

## Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза

Кошельская О.А.<sup>1</sup>, Суслова Т.Е.<sup>1</sup>, Кологривова И.В.<sup>1</sup>, Марголис Н.Ю.<sup>2</sup>, Журавлева О.А.<sup>1</sup>, Харитоновна О.А.<sup>1</sup>, Кравченко Е.С.<sup>1</sup>, Винницкая И.В.<sup>1</sup>, Карпов Р.С.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить характер взаимосвязей толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), биомаркеров воспаления и метаболической дисфункции у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) и различной выраженностью коронарного атеросклероза.

**Материал и методы.** Исследование составили 89 пациентов (47 мужчин и 42 женщины) с документированной стабильной ИБС в возрасте 62,2±6,5 лет, у которых оценивали наличие и выраженность коронарного атеросклероза по данным ангиографии с расчетом индекса Gensini Score (GS). Проводили ультразвуковую оценку тЭЖТ. Определяли содержание глюкозы, липидных фракций, апобелков, С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP), провоспалительных цитокинов и адипокинов.

**Результаты.** В общей выборке пациентов медиана индекса GS составила 13,5 (3,5; 43) баллов, медиана тЭЖТ — 4,93 (3,95; 6,0) мм, медиана hsCRP — 2,1 (1,02; 3,65) мг/л. Корреляционные взаимосвязи индекса GS с индексом массы тела, окружностью талии, тЭЖТ, hsCRP, показателями липидного и углеводного обмена в общей группе пациентов отсутствовали. В ходе линейного регрессионного анализа установлен независимый вклад hsCRP >2,1 мг/л в формирование первых двух тертилей выборки значений GS (при 0 ≤ GS ≤ 28 оценка коэффициента парной линейной регрессии hsCRP на GS β=0,55 при уровне значимости p=0,0221), тогда как у пациентов со значениями индекса GS из третьей тертилии (GS >28 баллов) рост этого показателя имел независимую ассоциацию с возрастанием тЭЖТ (оценка коэффициента парной линейной регрессии тЭЖТ на GS β=0,56 при уровне значимости p=0,0015). Диапазон изменений hsCRP не влиял на значение оценки коэффициента β в моделях парной линейной регрессии у пациентов с GS >28 баллов (n=29) и в подгруппе пациентов с GS >28 и hsCRP >2,1 мг/л (n=18).

**Заключение.** Установлено отсутствие независимой ассоциации между тЭЖТ и незначительными или умеренной выраженности атеросклеротическими поражениями коронарных артерий (при значениях индекса GS ≤ 28 баллов) у пациентов с документированной ИБС, тогда как независимым маркером возрастания индекса GS является содержание hsCRP, превышающее 2,1 мг/л. Независимый вклад в формирование выраженного КА (при значениях индекса GS >28 баллов) в равной степени вносят и утолщение ЭЖТ, и умеренно повышенный уровень hsCRP.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):20–26  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-20-26

**Ключевые слова:** толщина эпикардиальной жировой ткани, биомаркеры воспаления, коронарный атеросклероз, индекс Gensini Score.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Кошельская О.А.\* — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Суслова Т.Е. — к.м.н., в.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Кологривова И.В. — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Марголис Н.Ю. — к.т.н., доцент кафедры теории вероятностей и математической статистики, ORCID: 0000-0001-8890-9814, Журавлева О.А. — к.м.н., н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0003-0106-6813, Харитоновна О.А. — лаборант исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-2818-5882, Кравченко Е.С. — м.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1235-9956, Винницкая И.В. — врач-кардиолог, консультативно-диагностическое отделение, ORCID: 0000-0002-6489-0650, Карпов Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
koshel@live.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарный атеросклероз, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, GS — индекс Gensini Score, HbA<sub>1c</sub> — гликозилированный гемоглобин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6, UCP-1 — термогенин-1.

