

56. *Vriesendorp, T. M.* The use of two continuous glucose sensors during and after surgery / T. M. Vriesendorp, J. H. DeVries, F. Holleman et al. // *Diabet. Technol. Ther.* – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 315–322.
57. *Wilson, M.* Intensive insulin therapy in critical care / M. Wilson, M. Weinreb et al. // *Diabet. Care.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 1005–1011.
58. *Yamashita, K.* The accuracy of a continuous blood glucose monitor during surgery / K. Yamashita, T. Okabayashi, T. Yokoyama et al. // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 160–163.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.13/14+616.831-005.98

Оптимизация результатов чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением

*Л. А. Бокерия**, *М. А. Керен*, *И. В. Ключников*, *Н. А. Чигогидзе*, *Д. А. Асадов*, *А. М. Закут*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием стентов, покрытых сиролимусом, и стентов без покрытия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ожирением для определения оптимальной лечебной тактики у этой категории пациентов. В исследование вошли данные последовательно включенных 115 больных ИБС, которым было выполнено ЧКВ.

У больных, направляемых на ЧКВ с имплантацией стентов без покрытия, ИМТ более 30 кг/м² являлся независимым предиктором развития «основных» сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть, инфаркт миокарда, рестеноз целевого стеноза). Имплантация стентов без покрытия ассоциировалась с повышением частоты ишемических событий у больных с ожирением (45,5%) по сравнению с больными без ожирения (27,7%). Использование стентов с покрытием позволило значительно снизить частоту развития этих осложнений в первую очередь среди больных с ожирением (20%).

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

The aims of this study were to determine the effectiveness of percutaneous coronary intervention (PCI) with use of bare-metal stents (BMS) and sirolimus-eluting stents (SES) in 115 ischemic heart disease patients with obesity. Our data displayed that body mass index (BMI) > 30 kg/m² was a predictor of major adverse cardiac events (cardiac death, myocardial infarction, restenosis rates in the target vessel) in patients with obesity receiving bare-metal stents. Rates of ischemic events in patients with obesity are higher than for those with normal BMI receiving BMS (45,5 vs 27,7%). SES implantation reduced this complications in patients with obesity (20%).

Ключевые слова: percutaneous coronary intervention, coronary heart disease, obesity.

Растущая заболеваемость ожирением и ишемической болезнью сердца (ИБС) приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни людей, а также все больше увеличивает расходы на медицинскую помощь. Все чаще ожирение рассматривается как социально значимое заболевание. Неуклонный рост числа лиц с ожирением отмечается практически во всех странах мира. Результаты

выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% – ожирение [1]. Учитывая высокую распространенность ожирения, в том числе среди страдающих ИБС, эти больные все чаще становятся претендентами на проведение чрескожной реваскуляризации миокарда.

* E-mail: leoan@online.ru

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием стентов, покрытых сиролимусом, и стентов без покрытия при ИБС в сочетании с ожирением для определения оптимальной лечебной тактики у этой категории пациентов. Исследование включало в себя 2 последовательных этапа: ближайший (госпитальный) и отдаленный.

Материал и методы

В исследование вошли данные последовательно включенных 115 пациентов с ИБС, которым в период с 2003 по 2006 г. было выполнено ЧКВ в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. В дальнейшем, вплоть до мая 2008 г., наблюдали за вошедшими в исследование больными. Контрольная ангиография рекомендовалась через 12–14 мес после ЧКВ, но могла и не выполняться при высоком риске процедуры, отсутствии признаков ишемии миокарда или по другим причинам. В период наблюдения все пациенты получали комбинированную антиагрегантную терапию. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут назначался по крайней мере на 1 мес после имплантации стентов без покрытия и не менее чем на 6 мес после имплантации стентов с покрытием; аспирин (тромбо АСС 100 мг/сут или аспирин-кардио 100 мг/сут) назначался на постоянной основе на неопределенно долгий срок.

Большинство больных были обследованы в различные сроки повторно. Средний срок наблюдения составил $16,7 \pm 5,9$ мес. Минимальный промежуток между двумя этапами исследования (срок наблюдения) составил 7 мес, максимальный – 32 мес. Динамику состояния пациентов анализировали, принимая во внимание крайние по временному интервалу результаты исследования для каждого из них, то есть проследили развитие коронарного атеросклероза в среднем в течение 16,7 мес. Наблюдение за течением заболевания проводилось путем фиксации изменений при повторном об-

следовании. При этом обращали внимание на жалобы больных и наличие симптомов, характеризующих течение коронарного атеросклероза, фиксировали все сосудистые события и катастрофы, имевшие место в период наблюдения. В процессе наблюдения некоторые больные по разным не зависящим от протокола исследования причинам (смена места жительства, отказ от дальнейшего участия в исследовании и др.) выбывали из исследования. Всем больным, включенным в это исследование, назначалось клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Проводили оценку эффективности ЧКВ в зависимости от типа использованных стентов, анализ осложнений и выживаемости, а также определение предикторной роли различных факторов риска в развитии осложнений на отдаленном этапе наблюдения после ЧКВ. Конечными точками исследования являлись смерть от любых причин (в том числе сердечная), развитие инфаркта миокарда, а также потребность в повторной реваскуляризации целевого стеноза.

