

На правах рукописи

**КЕРЕН
МИЛЕНА АБРЕКОВНА**

**Ожирение и реваскуляризация миокарда:
факторы риска, диагностические особенности,
непосредственные и отдаленные результаты
хирургического лечения.**

Кардиология - 14.00.06

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

Москва, 2009 г.

Диссертационная работа выполнена в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН.

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор

Л.А. Бокерия

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии постдипломного образования **Гиляревский Сергей Руджерович.**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Городской Клинической Больницы им. С.П. Боткина **Араблинский Александр Владимирович.**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения кардиологии приобретенных пороков сердца Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН **Никитина Татьяна Георгиевна.**

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2009 года в «14-00» часов на заседании диссертационного совета при Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублевское шоссе, 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «_____» _____ 2009 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

Д. Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

Ожирение является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества, актуальность которого определяется в первую очередь его высокой распространенностью. Согласно статистике, ожирением страдают 7% населения земного шара. В России, в среднем, 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25% - избыточную массу тела [Бубнова М.Г., 2005]. В большинстве стран Западной Европы от 9 до 20% взрослого населения имеют ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) и более четверти - избыточную массу тела (ИМТ > 25 кг/м²), в США - 25% и 50%, соответственно. Во многих экономически развитых странах за последнее десятилетие распространенность ожирения увеличилась вдвое [WHO, 2007].

Согласно мнению большинства ученых, ожирение является независимым фактором риска основных коронарных событий. В связи с неуклонным ростом численности больных ИБС с ожирением, эти пациенты все чаще становятся кандидатами на проведение как эндоваскулярных коронарных вмешательств, так и аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Как известно, реваскуляризация миокарда является одним из наиболее эффективных методов лечения больных с разными формами ИБС [Бокерия Л.А., 1996]. Совершенствование хирургической техники, долгосрочная антиагрегантная и гиполипидемическая терапия привели к тому, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и АКШ получили широкое применение в клинической практике большинства стран.

По сей день многими хирургами ожирение рассматривается как предиктор развития неблагоприятных событий после реваскуляризации миокарда. В 1998 году в рекомендациях кардиоторакального европейского сообщества к проведению АКШ, ожирение было обозначено как «независимый предиктор увеличения послеоперационной смертности у больных, направляемых на коронарное шунтирование» [*Birkmeyer N.J.O. и соавт., 1998*]. Однако, в последнее время, мнения клиницистов в отношении развития ближайших послеоперационных осложнений у больных с ожирением крайне противоречивы. По мнению ряда ученых, ожирение, в особенности выраженное, приводит к значительному увеличению госпитальных послеоперационных осложнений, включая смертность. По мнению других авторов, результаты реваскуляризации больных с ожирением сопоставимы с результатами операции у больных, не страдающих ожирением. Недостатком большинства из этих исследований является, во-первых, отсутствие учета влияния на конечный результат остальных факторов риска, объединенных на сегодняшний день в метаболический синдром, который, в большинстве случаев, сопутствует ожирению. Во-вторых, не всегда учитывается степень выраженности ожирения и тип ожирения (как известно, именно абдоминально-висцеральное ожирение является наиболее атерогенным). В-третьих, в ряде исследований, малая выборка больных с развившимися осложнениями, не позволила сделать однозначные выводы о роли ожирения в развитии осложнений на различных этапах наблюдения после операции реваскуляризации миокарда.

По-видимому, эти факторы являются определяющими в, сложившихся на сегодняшний день, противоположных мнениях о роли ожирения в развитии непосредственных и отдаленных осложнений после реваскуляризации миокарда.

Сложившаяся противоречивая ситуация этого столь актуального вопроса и послужила поводом для проведения нашего исследования, **целью** которого стала оценка и оптимизация результатов хирургического лечения ИБС у больных с ожирением. Для достижения цели нами были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Оценить влияние ожирения на особенности клинических проявлений ИБС.
2. Изучить результаты неинвазивной диагностики ИБС у больных с ожирением.
3. Оценить особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ИБС с ожирением.
4. Изучить непосредственные результаты реваскуляризации миокарда у больных ИБС с ожирением.
5. Изучить отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у больных ИБС с ожирением.
6. Разработать опорные диагностические пункты до- и послеоперационного обследования и ведения больного ИБС с ожирением.