Рукопись получена 20.02.2019  
Рецензия получена 18.03.2019  
Принята к публикации 25.03.2019



## Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis

Koshelskaya O. A.<sup>1</sup>, Suslova T. E.<sup>1</sup>, Kologrivova I. V.<sup>1</sup>, Margolis N. Yu.<sup>2</sup>, Zhuravleva O. A.<sup>1</sup>, Kharitonova O. A.<sup>1</sup>, Kravchenko E. S.<sup>1</sup>, Vinnitskaya I. V.<sup>1</sup>, Karpov R. S.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the relationship between the epicardial fat thickness (EFT), biomarkers of inflammation and metabolic dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD) and various severity of coronary atherosclerosis.

**Material and methods.** The study consisted of 89 patients (47 men and 42 women) with stable CAD at the age of 62,2±6,5 years, who assessed the presence and severity of coronary atherosclerosis according to angiography with the calculation of the Gensini Score (GS). We conducted an ultrasonic evaluation of the EFT. We determined the content of glucose, lipid fractions, apoproteins, pro-inflammatory cytokines and adipokines, C-reactive protein by a highly sensitive method (hsCRP).

**Results.** In the total sample of patients, the median GS index was 13,5 (3,5; 43) points, the median EFT was 4,93 (3,95; 6,0) mm, the median hsCRP was 2,1 (1,02; 3,65) mg/l.

There were no correlation relationships between the GS index and the body mass index, waist circumference, EFT, hsCRP, lipid and carbohydrate metabolism in the general group of patients. In the course of linear regression analysis, an independent contribution of hsCRP >2,1 mg/l to the formation of the first two tertiles of a sample of GS values was established (0 ≤ GS ≤ 28, paired linear regression hsCRP at GS β=0,55, p=0,0221), whereas in patients with GS values from the third tertile (GS >28 points), the growth of this parameter had an independent association with an increase in the EFT (estimation of the coefficient of paired linear regression of the EFT on GS β=0,56, p=0,0015). The range of hsCRP changes did not affect the value of the β coefficient in paired linear regression models in patients with GS >28 points (n=29) and in the subgroup of patients with GS >28 and hsCRP >2,1 mg/l (n=18).

**Conclusion.** The absence of an independent association between EFT and minor or moderate severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries (for GS  $\leq 28$  points) in patients with CAD, while an independent marker of GS index increase is higher than 2,1 mg/l. An independent contribution to the formation of a severe coronary atherosclerosis (with a GS value of  $>28$  points) is equally made by thickening of EFT, and a moderately elevated level of hsCRP.

**Russian Journal of Cardiology.** 2019;24(4):20–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-20-26>

**Key words:** epicardial fat thickness, biomarkers of inflammation, coronary atherosclerosis, Gensini Score.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Koshelskaya O. A. ORCID: 0000-0002-6679-1269, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Margolis N. Yu. ORCID: 0000-0001-8890-9814, Zhuravleva O. A. ORCID: 0000-0003-0106-6813, Kharitonova O. A. ORCID: 0000-0002-2818-5882, Kravchenko E. S. ORCID: 0000-0002-1235-9956, Vinnitskaya I. V. ORCID: 0000-0002-6489-0650, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

**Received:** 20.02.2019 **Revision Received:** 18.03.2019 **Accepted:** 25.03.2019

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является метаболически активным эктопическим депо висцерального и периваскулярного жира, не отделенного фасцией от миокарда и коронарных артерий, и при патологических условиях способна активировать локальную и паракринную секрецию различных медиаторов атерогенеза [1]. Хотя во многих исследованиях показано, что эпикардальное ожирение может рассматриваться как визуальный суррогатный маркер коронарного атеросклероза и его выраженности [2–4], патофизиологические механизмы, опосредующие связь эпикардального ожирения с развитием атеросклероза, все еще нуждаются в уточнении, до сих пор не установлены независимый характер связи толщины ЭЖТ (тЭЖТ) с коронарным атеросклерозом и ее диагностическая ценность в качестве инструмента для стратификации индивидуального риска пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС). Исходя из воспалительной концепции атеросклероза, измерение уровня биомаркеров хронического субклинического воспаления широко используется для определения степени сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС. Тем не менее, имеющиеся данные об ассоциации повышенного содержания С-реактивного белка (hsCRP) с коронарной болезнью сердца весьма противоречивы: от признания их тесной взаимосвязи [5] до ее отрицания [6, 7]. Поскольку депо ЭЖТ имеет доказанную независимую ассоциацию с повышенным уровнем hsCRP [8], не исключено, что выраженность накопления ЭЖТ и ее дисфункции может также определять те или иные взаимодействия между содержанием hsCRP и коронарным атеросклерозом (КА). В современной литературе отсутствуют исчерпывающие сведения о характере взаимосвязей между тЭЖТ, активностью хронического субклинического воспаления и выраженностью коронарного атеросклероза; недостаточно изучены особенности ассоциации этих процессов на разных этапах атерогенеза. Цель настоящего исследования: изучить потенциальные взаимосвязи толщины ЭЖТ, биомаркеров воспаления и степени метаболической дисфункции с различной