Для количественной оценки массы тела использовался показатель индекса массы тела (ИМТ), который определяется как отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат [22]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2} \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Согласно рекомендациям ВОЗ, ИМТ 30 кг/м^2 и более указывает на наличие ожирения. Среди 115 пациентов с ИБС 61 больной страдал ожирением – основная группа (ИМТ более 30 кг/м^2), 54 больных – группа контроля – не имели ожирения (ИМТ менее 30 кг/м^2).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Для оценки значимости различий средних величин при сравнении между группами использовали t-критерий Стьюдента для признаков с нормальным распределением. При негауссовском

распределении признаков для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При обработке данных исследования проводили анализ дожития по методу Каплана–Мейера и таблицам жизни, при сравнении актуарных кривых использовали тесты Гехана–Уилкоксона и F-тест Кокса. Для определения влияния тех или иных факторов риска и предикторов клинического ухудшения, кардиоваскулярных событий и исходов применяли регрессионный анализ с построением модели Кокса.

Клинико-ангиографическая характеристика исследуемых больных. Среди 115 больных ИБС, подвергнутых ЧКВ, нормальный ИМТ (менее 25 кг/м²) имели 34 больных (30%), избыточный ИМТ (25–29,9 кг/м²) – 20 (17%), умеренное ожирение (30–34,9 кг/м²) – 39 (34%), выраженное ожирение (более 35 кг/м²) – 22 больных (19%).

Все пациенты были условно разделены на основную группу, в которую вошел 61 пациент с ИБС в сочетании с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²), и группу контроля – 54 пациента с ИБС без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²). Внутри каждой из этих групп больных подразделяли в зависимости от типа использованных стентов. В группе контроля (*n*=54) 26 больным были установлены стенты с лекарственным покрытием, 28 больным – металлические стенты без покрытия. Среди больных с ожирением стенты с покрытием были имплантированы 30 больным, стенты без покрытия – 31 больному. Все пациенты, вошедшие в исследование, страдали стабильной стенокардией II–III функционального класса ФК по Канадской классификации стенокардии (ССС). Больные с ожирением в сравнении с больными группы контроля были моложе, реже курили, однако у них чаще наблюдались артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, а также повышение уровня С-реактивного белка в крови и гиперфибриногенемия.

Внутри каждой из групп клиническая и ангиографическая характеристики принципиально не различались (табл. 1).

Результаты госпитального этапа наблюдения

Непосредственный успех ангиографической процедуры оценивался следующим образом: 1) отсутствие диссекции стенки артерии за пределами стентированного сегмента; 2) остаточный стеноз внутри стентированного сегмента не более 20%; 3) кровоток ТІМІ ІІІ в стентированной артерии.

В основной группе 30 больным было стентировано в среднем 1,4±0,1 коронарных артерий (КА) и имплантировано 51 стент с покрытием (в среднем 1,8±0,5); 31 больному стентировано в среднем 1,5±0,7 КА и имплантировано 53 стента без покрытия (в среднем 1,9±1,1); различия не достоверны (*p*=0,082). В группе контроля 26 больным было произведено стентирование в среднем 1,4±0,5 КА и имплантирован 41 стент с покрытием (в среднем 1,7±0,1), 28 больным стентировано в среднем 1,6±0,35 КА и имплантировано 47 стентов без покрытия (в среднем 1,78±1,1); различия не достоверны (*p*=0,079).

Согласно критериям эффективности непосредственно ангиографической процедуры, успешными были признаны вмешательства у 114 больных (99,1%). У одного пациента из группы контроля после постановки металлического стента в область эксцентричного кальцинированного стеноза степень остаточного стеноза составила 32,2% (при кровотоке ТІМІ ІІІ). То есть реваскуляризация целевого стеноза была достигнута у 100% больных. Диссекции артерии в обеих группах отмечено не было. Характеристики ангиографической процедуры у больных, которым имплантировались коронарные стенты с покрытием и стенты без покрытия, достоверно не различались (табл. 2). Степень остаточного стеноза в группе контроля варьировала от 0 до 32,2% и составила в среднем 18,82% без достоверных различий

Таблица 1

Исходная клиническая и ангиографическая характеристика больных

Показатель	ИБС без ожирения (ИМТ<30 кг/м ²)			ИБС + ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)		
	Покрытые стенты (n= 26)	Непокрытые стенты (n=28)	p	Покрытые стенты (n=30)	Непокрытые стенты (n=31)	p
Клиническая характеристика						
ИМТ, кг/м ²	23,3±4,9	23,5±4,4	нд	34,1±4,2	36,1±3,9	нд
возраст, годы	52±8,9	51±9,1	нд	49±9,2	49±10	нд
женский пол (%)	2 (8)	3 (11)	нд	4 (13)	(3,2)	0,03
инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	9 (34)	9 (32)	нд	7 (23)	8 (26)	нд
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (8)	3 (11)	нд	1 (3,3)	1 (3,2)	нд
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (4)	2 ()	нд	0	2 (6,4)	нд
средняя ОФВ ЛЖ, %	56±10	55±11	нд	57±12	56±9,5	нд
Факторы риска						
курение, n (%)	20 (77)	22 (77)	нд	17 (57)	16 (52)	нд
артериальная гипертензия, n (%)	16 (62)	18 (64)	нд	28 (93)	28 (90)	нд
сахарный диабет, n (%)	0	0	нд	6 (20)	6 (19)	нд
гиперлипидемия, n (%)	16 (61)	18 (64)	нд	22 (73)	21 (68)	нд
Ангиографическая характеристика						
длина стеноза, мм	13±5,5	13,5±5,5	нд	13,4±5,1	13,9±4,7	нд
диаметр коронарной артерии, мм	2,99±0,5	3,03±0,6	нд	3,15±0,48	3,08±0,9	нд
минимальный диаметр просвета, мм	0,95±0,3	0,92±0,3	нд	0,91±0,9	0,95±0,7	нд
средняя степень стеноза, %	78,8±5,6	80,1±4,2	нд	79±7,6	81±7,9	нд
поражение коронарных артерий, n (%)						
передняя межжелудочковая						
ветвь ЛКА	11(42,3)	11(39,3)	нд	13(43,4)	3(41,9%)	нд
оггибающая ветвь ЛКА	7 (27)	8 (28,6)	нд	8 (26,6)	8 (25,8)	нд
ПКА	8 (30,7)	9 (32,1)	нд	9 (30)	10 (32,3)	нд