Научная новизна.

На сегодняшний день, данное исследование является первым в отечественной медицине исследованием, в котором определена роль ожирения как предиктора развития осложнений у больных кардиохирургического профиля. Представлен комплексный анализ

результатов клинико-функционального обследования у больных с ожирением, направляемых на операцию реваскуляризации миокарда. Изучены непосредственные и отсроченные результаты после чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования. Выявлен наиболее эффективный способ подготовки больных к оперативному лечению для минимизации осложнений. Определена наиболее оптимальная тактика выполнения стентирования коронарных артерий у больных с ожирением. Определена наиболее эффективная методика выполнения коронарного шунтирования для снижения частоты некоторых осложнений госпитального этапа. Определены предикторы развития осложнений отдаленного этапа наблюдения.

Практическая значимость результатов исследования.

Разработаны практические рекомендации по оптимизации методики выполнения ЧКВ и ангиагрегантной подготовки больных ИБС с ожирением, что позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты ЧКВ. Полученные результаты позволят снизить частоту возникновения после ЧКВ таких сердечно-сосудистых осложнений, как сердечная смерть, инфаркт миокарда и рестеноз целевого стеноза у больных ИБС с ожирением. Даны рекомендации по предоперационной подготовке и методике выполнения АКШ у больных ИБС с ожирением, позволяющие уменьшить частоту развития ряда послеоперационных осложнений. Разработаны диагностические опорные диагностические пункты до- и послеоперационного обследования и ведения больного ИБС с ожирением.

Внедрение в практику.

Основные результаты исследования, научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику отделения хирургического лечения заболеваний коронарных и магистральных артерий Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, а также могут быть использованы в других кардиологических, кардиохирургических клиниках, диагностических центрах и многопрофильных медицинских учреждениях, занимающихся лечением сердечно-сосудистой патологии. Материалы диссертации используются в лекциях и научно-практических семинарах для врачей практического здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту.

Наличие абдоминального ожирения у больных ИБС в 68% сопровождается метаболическим синдромом, в частности, артериальной гипертензией, дислипидемией, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе.

К клинико-диагностическим особенностям ИБС, выявляемым у больных с ожирением при обследовании сердечно-сосудистой системы (данные ЭКГ, ЭХО КГ, коронарографии, лабораторном обследовании) относятся: молодой возраст начала клинических проявлений ИБС, частая манифестация ИБС в виде острого коронарного синдрома (без предшествующей стенокардии), хронотропное влияние ожирения на сердце, часто выявляемые изменения вольтажа зубцов и комплексов на ЭКГ, увеличение интервала QT, ложно-положительные признаки нижнего инфаркта миокарда ЛЖ, увеличение объемов полостей и толщин стенок сердца по данным ЭхоКГ, независимая роль ожирения в развитии

гипертрофии ЛЖ, а также, комбинированная гиперлипидемия, гипер-С-протеинемия, гиперинсулинемия, гиперфибриногенемия, гипергомо-цистеинемия, повышение гликированного гемоглобина крови.

Сочетание ожирения и сахарного диабета является наиболее неблагоприятным с точки зрения поражения коронарных артерий у больных ИБС, а именно стенового, диффузного и окклюзионного поражения коронарных артерий.

Непосредственные результаты ЧКВ у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия ожирения достоверно не различаются.

Использование двойной (600 мг) дозы клопидогреля в сочетании с ацетилсалициловой кислотой за 24 часа до ЧКВ эффективнее обеспечивает достижение оптимального уровня агрегации тромбоцитов.

В полугодовые сроки наблюдения наличие ожирения у больных ИБС увеличивает относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть, инфаркт миокарда и рестеноз целевого стеноза) после ЧКВ с применением стентов без антипролиферативного покрытия в 2,3 раза.