выраженностью КА, оцененного с помощью шкалы Gensini Score у пациентов с документированной хронической ИБС.

### Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет с документированной стабильной ИБС, которым была выполнена диагностическая коронароангиография. Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов обследования.

Критериями исключения являлись перенесенное менее 6 мес назад острое осложнение атеросклероза, любое воспалительное заболевание; сахарный диабет с неудовлетворительным контролем гликемии и  $HbA_{1c} > 10\%$  или уровнем гликемии в течение суток  $> 11$  ммоль/л; хроническая болезнь почек выше С3б, фракция выброса левого желудочка  $< 40\%$ ; онкологические, гематологические и иммунные заболевания.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика включенных пациентов. Как видно, исследование составили 89 мужчин и женщин с документированной стабильной ИБС в возрасте  $62,2 \pm 6,5$  лет, около половины пациентов страдали сахарным диабетом типа 2 (СД2), такая же доля — курильщики. Метаболические нарушения, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [9], определялись у 72% больных. Гемодинамически значимые стенозы хотя бы одной из основных коронарных артерий установлены у 68,6% пациентов, у 23,6% пациентов имела место микрососудистая патология, в остальных случаях изменения коронарных артерий были нестенозирующими.

Всем пациентам проводили селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardio-scop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия), сотрудниками отделения

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=89)**

Показатель	
Пол (мужчины/женщины)	47/42
Возраст, лет	60,2±6,5
Доля пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%)	32 (36%)
Длительность ИБС, годы*	2 (1; 5)
Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, n (%)	37 (41,6%)
Длительность сахарного диабета, годы*	5,5 (2; 12)
Доля пациентов с артериальной гипертонией, n (%)	18 (20,2)
Длительность артериальной гипертонии, годы*	10 (5; 15)
Систолическое АД, мм рт.ст.	127,2±14,1
Диастолическое АД, мм рт.ст.	77,7±8,4
Доля пациентов-курильщиков, n (%)	37 (41,6%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1±4,3
Доля пациентов с избыточной массой тела, n (%)	42 (47,2%)
Доля пациентов с ожирением, n (%)	42 (47,2%)
Окружность талии, см	102,5±13,9
Окружность бедер, см	104,7±8,1
Окружность талии/окружность бедер	0,96±0,1
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,92±1,28
Терапия статинами, n (%)	63 (70,8%)
HbA <sub>1c</sub> (пациенты с сахарным диабетом), %	7,74±1,44
Антигипертензивная терапия, n (%)	
блокаторы РААС	68 (76,4%)
β-адреноблокаторы	64 (71,9%)
антагонисты кальция	26 (29,2%)
тиазидные диуретики	22 (24,7%)
β-адреноблокаторы и диуретики	17 (19,1%)

**Примечание:** \* — данные представлены как Me ((Q<sub>25%</sub>; Q<sub>75%</sub>)).

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

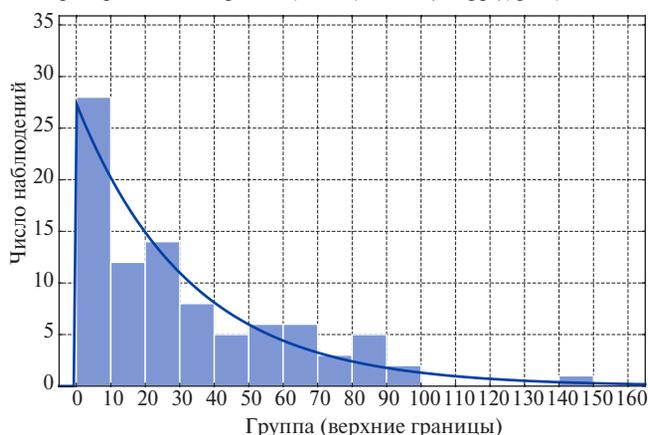
рентгенхирургических методов диагностики и лечения (руководитель — к.м.н. Баев А. Е.). Выраженность поражения коронарного русла оценивалась по величине индекса Gensini score.

