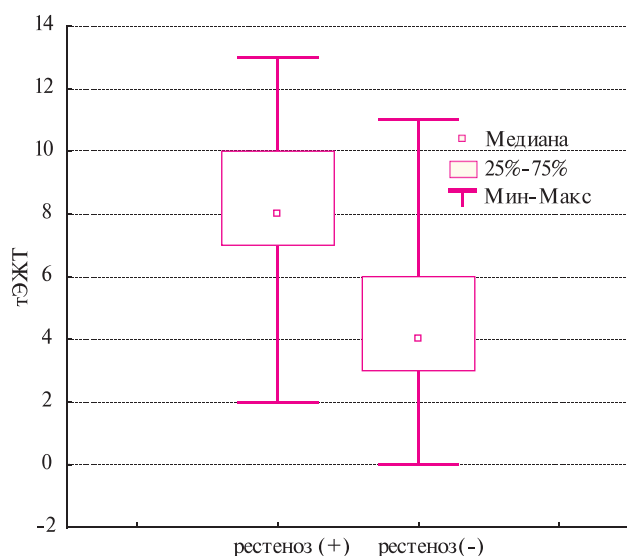


Рис. 1 Средние значения тЭЖТ в гр «Р+» и «Р-».

Таблица 2

Предикторы, включенные в дискриминантную функцию						
N=68	Итоги анализа дискриминантной функции Шаг 6, Переменные в модели: 6; Группир.: Рестеноз (+) Лямбда Уилкса: 0,49222 прил. F(6,60)=10,316 p<0,0000					
	Wilks Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,60)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr)
ИЛ-6	0,614	0,838	6,44	0,000	0,644	0,336
адипонектин	0,519	0,949	3,25	0,077	0,740	0,260
тЭЖТ	0,514	0,958	2,64	0,109	0,972	0,028
лептин	0,524	0,939	3,91	0,052	0,883	0,117
ТГ	0,520	0,946	3,41	0,070	0,828	0,172
глюкоза	0,502	0,981	1,15	0,288	0,939	0,061

Примечание: значение Partial Lambda (частной лямбды Уилкса) характеризует самостоятельный вклад каждой переменной в дискриминацию — чем меньше данное значение, тем выше вклад в дискриминацию.

в ~2 раза выше, чем у мужчин в гр. «Р-» 4,3 (3;6) мм (рисунок 1).

Полученные данные показывают, что, возможно, у пациентов с увеличенным ИМТ важное значение в развитие ССО, в т.ч. и после реваскуляризации миокарда играют адипокины и цитокины, продуцируемые адипоцитами ЭЖТ, расположенной в непосредственной близости от КА.

Далее был оценен вклад всех изучаемых факторов ССР в развитие рестеноза с помощью дискриминантного анализа. В результате анализа были определены значимые переменные, оказывающие максимальный вклад в дискриминацию, их коэффициенты представлены в таблице 2.

Таким образом, было определено, что наибольший вклад в развитие рестеноза внес показатель провоспалительной активности плазмы ИЛ-6. В ранее проведенном исследовании у 36 пациентов с ОИМ и стентированием КА также было доказано, что повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с риском рестеноза при проведении контрольной КАГ через 12 мес. после вмешательства [15]. В другом исследовании повышение уровня ИЛ-6 непосредственно в плазме стентированной КА у 40 пациентов сопровождалось повышенным риском рестеноза в течение года [16].

Также влияние на рестеноз в представленном исследовании у пациентов с Ож оказывали показатели нейрогуморальной активности висцерального жира: лептин и адипонектин. Известно, что лептин в повышенных концентрациях стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки [17, 18]. Было выявлено, что лептин блокирует действие NO-синтазы, индуцирует ЭД и способствует развитию атеросклероза [19]. Доказано, что при прогрессировании Ож снижается концентрация адипонектина, обладающего антиатерогенным и противовоспалительным действием. Адипонектин ингибирует экспрессию молекул адгезии и препятствует миграции моноцитов на поверхность

эндотелия [20]. Кроме того, адипонектин замедляет пролиферацию ГМК неоинтимы, основного патогенетического механизма формирования рестеноза [21]. Ранее, в одном из исследований была доказана связь гиперлептинемии с риском рестеноза после стентирования КА [22]. В другом исследовании было показано, что полиморфизм генов лептина (LEP 2548G/A и LEP 188C/A) является генетическим предиктором рестеноза КА [23].