Наличие ожирения у больных ИБС не влияет на полугодовую эффективность ЧКВ при использовании стентов с антипролиферативным покрытием.

Наличие ожирения у больных ИБС после операции АКШ является независимым предиктором развития наджелудочковых нарушений ритма и раневых инфекционных осложнений на госпитальном этапе наблюдения.

Ожирение является независимым фактором риска, увеличивающим риск развития инфаркта миокарда, возврата стенокардии и

дисфункции аутовенозных шунтов в трехлетний период наблюдения у больных ИБС после АКШ.

Апробация диссертационной работы.

Материалы диссертации доложены на VII, VIII, IX, X, XI и XII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва 2003-2009г), на VII, VIII, IX, X, XI, XII и XIII ежегодных сессиях НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2003-2009гг.). Работа апробирована на совместной межклинической конференции НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева (2009г).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 35 работ, в том числе, 10 статей в журналах рекомендуемых ВАК.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, пяти глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 38 работ отечественных и 358 зарубежных авторов. Работа изложена на 267 страницах машинописного текста, содержит 70 таблиц и 48 рисунков и графиков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Структура работы. В данной работе, представлены результаты и анализ трех исследований, изучавших больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением. Во всех трех исследованиях руководствовались как критериями включения больных в исследование: наличие объективно подтвержденной ИБС (клинически выраженного атеросклероза коронарных артерий), так и четкими критериями исключения из исследования, которые, по

нашему мнению, могли самостоятельно влиять на непосредственные и отдаленные результаты оперативного вмешательства и, тем самым, снижать достоверность статистического анализа. К критериям исключения были отнесены:

- возраст старше 75 лет
- резко сниженная фракция выброса ЛЖ (ОФВ менее 35%)
- проведение сочетанных операций коронарного шунтирования (с резекцией аневризмы ЛЖ, с проведением одномоментной реваскуляризации других сосудистых бассейнов, с одномоментным проведением клапанной реконструкции)
- повторная операция реваскуляризации миокарда (являлась критерием исключения только для пациентов, включенных в третью часть исследования (см. далее)).

Для решения поставленных задач мы включили в исследование 327 больных ИБС, из которых 196 (60%) страдало ожирением, 131 (40%) – без ожирения (группа сравнения). Все пациенты, вошедшие в исследование, находились на стационарном лечении и в дальнейшем были прооперированы по поводу ИБС (ангиопластика со стентированием или аортокоронарное шунтирование) в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в период с 2002 по 2007 гг.

Все больные исходно распределялись на группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Наличие и степень ожирения оценивалось определением индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле [ИМТ = кг/м²]. Использованная классификация представлена National Institutes of Health (1998) и определяет, что:

- ИМТ при дефиците массы тела < 18,5 кг/м²

- ИМТ в норме = 18,5–24,9 кг/м²
- ИМТ при избыточной массе тела (предожирение) = 25–29,9 кг/м²
- ИМТ при ожирении 1 степени = 30,0–34,9 кг/м²
- ИМТ при ожирении 2 степени = 35–39,9 кг/м²
- ИМТ при ожирении 3 степени > 40 кг/м².

То есть, ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Диагноз метаболического синдрома (МетС) ставился согласно классификации ВОЗ (2001) г. при наличии как минимум трех из пяти факторов риска:

- ☒ центральный (абдоминальный) тип ожирения: ИМТ > 30 кг/м² или объем талии (ОТ) у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см;
- ☒ артериальная гипертензия: систолическое АД > 135 мм рт.ст. и/или диастолическое АД > 85 мм рт. ст.;
- ☒ дислипидемия: уровень ТГ > 1,69 ммоль/л как показатель, коррелирующий с наличием мелких плотных частиц ЛПНП; уровень ХС ЛПВП < 1,04 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;
- ☒ нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия ≥ 7.8 ммоль/л и ≤ 11.1 ммоль/л. или сахарный диабет 2 типа;
- ☒ инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

Для определения инсулинорезистентности использовалась методика расчета ИР НОМА (Insulin resistance Homeostasis Model Assessment) по формуле:

[ИР НОМА = глюкоза (моль/л) x инсулин (мкЕд/мл) / 22,5],
рекомендации к применению которой, были озвучены в 2002 г.