Примечание. нд (здесь и в табл. 3–5) – нет достоверных различий; ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Непосредственный ангиографический результат процедуры ЧКВ

Показатель	ИБС без ожирения (ИМТ<30 кг/м ²)			ИБС + ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)		
	Покрытые стенты (n= 22)	Непокрытые стенты (n=18)	p	Покрытые стенты (n=20)	Непокрытые стенты (n=22)	p
Стентирование более одной КА, n (%)	10 (45,5)	8 (44,5)	нд	9 (45)	11 (50)	нд
Имплантация более одного стента в одну КА, n (%)	8 (36)	8 (44,5)	0,05	9 (45)	7 (41)	нд
Средний диаметр стента, мм	3,05±0,41	3,06±0,35	нд	3,06±0,36	3,07±0,38	нд
Средняя длина стента, мм	22,03±8,66	21,32±8,25	нд	21,25±7,8	21,37±7,5	нд
Использование ингибиторов IIb/IIIa рецепторов, n (%)	2 (7,7)	1 (3,6)	нд	2 (6,67)	2 (6,45)	нд
Конечный диаметр КА, мм	2,69±0,61	2,72±0,49	нд	2,71±0,47	2,74±0,51	нд
Конечный минимальный диаметр просвета артерии, мм						
в области стента	2,63±0,56	2,59±0,47	нд	2,65±0,45	2,67±0,4	нд
в области анализируемого сегмента	2,26±0,58	2,27±0,55	нд	2,28±0,41	32,30±0,42	нд
Степень остаточного стеноза в области анализируемого сегмента, %	18,79±5,6	18,85±7,1	нд	19,01±9,6	18,81±8,9	нд

в зависимости от вида стента. Степень остаточного стеноза в группе больных с ожирением варьировала от 2 до 19,25%, в среднем – 18,91%, так же без статистически значимых различий внутри группы.

В ближайшем послеоперационном периоде непосредственный клинический эффект наблюдался практически у всех больных, он выражался в резком уменьшении функционального класса стенокардии или ее отсутствии, в увеличении порога толерантности к физической нагрузке, отсутствии ишемии при провокационных тестах, улучшении сократительной способности миокарда ЛЖ. Только у одной пациентки с ожирением II степени (ИМТ 35,2 кг/м²) на 3-и сутки после стентирования передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА развилась острая трансмуральная ишемия передней стенки левого желудочка (ЛЖ), обусловленная ангиографически доказанным тромбозом металлического стента (без покрытия). Больная была экстренно взята в рентгенооперационную, где на фоне инфузии препарата «РеоПро» был имплантирован еще один стент, восстановивший просвет сосуда. Несмотря на полное восстановление ЭКГ и ЭхоКГ-картины до исходных значений, динамика маркеров некроза миокарда (тропонин I и МВ-КФК) подтвердила состоявшееся повреждение миокарда. В дальнейшем больная в удовлетворительном состоянии (без клинических проявлений стенокардии) была выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства. У остальных больных на госпитальном этапе наблюдения угрожающих жизни осложнений не возникало.

Отдаленные результаты ЧКВ у пациентов с ИБС и ожирением

За время наблюдения в общей группе больных умерли 3 пациента (2,6%): у одного констатирована сердечная смерть, у двоих – смерть от других причин. Еще 30 пациентов выбыли из исследования вследствие различных причин. В отдаленном пе-

риоде после ЧКВ повторно обследованы (включая ангиографию) 82 пациента с ИБС: 42 больных с ожирением через 7–20 мес (в среднем 16,2±5,4 мес) и 40 больных из группы контроля через 10–24 мес (в среднем 16,7±7,9 мес).

Несмотря на то что часть больных были исключены из дальнейшего обследования, это не внесло существенных изменений в соотношение больных по тяжести клинических проявлений, соотношению в группах и т. д., что дополнительно подтверждало статическую однородность исследуемых групп. В таблице 3 представлены клинические и лабораторные показатели и их сравнение среди больных, продолживших участие в исследовании. Больные обеих групп достоверно различались по возрасту – пациенты с ИБС и ожирением были моложе. При парном сравнении групп (У-критерий Манна–Уитни) отмечалось статистически значимое ($p=0,0001$) различие между группами по показателю ИМТ. Среднее артериальное давление было одинаковым у больных обеих групп. Различия в показателях триглицеридов, ЛПВП, гомоцистеина, инсулинорезистентности и в наличии сахарного диабета между этими группами были статистически значимы (см. табл. 3). Ангиографическая характеристика этих пациентов представлена в таблице 4.