Толщину эпикардиальной жировой ткани определяли сонографически из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы [10]. Измерения проводили в течение 3 сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из 3 последовательных величин.

Степень общего ожирения оценивали по уровню индекса массы тела (ИМТ), наличие абдоминального ожирения — с помощью измерения окружности талии (ОТ).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (Biometrica, Германия), инсулина (AccuBind, США), интерлейкина (IL)-6 (Вектор-БЕСТ, Россия), фактора некроза опухоли (TNF)-α (Affymetrix, eBioscience, США), рези-

Перемен.: GS, Распред.: Экспоненциальное  
Критерий Хи-квадрат = 4,40602, cc = 6 (скорр.), p=0,62191



**Рис. 1.** Гистограмма выборочных значений индекса GS.

стина (Mediagnost, Германия), лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Assaypro, США), аполипопротеина A1 (DiaSys, Германия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), (наборы ЗАО “Диакон-ДС”, Россия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом, процентное содержание HbA<sub>1c</sub> в крови определяли иммунотурбидиметрическим методом (DiaSys, Германия).

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля. Различия числовых характеристик в независимых группах пациентов выявлялись с помощью критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллеса. При исследовании связей количественного индекса Gensini Score (GS) с различными биомаркерами определялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (Rs). В случаях, когда удавалось выявить статистически значимую корреляционную связь индекса GS с изучаемыми биомаркерами, строились модели линейной регрессии. Оценка взаимосвязи между индексом GS и качественными признаками проводилась с использованием четырехпольных таблиц сопряженности признаков. Результаты статистического анализа принимались как статистически значимые при уровне значимости p<0,05.

### Результаты и обсуждение

Гистограмма распределения выборочных значений индекса GS приведена на рисунке 1. Как видно,

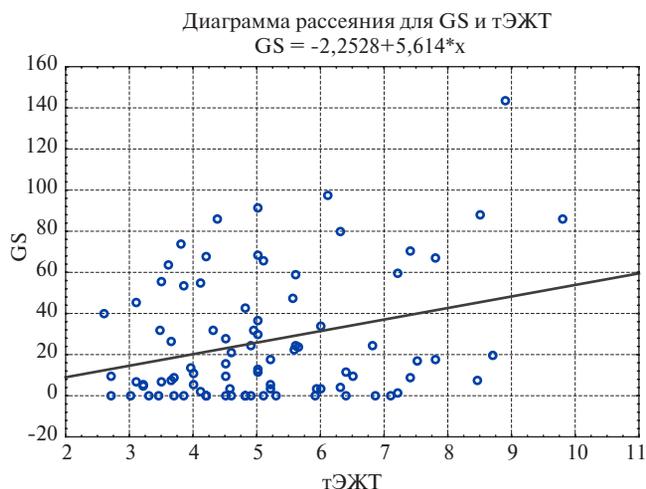


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для значений индекса GS и тЭЖТ.

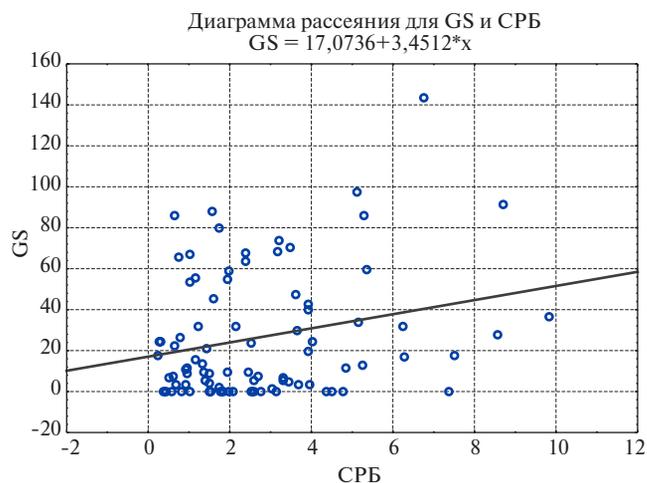


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для значений индекса GS и hsСРБ.