Статистическая обработка.

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; для трех и более независимых групп с отличным от нормального распределения признаков использовали непараметрические, альтернативные однофакторному дисперсионному анализу, тесты – ранговый тест ANOVA Крускал-Уоллиса и медианный тест. Для сравнения двух зависимых групп использовали тест согласованных пар Вилкоксона; для трех и более групп – тест Фридмена ANOVA. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа в большинстве случаев определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена, поскольку распределение признаков в этих случаях было отлично от нормального, при гауссовском распределении определяли коэффициент корреляции Пирсона. Кроме этого для дополнительной констатации наличия корреляции необходимым условием был уровень статистической значимости $p < 0,05$. При обработке данных исследования применяли анализ дожития по методам Каплан-Мейера и таблиц жизни, при сравнении актуарных кривых тесты Гехана-Вилкоксона 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.

Результаты и обсуждение.

В *первое*, одномоментное, частично ретроспективное, исследование вошли 321 больной ИБС, из которых 194 страдало ожирением, 127 – без ожирения (группа контроля). Задачей первого исследования стало выявление клинических и диагностических особенностей ИБС у больных с ожирением, а также особенностей атеросклеротического поражения коронарных артерий. Результаты, полученные в этом исследовании свидетельствуют о том, что больные ИБС с сопутствующим ожирением в сравнении с больными без ожирения в более молодом возрасте становятся претендентами на хирургическое лечение ИБС. Среди больных ИБС с ожирением манифестация ИБС в виде острого коронарного синдрома (без предшествующей стенокардии) происходила в 2,3 раза чаще, чем в группе без ожирения (Табл.1). Не выявлено статистически значимых различий между группами больных в отношении тяжести стенокардии, наличия перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, сопутствующего мультифокального атеросклероза. Однако, среди больных ИБС с ожирением достоверно чаще диагностируются заболевания щитовидной железы, почечная патология, холецистит, панкреатит, подагрическая болезнь и варикозная болезнь вен нижних конечностей.

В нашем исследовании 68% больных ИБС с абдоминальным ожирением страдали сопутствующим метаболическим синдромом, в частности, артериальной гипертензией - 92%, дислипидемией – 64%, сахарным диабетом, в том числе, НТГ – 39%.

Таблица 1.

**Сравнительная характеристика клинических данных
и факторов риска.**

Показатели	Контроль (n = 127)	Ожирение без МетС (n = 62)	Ожирение + МетС (n = 132)	P
Возраст	57,8±11	53,1±12	50,5±12	0,001
Женщины	15 (11%)	8 (13%)	18 (14%)	нд
Длительность ИБС	54±9 мес.	37±11 мес.	23±8 мес.	<0.001
Инфаркт миокарда в анамнезе	81 (64%)	22 (70%)	87 (67%)	нд
Манифестация ИБС в виде острого коронарного с-ма	22 (17%)	28 (45%)	48 (36%)	<0.001
Стенокардия (CCS): I-II ФК	18 (13%)	8 (12.8%)	16 (12%)	нд
III ФК	64 (50%)	33 (53%)	68 (51.5%)	нд
IV ФК	41 (31%)	19 (31%)	44 (33%)	нд
Безболевая ишемия	1 (0,8%)	1 (1.6%)	2 (1.5%)	нд
Нестабильная стенокардия	3 (2,2%)	1 (1.6%)	2 (1.5%)	нд
Курение	102 (80%)	41 (66%)	81 (61%)	0.02
Атеросклероз БЦА	16 (13%)	9 (14,5 %)	17 (12.8%)	нд
Атеросклероз артер. нижн. конечностей	11 (8.6%)	7 (11%)	12 (9%)	нд
Стенозы почеч. арт.	2 (1,6%)	2 (3,2%)	1 (0,7%)	нд
Варикозная болезнь	8 (6,3%)	7 (11%)	21 (16%)	0,01
Патология щитовидной железы	12 (9,4%)	9 (14,5%)	21 (15.5%)	0.01
Хр. обструктивный бронхит	23 (18%)	6 (10%)	18 (14%)	0,041
Патология почек	14 (11%)	11 (18%)	25 (19%)	0.03
Хр. холецисто- панкреатит	18 (14%)	14 (22%)	32 (24%)	0.02
Подагра	2 (1.6%)	3(4,8%)	10 (7,6%)	0,01

Нд – нет достоверных статистических различий.