Средний ФК стенокардии (по CCS) после ЧКВ с имплантацией покрытых стентов в группе больных с ожирением уменьшился с 2,83 до 1,62 ($p=0,002$), в группе контроля – с 2,86 до 1,78 ($p=0,009$). В группе контроля после ЧКВ с использованием стентов без покрытия наблюдалось уменьшение ФК с 2,85 до 1,82 ($p=0,01$). В группе больных с ожирением, которым были имплантированы стенты без покрытия, средний ФК имел тенденцию к уменьшению с 2,91 до 2,84, однако статистической значимости различие не достигло ($p=0,09$).

За исследуемый период в основной группе (с ожирением) инфаркт миокарда перенесли 5 пациентов: 2 – из подгруппы

Таблица 3

Клинико-лабораторные факторы риска у исследуемых больных

Показатель	ИБС с ожирением (n=42)	ИБС (контроль) (n=40)	p
Возраст, годы	50,3 (95%ДИ: 47–57)	52,0 (95%ДИ: 45–66)	0,01
Мужской пол, n (%)	40 (95)	37 (92,5)	нд
ИМТ, кг/м ²	27,5 (95%ДИ: 26–29)	25,7 (95%ДИ: 25–26)	0,0001
Курение, n (%)	22 (52)	25 (62,5)	0,04
Систолическое АД, мм рт. ст	119,9 (95%ДИ: 105–135)	120,2 (95%ДИ: 106–137)	нд
Сахарный диабет, n (%)	15 (35)	0	–
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (95%ДИ: 4,8–5,6)	5,3 (95%ДИ: 4,8–5,7)	нд
Триглицериды, ммоль/л	2,6 (95%ДИ: 2,1–2,9)	1,78 (95%ДИ: 1,6–2,2)	0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,8 (95%ДИ: 0,6–1,1)	1,1 (95%ДИ: 0,9–1,4)	0,04
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (95%ДИ: 3,8–4,5)	4,0 (95%ДИ: 3,6–4,3)	нд
Гомоцистеин, мкмоль/л	17,2 (95%ДИ: 12,2–22,5)	13,5 (95%ДИ: 10,1–20,2)	0,001
C-реактивный белок, нг/мл	3,16 (95%ДИ: 1,2–9,15)	3,07 (95%ДИ: 1,1–9,5)	нд
ИР (НОМА)	4,88 (95%ДИ: 2–10,3)	1,95 (95%ДИ: 0,9–5,6)	0,0001

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНВ – липопротеины низкой плотности, ИР (НОМА) – инсулинорезистентность (Homeostasis Model Assessment), ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4

Основные ангиографические показатели и их сравнение у больных исследуемых групп

Показатель	ИБС с ожирением	ИБС без ожирения (контроль)	p
Покрытые стенты, n (%)	20 (47,6)	22 (55)	нд
Непокрытые стенты, n (%)	22 (52,3)	18 (45)	нд
Средняя длина стеноза, мм	21,56±6,2	23,63±7,0	нд
Длина стента более 23 мм	12 (28,6%)	11 (27,5%)	нд
Средний диаметр стента, мм	3,12±0,8	3,20±0,6	нд
Диаметр стента 3 мм и менее	7 (16,6%)	8 (20%)	нд
Более одного стента в одной КА	19 (45,2%)	18 (45%)	нд
Стентирование более одной КА	13 (31%)	15 (37,5%)	0,044

Примечание. КА – коронарная артерия.

покрытых стентов и 3 – из подгруппы с непокрытыми стентами; различие недостоверное ($p=0,78$). В группе контроля (без ожирения) также было зафиксировано 3 инфаркта миокарда, различие между подгруппами с покрытыми и непокрытыми стентами статистической значимости не достигло (табл. 5).

Как уже указывалось, оценка результатов стентирования в первую очередь включала выявление рестеноза, проявляющегося ишемией и требующего повторной реваскуляризации целевого стеноза. То есть наличие целевого рестеноза в области стента было определено как состояние первоначального целевого повреждения коронарной артерии, требующее повторного эндоваскулярного вмешательства или проведения коронарного шунтирова-

ния, что подтверждалось клинической картиной (типичные симптомы ишемии миокарда и/или положительный стресс-тест) в сочетании с ангиографически подтвержденным стенозом в области стентирования с сужением просвета более чем на 50%. При отсутствии типичной клинической картины или стресс-индуцированной ишемии миокарда наличие стеноза в области стента, составляющего более 70%, также было отнесено к целевому рестенозу. Областью целевого рестеноза (или анализируемого сегмента) называли область стояния стента плюс 5 мм проксимальнее и дистальнее краев стента. Кроме этого, проводился анализ «основных» сердечно-сосудистых осложнений, связанных со стентированием (*major adverse cardiac events – MACE*), включавших летальный

Отдаленные клинические и ангиографические результаты (в процентах)

Показатель	ИБС без ожирения (ИМТ < 30 кг/м ²)			ИБС + ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)		
	Покрытые стенты (n=22)	Непокрытые стенты (n=18)	p	Покрытые стенты (n=20)	Непокрытые стенты (n=22)	p
Смерть от любых причин	4,5	5,5	нд	0	4,5	нд
Сердечная смерть	4,5	5,5	нд	0	0	нд
Возврат стенокардии	13,6	22,1	0,04	15	36,3	0,01
Инфаркт миокарда	9,1	5,5	нд	10	13,6	нд
Рестеноз области целевого стеноза, требующий повторной реваскуляризации	13,6	16,6	нд	10	31,8	0,033
Структура рестеноза						
диффузный	0	5,5	нд	5	18	0,03
локальный	9,1	11,1	нд	5	9,1	нд
окклюзия	4,5	0	нд	0	4,5	нд

исход, инфаркт миокарда и рестеноз области целевого стеноза.