Таблица 2

## Корреляционные связи между изученными показателями у пациентов с ИБС

Показатели	Индекс GS	ИМТ	ОТ	тЭЖТ	ХС-ЛВП	ТГ	hsСРБ	IL-6	Лептин	Адипонектин
Индекс GS					-0,25			0,33		
ИМТ				0,47		0,25	0,29		0,60	
ОТ				0,36			0,25			-0,26
тЭЖТ		0,47	0,36						0,36	
ХС-ЛВП	-0,25					-0,28		-0,23		0,39
ТГ		0,25			-0,28		0,23			-0,23
hsСРБ		0,29	0,25			0,23		0,40	0,24	0,40
IL-6	0,33				-0,23		0,40			
Лептин		0,60		0,36			0,24			0,27
Адипонектин			-0,26		0,39	-0,23	0,40		0,27	

**Примечание:** все указанные корреляции значимы,  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, GS — индекс Gensini Score, hsСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6.

выборка значений индекса GS имеет большой размах: от 0 (у 21 пациента) до 144 баллов. На рисунках 2 и 3 представлены диаграммы рассеяния, характеризующие зависимость индекса GS от показателя тЭЖТ и содержания hsСРБ.

В общей группе пациентов медиана индекса GS составила 13,5 (3,5; 43) баллов, медиана тЭЖТ — 4,93 (3,95; 6,0) мм, медиана hsСРБ — 2,1 (1,02; 3,65) мг/л. Корреляционные взаимосвязи индекса GS во всем его диапазоне с возрастом, полом, ИМТ, ОТ, тЭЖТ, hsСРБ, ОХС, ХС-ЛВП, ТГ и показателями углеводного метаболизма в общей группе пациентов отсутствовали, но были установлены ассоциации индекса GS с содержанием IL-6 ( $R_s=0,33$ ) и ХС-ЛВП ( $R_s=-0,25$ ) (табл. 2). Наши данные согласуются с результатами, полученными Caselli C, et al. (2015), которые в ходе проведения многофакторного анализа показали, что определение концентраций IL-6 и ХС-ЛВП позволяет предсказать наличие, выраженность

и тяжесть КА, определенного методом компьютерной томографии [11]. Вместе с тем, значения тЭЖТ в нашей выборке не имели корреляционных связей не только с индексом GS, но и с биомаркерами воспаления, показателями липидного и углеводного метаболизма, и демонстрировали линейные ассоциации с ИМТ ( $R_s=0,47$ ), наличием абдоминального ожирения ( $R_s=0,42$ ), ОТ ( $R_s=0,36$ ) и лептином ( $R_s=0,36$ ). Следует отметить, что утолщение тЭЖТ  $\geq 5$  мм определялось у 21 пациента (24%) с общим и абдоминальным ожирением (10 мужчин и 11 женщин) без документированного КА или с незначительными изменениями коронарных артерий.

Поскольку выборочные значения индекса GS имели распределение с “тяжелым нулем” (zero-inflated), вся когорта пациентов была разделена на три подгруппы по тертилям для шкалы GS: 0-5 баллов ( $n=30$ ), 6-28 баллов ( $n=30$ ) и более 28 баллов ( $n=29$ ). Пациенты первых двух тертилей были объе-

Таблица 3

**Клинические характеристики, толщина эпикардиальной жировой ткани и лабораторные показатели у пациентов с ИБС в зависимости от наличия и выраженности коронарного атеросклероза, оцененного по индексу GS (Me (Q<sub>25%</sub>; Q<sub>75%</sub>))**