Результаты ЭКГ покоя свидетельствуют, что у больных с выраженным ожирением изменения вольтажа комплексов QRS

регистрируются в 10 раз чаще, увеличение интервала QT в 2,8 раза чаще, отклонение электрической оси влево – в 1,4 раза чаще, изменения левого предсердия – в 1,8 раза чаще, уплощения зубцов T в задне-боковых отведениях – в 1,75 раза чаще, депрессия сегмента ST - в 1,5 раза чаще, гипертрофия ЛЖ (ЭКГ критерии Корнелла) – 1,75 раза чаще, по сравнению с больными без ожирения.

Кроме этого у 14% больных с выраженным ожирением регистрировались ложно-положительные признаки нижнего инфаркта миокарда, чего не наблюдалось в группе контроля. Суточное ЭКГ–мониторирование выявило, что наличие ожирения у больных ИБС ассоциируется с хронотропным влиянием на сердце и более частым диагностированием наджелудочковых нарушений ритма, в сравнении с больными ИБС без сопутствующего ожирения. Результаты эхокардиографии выявили, что среди больных ИБС с ожирением, в сравнении с больными без ожирения, в 2,2 раза чаще диагностируется гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). При этом у больных с выраженным ожирением преобладают патологические типы геометрии ЛЖ: эксцентричная гипертрофия (38% больных) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (25%) (Рис.1). Показано, что влияние артериальной гипертензии и ожирения на частоту диагностирования гипертрофии ЛЖ статистически значимо не различается, что подтверждает его независимую роль в развитии ГЛЖ (Рис. 2). Также, анализ результатов ЭхоКГ покоя выявил у больных ИБС с ожирением достоверное увеличение средних значений объемов сердца, толщины задней стенки ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), а также, индекса ММЛЖ.

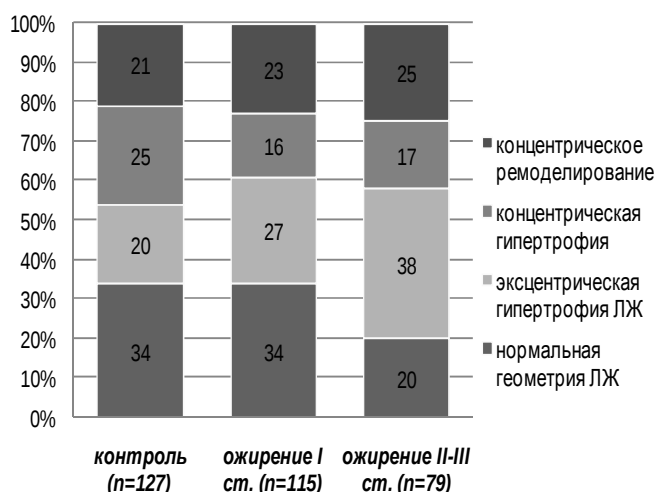


Рис.1. Распределение типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от выраженности ожирения.

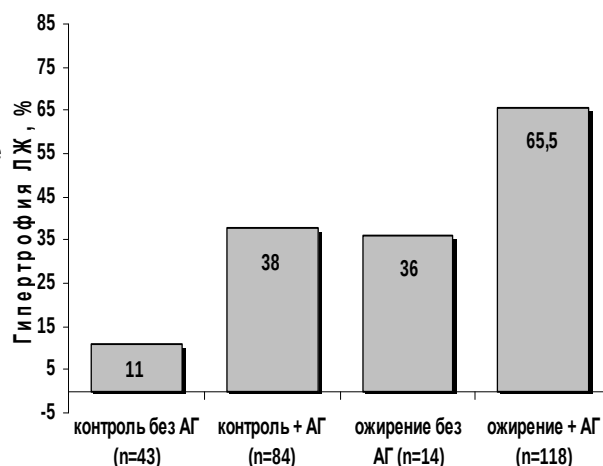


Рис.2. Влияние ожирения и АГ на развитие ГЛЖ.