В отдаленном периоде наблюдения у 31,8% больных с ожирением после постановки стентов без покрытия имелись признаки рестеноза области целевого стеноза, требующего повторной реваскуляризации. В этой же группе больных, но с покрытыми стентами, рестеноз был выявлен у 10%. Различия не только достигло достоверности между подгруппами, но и неожиданно подтвердило наибольшую эффективность лечения у больных с ожирением в подгруппе с покрытыми стентами в сравнении с другими подгруппами. Для сравнения: в группе контроля рестеноз области целевого стеноза был выявлен у 16,6% пациентов в подгруппе с непокрытыми стентами и у 13,6% в группе с покрытыми стентами (см. табл. 5).

При анализе частоты выявляемости рестеноза внутри стента и внутри анализируемого сегмента рестеноза (место стояния стента плюс 5 мм проксимальнее и дистальнее краев стента) было выявлено, что в группе с непокрытыми стентами у больных с ожирением достоверно чаще развивались рестенозы как внутри анализируемого сегмента, так и в области стояния стента в сравнении с больными груп-

пы контроля (рис. 1). Применение стентов с покрытием никак не повлияло на частоту рестеноза при ИМТ более 30 кг/м². Полученный результат дополнительно подтвердил негативное влияние ожирения на качество функционирования стентов без покрытия. Различий между больными с ожирением и без него в подгруппе с покрытыми стентами получено не было.

Таким образом, согласно полученным данным, при сочетании ИБС с ожирением у больных, которым выполнялось ЧКВ с использованием металлических стентов без покрытия, мы наблюдали не только наименьшую эффективность лечения, но и ухудшение течения заболевания в отдаленном периоде наблюдения. Напротив, эффективность ЧКВ при использовании у больных с ожирением стентов с антипролиферативным покрытием достоверно не отличалась от группы контроля.

За время наблюдения основные сердечно-сосудистые осложнения (МАСЕ) (то есть смерть, инфаркт миокарда, рестеноз области целевого стеноза) имели место у 25 больных, из них 10 больных были из группы с покрытыми стентами [с ожирением – 4 (20%), без ожирения (группа контроля) – 6 (27%)], 15 больных – из группы с непокрытыми стентами [с жи-

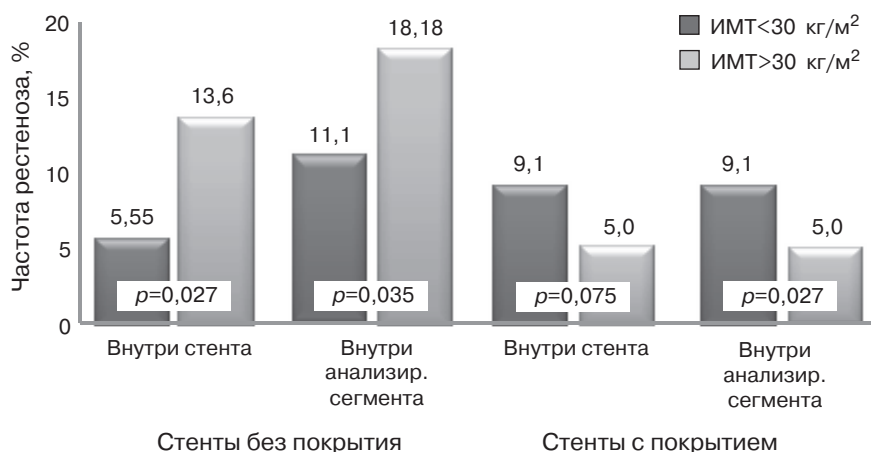


Рис. 1. Частота рестеноза внутри стента и внутри анализируемого сегмента у больных после постановки стентов с покрытием и без покрытия.

рением – 10 (45,5%), без ожирения – 5 (27,7%)].

Среди больных с покрытыми стентами кумулятивный уровень жизни без MACE составил через 7–10 мес – 89,0% (Std. err. = 0,001), через 11–13 мес – 84,2% (Std. err. = 0,019), через 14–18 мес – 77,14% (Std. err. = 0,036). Среди больных с непокрытыми стентами кумулятивный уровень жизни без развития MACE через 7–10 мес наблюдения составил 85,0% (Std. err. = 0,010), через 11–13 мес – 72,5% (Std. err. = 0,019) и 14–18 мес – 62,5% (Std. err. = 0,031). Кумулятивный уровень жизни без развития MACE после ЧКВ с имплантацией покрытых стентов за период наблюдения в группе больных с ожирением составил 80%, в группе больных без ожирения (контроль) – 73%. Различие статистически не значимо – $p=0,09$ (рис. 2).

В группе больных, которым имплантировали непокрытые стенты, кумулятивный уровень жизни без развития MACE за тот же период времени у больных с ожирением составил 55,5%, у больных группы контроля – 72,3% (рис. 3). Сравнение актуарных кривых уровня жизни без развития MACE по методу Каплана–Мейера в двух подгруппах больных из группы с непокрытыми стентами выявило статистически значимые различия

($p=0,02$) по тестам Гехана–Уилкоксона и F -тесту Кокса. Таким образом, в группе больных с ожирением при использовании непокрытых стентов период жизни без MACE был статистически значимо ниже, а частота осложнений больше, чем в группе больных без ожирения.