	Группа 1 (n=60) Индекс GS 0-28 баллов	Группа 2 (n=29) Индекс GS >28 баллов	p
Индекс GS, баллы	5,25 (0; 12,5)	60 (43; 74)	0,000
Муж/жен	29 (48,3%)/31 (51,7%)	18 (62,1%)/11 (37,9%)	
Возраст, годы	61,5 (56; 66,5)	60 (55; 65)	
Курение, n (%)	20 (33,3%)	17 (58,6%)	0,03
Пациенты с СД2, n (%)	18 (30)	10 (34,5)	
Липидснижающая терапия, n (%)	41 (68,3%)	22 (75,9%)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6 (27,7; 31,1)	30 (26,3; 33,3)	
ОТ, см	100 (94; 105)	102,5 (90; 108)	
тЭЖТ, мм	4,85 (3,90; 5,97)	5,0 (4,1; 6,1)	
hsCRP, мг/л	1,87 (0,94; 3,36)	3,14 (1,6; 5,12)	0,04
IL-6, пг/мл	1,36 (1,01; 1,85)	2,23 (1,48; 3,31)	0,003
TNF-α, пг/мл	0,50 (0,48; 0,91)	0,42 (0,30; 0,70)	
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,50 (1,86; 3,63)	2,72 (2,29; 3,80)	
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,08 (0,96; 1,32)	1,00 (0,83; 1,12)	0,04
Триглицериды, ммоль/л	1,43 (1,13; 2,06)	1,57 (1,13; 2,01)	
Индекс атерогенности	2,96 (2,23; 4,49)	3,49 (2,80; 4,95)	
АпоА1, мг/дл	151,6 (133,0; 170,2)	128,0 (106,8; 156,8)	0,005
HbA <sub>1c</sub> , %	6,34 (5,63; 7,20)	6,01 (5,40; 6,90)	
Лептин, нг/мл	18,3 (7,7; 32,8)	15,2 (6,9; 26,4)	
Резистин, нг/мл	4,51 (3,48; 5,11)	4,75 (3,89; 5,62)	
Адипонектин, нг/мл	9,23 (6,20; 13,25)	7,59 (5,21; 10,26)	

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6, TNF-α — фактор некроза опухоли α.

динены в группу 1 (GS ≤28 баллов, n=60), и проведен анализ изученных показателей в сравнении с группой 2 пациентов из третьей тертили для шкалы GS, имеющих выраженный КА (GS >28, n=29) (табл. 3).

Как видно, значимые межгрупповые различия по полу, возрасту, значениям артериального давления (АД), ИМТ, тЭЖТ, содержанию в крови ХС-ЛНП, ТГ, HbA<sub>1c</sub> и адипокинов, а также доле пациентов с СД2 и получавших липидснижающую терапию, отсутствовали, тогда как среди пациентов гр. 2 значимо больше была доля курильщиков, выше значения индекса атерогенности и ниже уровень апоА1, что отражает закономерное снижение антиатерогенного потенциала ХС-ЛВП у пациентов с выраженным КА. Кроме того, пациенты гр. 2 характеризовались более высоким содержанием в крови hsCRP, в сравнении с пациентами гр. 1, у которых существенно чаще определялись концентрации hsCRP <1 мг/л (табл. 4).

Поскольку дисфункциональная ЭЖТ является атерогенным триггером и может секретировать как локальные, так и системные медиаторы атерогенеза, что способствует системному образованию свободных радикалов и развитию хронического субклинического воспаления [1], нам представлялось важным

установить, может ли количественная оценка тЭЖТ независимо от других факторов предсказывать наличие и выраженность КА у пациентов с документированной ИБС.

В ходе корреляционного анализа в группе пациентов с отсутствием КА и его незначительной или умеренной выраженностью (гр. 1 GS ≤28, n=60) значимых взаимосвязей индекса GS с показателями общего, абдоминального ожирения, тЭЖТ, биомаркерами воспаления и метаболическими параметрами не определялось. Вместе с тем, после применения группировочного ограничения по уровню hsCRP более медианы (>2,1 мг/л) по данным линейного регрессионного анализа у этих пациентов был установлен независимый вклад hsCRP >2,1 мг/л в формирование невысоких значений индекса GS, отражающих начальные этапы развития атерогенеза (табл. 5).