Анализ результатов коронарографии не обнаружил различий в количестве и степени поражения коронарных артерий между больными в зависимости от индекса массы тела. При этом, у больных с ожирением было выявлено достоверно более частое диагностирование поражений ствола ЛКА, окклюзии и диффузного поражения коронарных артерий. Однако, после поправки на сахарный диабет, каждое из различий потеряло статистическую достоверность, а при последовательном устранении других факторов метаболического синдрома (АГ и дислипидемии) различие продолжало быть достоверно значимым. Полученные данные свидетельствовали о том, что сопутствующий сахарный диабет среди больных ИБС с ожирением является фактором, ассоциирующимся с высокой частотой выявления наиболее неблагоприятного поражения коронарного русла.

Результаты лабораторного обследования показали, что наличие абдоминального ожирения ассоциируется с комбинированной

гиперлипидемией, имеющей целый ряд атерогенных характеристик (в частности сниженный уровень ХС ЛВП, а также высокая концентрация ХС ЛНП). Наличие метаболического синдрома у больных с ожирением усугубляет нарушения липидного обмена среди больных ИБС с ожирением. Также, выявлена прямая статистически высоко значимая корреляция между индексом массы тела и уровнями С-реактивного белка, гомоцистеина, фибриногена и инсулина (Табл.2).

Таблица 2.

Ранговая корреляция Спирмена между исследуемыми признаками.

	возраст	ИМТ	Ср.АД	ППГ	ТГ	СРБ	НбА1с	гомоцистеин	фибриноген	инсулин
возраст	-									
ИМТ	0,1849 P=0,02	-								
Ср.АД	0,1102 p=0,69	0,5607 P=0,004	-							
ППГ	0,2522 P=0,03	0,61 P=0,001	0,172 P=0,01	-						
ТГ	0,022 P=0,89	0,4802 P=0,008	0,056 P=0,92	0,21 P=0,02	-					
С-РБ	0,025 P=0,67	0,3109 P=0,001	0,168 P=0,02	0,27 P=0,04	0,05 P=0,21	-				
НбА1	0,1482 P=0,024	0,2228 P=0,006	0,023 P=0,19	1,09 P<0,001	0,16 P=0,19	0,28 P=0,00	-			
гомоцистеин	0,045 P=0,11	0,2483 P=0,022	0,029 P=0,28	0,16 P<0,001	0,106 P=0,03	0,39 P=0,59	0,129 P=0,09	-		
фибриноген	0,19 P=0,041	0,2563 P=0,019	0,113 P=0,04	0,384 P=0,038	0,316 P=0,39	0,289 P=0,01	0,1983 P=0,001	0,191 P<0,001	-	
инсулин	0,21 P=0,039	0,89 P<0,001	0,19 P=0,01	0,998 P<0,001	0,298 P=0,04	0,46 P<0,001	0,8996 P=0,001	0,018 P=0,51	0,21 P=0,01	

Примечание: в столбце указан коэффициент корреляции Спирмена (r) и уровень достоверности (P). При r от 0 до -0,25 и до + 0,25 корреляция слабая; при r от 0,26 до 0,75 – средняя корреляция, при r более 0,75 (или -0,75) – сильная корреляция. При P<0.05 различия считались статистически значимыми (выделены штриховкой).

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ср. АД – среднее артериальное давление, ППГ – постпрандиальная глюкоза, ТГ – триглицериды, С-РБ – С-реактивный белок, НбА1с – гликированный гемоглобин.