Результаты мно-

жественного регрессионного анализа, показали, что, среди изученных нами факторов статистически значимыми факторами, совместно влияющими на относительный риск (ОР) развития MACE после ЧКВ с использованием *стентов с покрытием*, являются: сахарный диабет (ОР увеличивается в 2,2 раза, $p=0,002$), ЛПВП крови менее 1 ммоль/л (ОР увеличивается в 2 раза, $p=0,009$), диаметр стента, равный или менее 3,0 мм (ОР увеличивается в 2,1 раза, $p=0,003$), длина стента более 23 мм (ОР увеличивается в 1,2 раза, $p=0,008$). То есть эти показатели являются наиболее значимыми предикторами развития MACE у больных после ЧКВ с использованием покрытых стентов.

Наиболее значимым предикторами возникновения MACE после ЧКВ с использованием *стентов без покрытия*, действующими совместно, являются ИМТ (при ИМТ более 30 кг/м² ОР повышается в 2,3 раза, $p=0,04$), сахарный диабет (повышает ОР в 4,5 раза, $p=0,03$), инсулинорезистентность (повышает ОР в 3,4 раза, $p=0,001$), концентрация триглицеридов более 1,7 ммоль/л (увеличивает ОР в 2,7 раза, $p=0,004$), диаметр стента, равный или менее 3,0 мм (увеличивает ОР в 3,5 раза, $p=0,002$), длина стента более 23 мм (ОР возрастает в 1,5 раза, $p=0,006$).

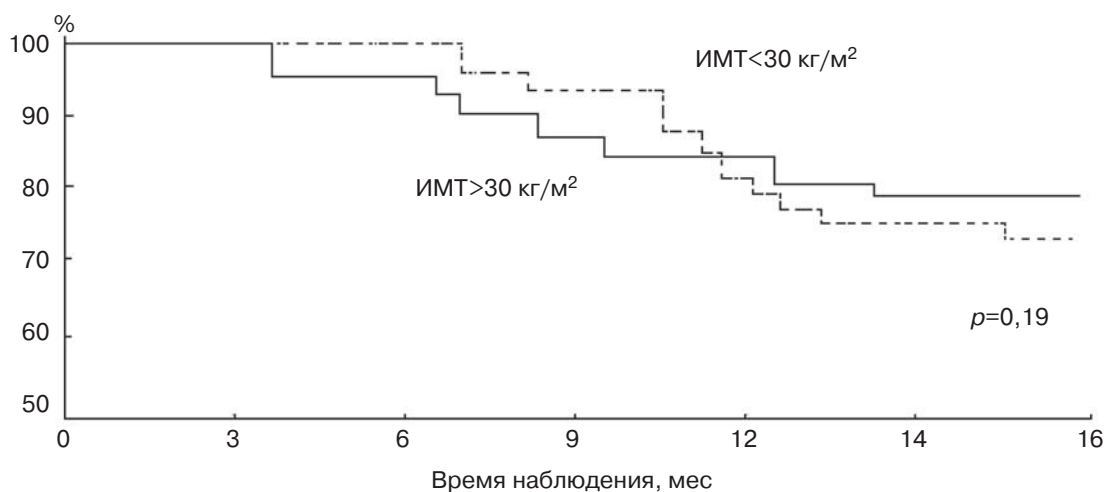


Рис. 2. Кумулятивный уровень жизни без развития МАСЕ в зависимости от ИМТ у больных ИБС после ЧКВ с использованием покрытых стентов (метод Каплана–Мейера).

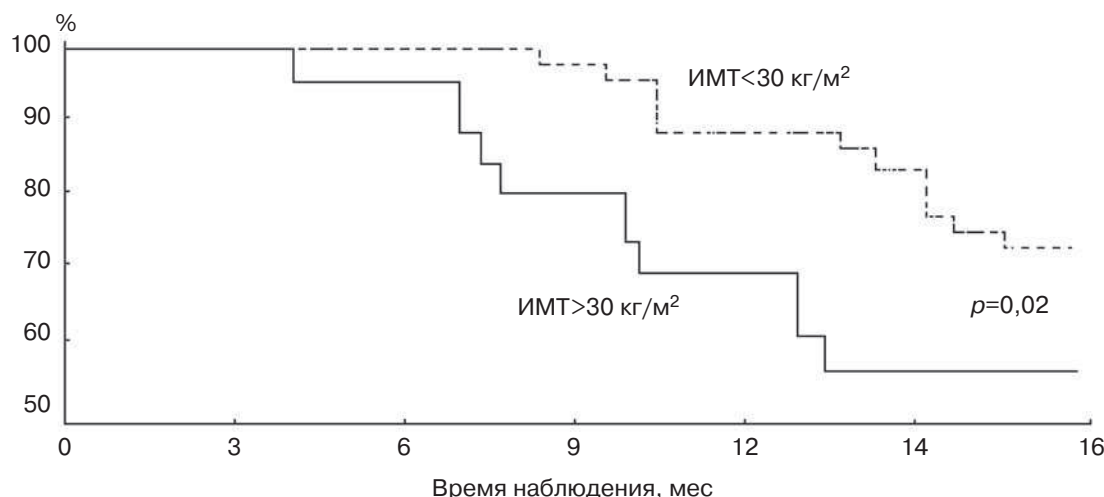


Рис. 3. Кумулятивный уровень жизни без развития МАСЕ в зависимости от ИМТ у больных ИБС после ЧКВ с использованием непокрытых стентов (метод Каплана–Мейера).

Обсуждение

Оценивая результаты данного исследования, на наш взгляд, нужно выделить три основных момента.

1. У пациентов с ИБС и сопутствующим ожирением по сравнению с больными с нормальной и избыточной массой тела в течение наблюдаемого полуторагодового периода после ЧКВ с применением металлических стентов без покрытия было отмечено достоверное увеличение частоты развития рестенозов в области целевого (то есть стентированного) стеноза.