При проведении линейного регрессионного анализа у пациентов с выраженным КА (гр. 2, индекс GS >28 баллов) был отмечен рост индекса GS с возрастанием значений тЭЖТ (табл. 6), причем независимо от диапазона изменений hsCRP, поскольку оценка коэффициента beta в модели парной линейной регрессии в гр. 2 практически не отличалась

Таблица 4

## Распределение пациентов по уровням hsCRP в зависимости от диапазона значений индекса GS

Значения индекса GS	hsCRP <1 мг/л, n (%)	hsCRP 1-3 мг/л, n (%)	hsCRP ≥3 мг/л, n (%)
Гр. 1: 0-28 баллов	16 (83,1%)	24 (58,6%)	20 (48,3%)
Гр. 2: >28 баллов	2 (16,9%)*	12 (41,4%)	15 (51,7%)

Примечание: \* — различия между гр. 1 и гр. 2 статистически значимы ( $p < 0,0001$ ).

Сокращения: GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 5

## Модель парной линейной регрессии hsCRP на индекс GS при GS ≤28 баллов и содержании в крови hsCRP &gt;2,1 мг/л (n=17)

	Коэффициент beta*	Стандартная ошибка beta*	p
Индекс GS	0,55	0,22	0,0221

Примечание: \* — различия между гр. 1 и гр. 2 статистически значимы ( $p < 0,0001$ ).

Сокращения: GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 6

## Модель парной линейной регрессии толщины ЭЖТ на индекс GS при GS &gt;28 баллов (n=29)

	Коэффициент beta*	Стандартная ошибка beta*	p
Толщина ЭЖТ	0,56	0,16	0,0015

Примечания: \* — различия между гр. 1 и гр. 2 статистически значимы ( $p < 0,0001$ ). Коэффициент конкордации  $R^2=0,52$ .

Сокращения: GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок.

от оценки этого коэффициента в подгруппе пациентов гр. 2, имеющих hsCRP >2,1 мг/л ( $\beta^*=0,555$ ,  $p=0,0178$ ).

Результаты нашего исследования показывают, что прямая линейная связь между тЭЖТ и значениями индекса GS, отражающими незначительные либо умеренной выраженности изменения коронарных артерий, отсутствует, а его независимой детерминантой является содержание hsCRP, превышающее 2,1 мг/л. Вместе с тем, независимая ассоциация между тЭЖТ и индексом GS определяется лишь в случае выраженного КА (при GS >28 баллов), причем вне четкой зависимости от диапазона изменений hsCRP. Хотя в ряде поперечных исследований и исследований “случай-контроль” показано существование ассоциации между повышенными концентрациями hsCRP и тяжестью КА [5], имеются данные и об отсутствии этой зависимости [6-7]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что именно на начальных этапах развития КА превышение концентрации hsCRP более 2,1 мг/л может иметь важное патогенетическое значение, не зависящее от наличия или отсутствия эпикардального ожирения, тогда как на стадии выраженного КА степень последнего в равной мере определяется и избыточным накоплением ЭЖТ, и повышенным содержанием hsCRP. Нельзя исключить, что именно фазный характер взаимодействия ЭЖТ с биомаркерами воспаления на разных стадиях атерогенеза может быть причиной получен-

ных прежде противоречивых результатов о вкладе в выраженность КА и тЭЖТ [3, 5-7, 12].

Следует отметить, что в нашем исследовании группы пациентов с различной выраженностью КА демонстрировали отсутствие различий по тЭЖТ. Это наблюдение не исключает наличие у пациентов с GS ≤28 ряда факторов, которые могли бы до некоторой степени “сглаживать” атерогенный потенциал депо ЭЖТ. В частности, в группе пациентов с индексом GS ≤28 имели место более высокое содержание ХС-ЛВП и белка апоА1, более низкий уровень hsCRP, а в общей выборке определялась отрицательная ассоциация между ХС-ЛВП и индексом GS. Результаты исследования Chechi K, et al. (2013) позволяют интерпретировать эти результаты под углом зрения их взаимосвязи с активностью депо ЭЖТ [13]. Так, авторы выявили более высокую, чем в медиастиальной и подкожной фракциях жира, экспрессию в депо ЭЖТ маркера бурой жировой ткани термогенина-1 (UCP-1), участвующего в процессах термогенеза, и установили прямую ассоциацию между экспрессией генов UCP-1 и концентрацией ХС-ЛВП в циркуляции, что указывает на протективные функции ЭЖТ [13]. Кроме того, полученные нами результаты об отсутствии в общей группе пациентов независимой связи тЭЖТ с выраженностью КА могут быть связаны с высокой долей участия в исследовании женщин, у которых роль депо ЭЖТ как атерогенного фактора может быть менее значительной, чем у мужчин [14], за счет кар-