Второе исследование, задачей которого стала оценка и анализ результатов ЧКВ с применением стентов с покрытием и без покрытия у больных ИБС с ожирением, состояло из двух этапов: ближайшего (госпитального) и отсроченного (в среднем 16,7 месяцев наблюдения) и включило 115 больных ИБС.

Первый (*ближайший этап*) этого исследования не выявил статически значимых различий в эффективности ЧКВ между больными с ожирением и без: непосредственный клинический эффект независимо от типа используемого стента наблюдался практически у всех больных. Кроме оценки клинической и ангиографической эффективности ЧКВ, в задачи ближайшего этапа входила также оценка эффективности стандартной антиагрегантной подготовки к ЧКВ (клопидогрель 300 мг + аспирин 100 мг) у больных ИБС с ожирением. Полученные результаты продемонстрировали достоверно меньший антиагрегантный ответ на комбинированную терапию у больных с ожирением: через 24 часа после приема нагрузочной дозы в группе без ожирения произошло снижение агрегации тромбоцитов в 1,89 раз, а в группе больных с ожирением – в 1,4 раза от исходного уровня ($P < 0,01$). Были получены данные о том, что среди больных с ожирением недостаточный эффект от антиагрегантов развивается в 3,6 раза чаще чем у больных без ожирения (Рис.3.).

Также была подтверждена эффективность и значимость применения высоких нагрузочных доз антиагрегантов у больных находящихся на «хроническом» приеме клопидогреля перед ЧКВ.

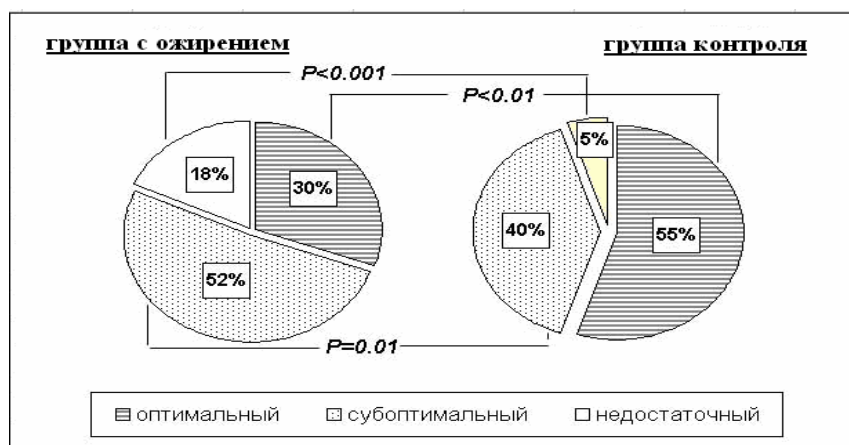


Рис.3.

Качество антиагрегантного ответа через 24 часа после приема клопидогреля 300 мг и аспирина 100 мг.

Использование высоких доз клопидогреля (600 мг и 900 мг) у больных с ожирением за 24 часа до предполагаемого вмешательства оказалось достоверно эффективнее нагрузочной дозы 300 мг ($P<0.001$), так как обеспечило более раннее и более выраженное подавление функции тромбоцитов достижение оптимального уровня агрегации тромбоцитов перед ЧКВ (Рис.4).

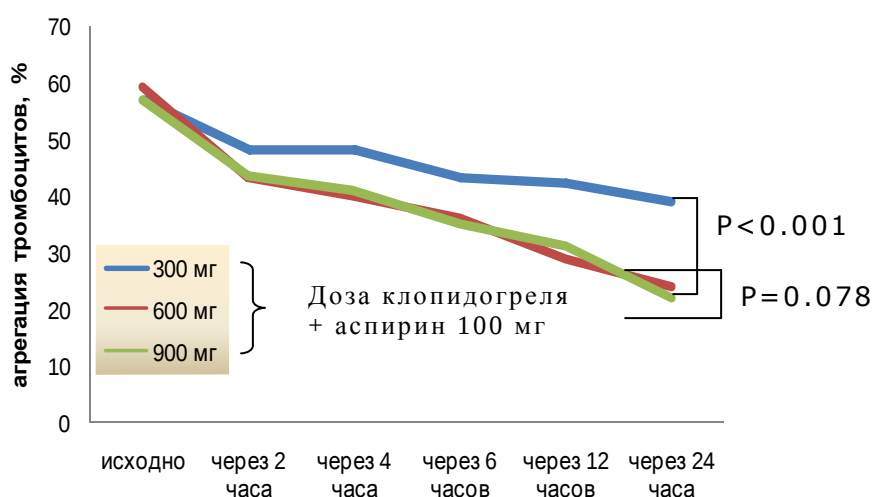


Рис. 4.