2. В противовес сказанному выше развитие рестеноза в области целевого стеноза среди пациентов, которым имплантировались стенты с покрытием, не зависело от ИМТ, что подтверждалось одинаковой частотой развития рестеноза как у больных с нормальной и избыточной массой тела, так и у больных с ожирением.

3. Основным преимуществом использования стентов с покрытием является выраженное снижение частоты развития рестенозов после ЧКВ и связанных с этим сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС группы высокого рис-

ка, к которым относятся больные с ожирением.

Таким образом, у больных, направляемых на ЧКВ с имплантацией стентов без покрытия, ИМТ более 30 кг/м² являлся независимым предиктором развития «основных» сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть, инфаркт миокарда, рестеноз области целевого стеноза). Подобной зависимости не наблюдалось у больных с покрытыми стентами. То есть, несмотря на то что имплантация стентов без покрытия ассоциировалась с повышением частоты ишемических событий у больных с ожирением (45,5%) по сравнению с больными без ожирения (27,7%), использование стентов с покрытием позволило значительно снизить частоту развития этих осложнений, в первую очередь среди больных с ожирением (20%).

Возможным объяснением более низкой эффективности стентов без покрытия у больных с ожирением по сравнению с другими больными может служить высокая распространенность сахарного диабета среди этой категории пациентов. В нашем исследовании среди пациентов с ИБС, которым имплантировали стенты без покрытия, 27% больных страдали сахарным диабетом на фоне абдоминального ожирения. По мнению абсолютного большинства авторов, использование стентов с покрытием у больных с сахарным диабетом значительно сокращает число рестенозов и других ишемических осложнений после ЧКВ [15, 17, 26–28]. И хотя точный механизм действия сиролимуса не известен, его способность прерывать процесс деполимеризации обеспечивает возможность разрушения инсулинрегулируемой неоинтимальной гиперплазии в области стента [5]. Стоит также учесть, что у ряда исследуемых больных (в первую очередь с ожирением), была выявлена инсулинорезистентность (ИР), являющаяся основным патогенетическим компонентом метаболического синдрома, широко распространенного среди больных с ожирением [2, 4,

6, 10] и, по мнению ряда авторов [7, 14, 19, 24], ухудшающего отдаленные результаты ЧКВ. По превалирующему мнению исследователей, ИР всегда сопутствует ожирению в той или иной степени [3, 6, 9].

Также мы не можем исключить, что еще какая-то часть больных могли страдать недиагностированным сахарным диабетом и не получать лечения по этому поводу в течение исследуемого периода, что могло повлиять на конечный результат.

На роль ИР в качестве важного предиктора развития рестеноза внутри стента у пациентов с ИБС с нормальными уровнями глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина на сегодняшний день указывают многие авторы [21, 23, 24]. Данное утверждение основано на результатах крупного исследования, показавшего, что у пациентов с ИБС, имеющих рестенозы, отмечается наивысшая степень ИР по сравнению с группой ИБС без рестенозов и группой контроля [24].

Выраженность неоинтимальной гиперплазии, являющейся причиной формирования рестенозов внутри стента, в значительной степени уменьшается на фоне местного применения антипролиферативных препаратов. Результаты многоцентрового рандомизированного проспективного двойного слепого исследования RAVEL продемонстрировали практически полное отсутствие признаков неоинтимальной гиперплазии внутри стентов и значительное уменьшение частоты послеоперационных осложнений через 6 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием [20].

Ограниченная доступность стентов с антипролиферативным покрытием, эффективных с точки зрения профилактики рестенозов, предполагает, что эти дорогостоящие стенты должны в первую очередь применяться в группе пациентов высокого риска. Эта концепция была подтверждена результатами недавно проведенного рандомизированного исследования BASKET [13], доказавшими, что с экономической

точки зрения и с точки зрения отдаленного прогноза применение стентов с лекарственным покрытием неоправданно у всех пациентов, а напротив, имеет смысл у больных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Исходя из этого, применение стентов нового поколения, безусловно, показано у пациентов с ИБС в сочетании с ожирением и ИР.

Авторами некоторых крупных исследований указывается на так называемый «obesity paradox» — парадокс ожирения. Имеется в виду полученное ими достоверное снижение частоты смертельных исходов у больных с ожирением в сравнении с больными с нормальной массой тела [10, 11, 25]. В исследовании R. M. Minutello и соавт. (2004 г.) было обнаружено повышение госпитальной летальности у больных с крайней степенью ожирения (ИМТ более 40 кг/м²) по сравнению с больными с меньшим ИМТ после выполненного ЧКВ [18].

После стратификации пациентов на группы в зависимости от массы тела в нашем исследовании не было обнаружено достоверной взаимосвязи между ИМТ и летальностью ни в одной из этих групп. Однако частота развития инфаркта миокарда была выше среди больных с ожирением (23,6%) по сравнению с больными контрольной группы (14,5%), что в большинстве случаев было связано именно с применением непокрытых стентов. Четкое объяснение этому факту найти сложно. Можно предположить, что увеличение частоты инфаркта миокарда может быть также связано с высокой распространенностью сахарного диабета среди больных с ожирением.

Интересен тот факт, что, согласно полученным результатам, количество основных осложнений (сердечная смерть, инфаркт миокарда, рестеноз области целевого сосуда) было меньшим у больных с ожирением и имплантацией стента с покрытием (20%) по сравнению с больными без ожирения и простым металлическим

стентом (27,7%). Но при этом стоит отметить, что данное различие статистической достоверности не достигло.