диопротективных эффектов более высокой активности ароматазы подкожной жировой ткани [15].

Ограничениями нашего исследования является его одномоментный дизайн, небольшая выборка пациентов, не позволяющая установить потенциальные гендерные различия взаимосвязей выраженности КА с накоплением ЭЖТ и особенностями субклинического воспаления, некоторая условность разделения диапазона значений индекса GS и отсутствие статинов в схеме лечения на момент исследования у 29,2% пациентов.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на отсутствие у пациентов с документированной ИБС независимой ассоциации между тЭЖТ и незначительными или умеренной выраженности поражениями коронарных артерий (при значениях индекса GS  $\leq$ 28

баллов), тогда как независимым маркером возрастания индекса GS у таких пациентов является содержание hsCRP  $>$ 2,1 мг/л. В формирование выраженного КА (при значениях индекса GS  $>$ 28 баллов) независимый вклад вносят и утолщение ЭЖТ, и повышенный уровень hsCRP, причем в равной степени. Полученные результаты предполагают, что фенотипические и функциональные свойства ЭЖТ по мере развития и прогрессирования атеросклероза способны существенно изменяться. В дальнейших исследованиях акцент должен быть смещен на сопоставление клеточных и молекулярных свойств ЭЖТ с ее количественной оценкой.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Jacobellis G. Local and systemic effect of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):363-71. doi:10.1038/nrendo.2015.58.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
- Meenakshi K, Rajendran M, Srikumar S, et al. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease — Assessment by echocardiography. *Indian Heart J.* 2016;68(3):336-41. doi:10.1016/j.ihj.2015.08.005.
- Ansari AM, Mohebbati M, Pousadegh F, et al. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician.* 2018;10(9):7249-58. doi:10.19082/7249.
- Habib SS, Al Masri A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *J Clin Sci Res.* 2012;3:126-30. doi:10.15380/2277-5706.jcsr.12.021.
- Razban MM, Eslami M, Bagherzaden A. The relationship between serum levels of hs-CRP and coronary lesion severity. *Clujul Medical.* 2016;89(3):352-64. doi:10.15386/cjmed-633.
- Eltoft A, Arntzen KA, Hansen JB, et al. C-reactive protein in atherosclerosis — A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study. *Atherosclerosis.* 2017;263:293-300. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001.
- Lai YH, Yun CH, Yang FS, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(2):234-41. doi:10.1016/j.echo.2011.09.018.
- Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(5):4-11. (In Russ.) Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(5):4-11.
- Jacobellis G, Assaël F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11:304-10. doi:10.1038/oby.2003.45.
- Caselli C, De Graaf MA, Lorenzoni V, et al. HDL cholesterol, leptin and interleukin-6 predict high risk coronary anatomy assessed by CT angiography in patients with stable chest pain. *Atherosclerosis.* 2015;241:55-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.811.
- Iwayama T, Nitobe J, Watanabe T, et al. The role of epicardial adipose tissue in coronary artery disease in non-obese patients. *J. of Cardiol.* 2014;63:344-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.10.002.
- Cechi K, Blanchard PG, Mathieu P, et al. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2264-70. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.008.
- Maimaituxun G, Shimabukuro M, Salim HM, et al. Gender-linked impact of epicardial adipose tissue volume in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery or non-coronary valve surgery. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0177170. doi:10.1371/journal.pone.0177170.
- Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism.* 2017;14(3):3-10. (In Russ.) Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(3):3-10. doi:10/14341/OMET201733-10.