Несмотря на то, что доказано влияние ЭЖТ на состояние миокарда и КА через провоспалительные и протромботические цитокины, такие, как ФНО- α , monocyte chemoattractant protein (MCP-1), ИЛ-1, ИЛ-6, резистин, оментин, лептин, висфатин, ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1) и ангиотензиноген [24], остается малоизученным клиническое значение эпикардального Ож.

В настоящем исследовании показатель тЭЖТ наряду с провоспалительным маркером и адипокинами оказался информативной переменной при проведении дискриминации, что доказывает значимое влияние эпикардального Ож на развитие рестеноза.

Известно, что эпикардальное Ож связано с риском развития коронарного атеросклероза. В исследовании, проведенном в Корее (n=557), было выявлено, что увеличение тЭЖТ >3 мм являлось независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА >50% [25]. В другом исследовании показатель тЭЖТ >7,6 мм ассоциировался с более тяжелым поражением коронарного русла, оцениваемого по шкале Gensini GG [6]. Была обнаружена связь тЭЖТ с тяжестью поражения коронарного русла; у пациентов с множественными стенозами КА средние показатели тЭЖТ составили 7,4 $\pm$ 1,2 мм, а у пациентов с однососудистым поражением 5,7 $\pm$ 1,7 мм [7]. По результатам ROC-анализа в этом же исследовании было выявлено, что показатель тЭЖТ $\geq$ 5,2 мм был предиктором наличия ИБС при чувствительности 85%, специфичности 81% [7].

Таблица переклассификации

Группа	Классификационная матрица (ОШ 18,9 Общий проц.верн. 83,6%)		
	Рестеноз (+)	Рестеноз (-)	Процент переклассификации
Рестеноз (+)	12	7	63,2000
Рестеноз (-)	4	45	91,7000

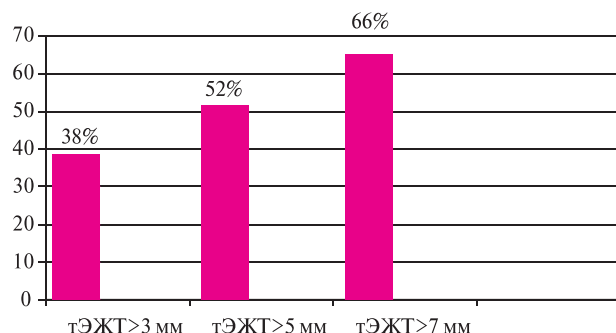


Рис. 2 Количество пациентов с рестенозом в гр. с разной тЭЖТ.

Проведен анализ количества рестенозов у пациентов с разной величиной тЭЖТ, используя ранее полученные пороговые значения по литературным данным. Было получено, что у пациентов с тЭЖТ > 3 мм (n=42) рестеноз КА определялся у 38%, при показателях тЭЖТ > 5 мм (n=27) рестеноз определялся у 52% пациентов, при тЭЖТ > 7 мм (n=15) — у 66%. На рисунке 2 видна четкая тенденция к увеличению процента рестенозов в гр. с более высокими значениями тЭЖТ, что по данным исследования позволяет отнести эпикардальное Ож к одному из ФР рестеноза КА. К настоящему времени другие литературные данные о связи эпикардального Ож с ССО после стентирования КА отсутствуют.

Для оценки влияния тЭЖТ в совокупности с другими ФР на развитие рестеноза была проведена многофакторная бинарная логистическая регрессия. Помимо тЭЖТ в анализ попеременно включались изучаемые ФР, для выявления наиболее значимой их комбинации. В результате статистической обработки были получены параметры линейных уравнений регрессии: $y = a + b$, где y — значение функции логистической регрессии; a — свободный член уравнения; b — весовой коэффициент регрессии, отражающий вклад фактора в результат классификации пациентов.