К ограничениям данного исследования, по-видимому, следует отнести тот факт, что среди больных сахарным диабетом высока частота выявляемости немой ишемии миокарда [12, 16, 29]. Это позволяет предположить, что безболевого течения ишемии могло как снизить частоту диагностирования инфаркта миокарда у больных с ожирением, так и повлиять на жалобы больного в случае возврата стенокардии после ЧКВ.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что относительно малая выборка пациентов после подразделения их на 4 группы (по ИМТ и типу стентов) тоже могла сказаться на конечном результате анализа. Возможно, включение большего числа пациентов сделало бы более очевидными преимущества стентов с покрытием в предотвращении рестенозов и воздействии на конечные точки исследования в группе высокого риска, к которой мы отнесли больных с ожирением. Однако несомненным является тот факт, что наличие высокой прямой корреляции между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений после ЧКВ должно учитываться при проведении дальнейших исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Бубнова, М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции / М. Г. Бубнова // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 5. — С. 409–415.
2. Чазова, И. Е. Инсулинорезистентность и ожирение / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Там же. — 2004. — Т. 4, № 1.
3. Abate, N. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM / N. Abate, A. Garg, R. M. Peshock et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 1684–1693.
4. Abate, N. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men / N. Abate, A. Garg, R. M. Peshock et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96. — P. 88–89.
5. Abizaid, A. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial / A. Abizaid, M. A. Costa, D. Blan-

- chard et al. // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 107–112.
6. *Bosello, O.* Visceral obesity and metabolic syndrome / O. Bosello, M. Zamboni // *Obes. Rev.* — 2000. — Vol. 1. — P. 47–56.
 7. *Celik, T.* Impact of metabolic syndrome on myocardial perfusion grade after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST elevation myocardial infarction / T. Celik, H. Turhan, H. Kuraklioglu et al. // *Coron. Artery Dis.* — 2006. — Vol. 17, № 4. — P. 339–343.
 8. *Gruberg, L.* The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? / L. Gruberg, N. J. Weisman, R. Waksman et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 578–584.
 9. *Grundy, S. M.* Metabolic complications of obesity / S. M. Grundy // *Endocrine.* — 2000. — 13. — Vol. 155–165.
 10. *Grundy, S. M.* Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. e13–e18.
 11. *Gurm, H. S.* Impact of body mass index in outcome after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? / H. S. Gurm, D. M. Brennan, J. Booth et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 90. — P. 42–45.
 12. *Janand-Delenne, B.* Silent myocardial ischemia in patients with diabetes / B. Janand-Delenne, B. Savin, M. Bory et al. // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 1396–1400.
 13. *Kaiser, C.* Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: Trail BASKET / C. Kaiser, H. Brunner-La Rocca, P. Buser et al. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 921–929.
 14. *Kasai, T.* Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention / T. Kasai, K. Miyauchi, T. Kurata et al. // *Circ. J.* — 2006. — Vol. 70, № 12. — P. 1531–1537.
 15. *Kornowski, R.* Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia / R. Kornowski, G. S. Mintz, K. M. Kent et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 1366–1369.
 16. *Langer, A.* Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus / A. Langer, M. R. Freeman, P. W. Armstrong et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 572–573.
 17. *Mazeika, P.* Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus / P. Mazeika, N. Prasad, S. Bui, P. H. Seidelin // *Amer. Heart J.* — 2003. — Vol. 145. — P. 1013–1021.
 18. *Minutello, R. M.* Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry) / R. M. Minutello, E. T. Chou, M. K. Hong et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93, № 10. — P. 1229–1232.
 19. *Mori, T.* Impact of metabolic syndrome and diabetes mellitus on cardiovascular events in coronary artery disease without ischemia on stress thallium-201 single photon emission computed tomography after percutaneous coronary intervention / T. Mori, Y. Ohashi, J. Ejiri et al. // *J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 89–96.
 20. *Morice, M. C.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization / M. C. Morice, P. W. Serruys, J. E. Sousa et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1773–1780.
 21. *Myers, P. R.* Restenosis is associated with decreased coronary artery nitric oxide synthase / P. R. Myers, R. Webel, V. Thondapu et al. // *Int. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 55. — P. 183–191.
 22. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee // WHO Tech. Rep. Ser. — 1995. — Vol. 854 (Suppl.). — P. S1–S452.
 23. *Piatti, P.* Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls / P. Piatti, G. Fragasso, L. D. Monti et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1452–1460.
 24. *Piatti, P.* Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting / P. Piatti, A. Colombo, C. Di Mario et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — Vol. 2074–2081.
 25. *Powell, B. D.* Association of body mass index with outcomes after percutaneous coronary intervention / B. D. Powell, R. J. Lennon, A. Lerman et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 472–476.
 26. *Smith, S. C. Jr.* ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions / S. C. Smith Jr., J. T. Dove, A. K. Jacobs et al. // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — Vol. 3019–3041.
 27. *Van Belle, E.* Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels / E. Van Belle, C. Bauters, E. Hubert et al. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 96. — P. 1454–1460.
 28. *Van Belle, E.* Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients / E. Van Belle, M. Perie, D. Braune et al. // *JACC.* — 2002. — Vol. 40. — P. 410–417.
 29. *Wackers, F. J.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects (DIAD study) / F. J. Wackers, L. H. Young, E. J. Barrett et al. // *Diabet. Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1954–1961.