Результаты многофакторного анализа показали, что наиболее значимой оказалась комбинация

следующих трех факторов: тЭЖТ, ИЛ-6 и лептин ($\chi^2 = 29,3$ $p < 0,001$). Уравнение в данном случае имело следующий окончательный вид:

$$y = 4,791 - 0,713 \text{ тЭЖТ} - 0,030 \text{ ИЛ-6} + 0,046 \text{ Лептин}$$

Величина общего процента верных классификаций — 83,6, подтверждает высокую прогностическую способность данной регрессионной модели. Анализ адекватности полученной регрессии показал (таблица 3), что полученная модель более пригодна для предсказания отсутствия рестеноза (точность 91,7), однако доля верных прогнозов рестеноза также является удовлетворительной — 63,2% случаев.

Таким образом, сочетание эпикардального Ож с исходным повышением провоспалительного маркера ИЛ-6 и лептина оказывало значимое влияние на развитие рестеноза (ОШ 18,9; 95%ДИ 8–145; $p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, у пациентов с Ож важное значение имеет степень нейрогуморальной активности адипоцитов эпикардального жирового депо, расположенных в т.ч. непосредственно на адвентиции КА и оказывающих паракринное воздействие на эндотелий сосудов. Повышенные показатели тЭЖТ по данным ЭхоКГ связаны с риском развития рестеноза после планового стентирования КА у пациентов с ИБС. Сочетание эпикардального Ож с исходным повышением провоспалительных маркеров и показателей нейрогуморальной активности висцерального жира оказывает значимое влияние на развитие осложнений после реваскуляризации миокарда в течение первого года после вмешательства.

Необходимо дальнейшее изучение роли эпикардального Ож в развитии коронарного атеросклероза, а также способов коррекции его нейрогуморальной активности с целью прогнозирования и профилактики ССО, в т.ч. и перед реваскуляризацией миокарда.

Литература

1. Dogdu O, Yarlioglues M, Kaya MG, et al. Long term clinical outcomes of brachytherapy, bare-metal stenting, and drug-eluting stenting for de novo and in-stent restenosis lesions: Five year follow-up. *Cardiol J* 2011; 18 (6): 654–6.
2. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, et al. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005; 26 (1): 58–64.
3. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; 91 (7): 891–4.
4. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (4): 58–65.
5. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40 (7): 442–5.
6. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71 (4): 536–9.
7. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19 (3): 211–7.
8. Curcio A, Torella D, Indolf C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting. *Circulation J* 2011; 75: 1287–97.
9. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (2): 268–74.
10. Eiras S, Teixeira-Fernández E, Shamagian LG, et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 expression and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine* 2008; 43 (2): 174–80.
11. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE* 2009; 22: 1311–9.
12. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5 (4): 78–85.
13. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. *Atherosclerosis* 2010; 209 (2): 551–7.
14. Singh N, Singh H, Khanijoun HK. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue — A Marker of Visceral Adiposity. *McGill J Med* 2007; 10 (1): 26–30.
15. Szkodziniski 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; 22 (2): 493–500.
16. Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N, et al. Close association of regional interleukin-6 levels in the infarct-related culprit coronary artery with restenosis in acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70 (4): 426–9.
17. Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 215–23.
18. Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008; 196: 68–75.
19. Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 58–65.
20. Schulze MB, Shai I, Rimm EB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 534–9.
21. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863–6.
22. Piatti P, Di Mario C, Monti LD. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074–81.
23. Bienertová-Vasků JA, Hlinomaz O, Vasků A. Are common leptin promoter polymorphisms associated with restenosis after coronary stenting? *Heart Vessels* 2007; 22 (5): 310–5.
24. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–6.
25. Ahn SG, Lim HS, Joe DY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: 7–13.