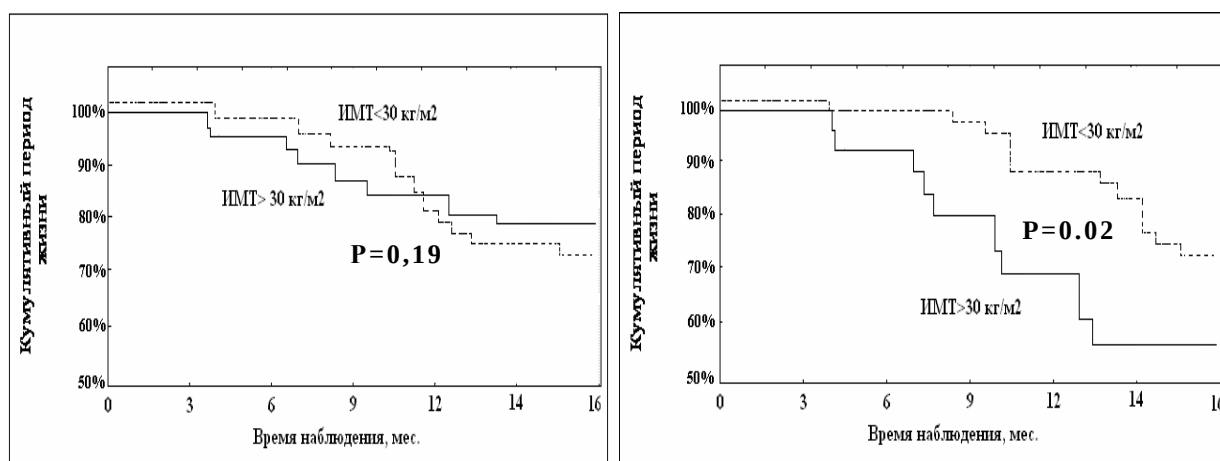
Эффективность применения различных нагрузочных доз клопидогреля у больных с ожирением.

Однако, использование более высоких доз (900 мг) в сравнении с двойной дозой (600 мг) по результатам агрегометрии преимуществ не имело.

Второй *отдаленный этап* исследования (от 7 до 32 месяцев наблюдения после ЧКВ, в среднем 16,7 месяцев) продолжили 82 больных ИБС после ЧКВ, из них 42 с ожирением, 40 – группа сравнения. Задачей второго этапа исследования стало проведение анализа отдаленных результатов ЧКВ среди двух исследуемых групп, оценки эффективности лечения 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. Было выявлено, что у 31,8% больных с ожирением после постановки стентов без покрытия в отдаленном периоде наблюдения имелись признаки рестеноза области целевого стеноза, требовавшего повторной реваскуляризации, что достоверно выше в сравнении с результатами в группе контроля (13,6%). При использовании стентов с покрытием, частота выявления рестеноза у больных с ИМТ>30 кг/м² статистически значимо не различалась в сравнении с больными контрольной группы. Структура рестеноза выявляемая у больных с ожирением после использования непокрытых стентов имеет чаще диффузный характер, реже – локальный или окклюзия.

Кумулятивный период жизни без развития сердечно-сосудистых осложнений, включающих сердечную смерть + инфаркт миокарда + рестеноз целевого стеноза (MACE) после ЧКВ с имплантацией *покрытых* стентов в течение полутора лет наблюдения между больными с ожирением и без, достоверно не различались (80% и

73%, ($P=0.09$); соответственно (Рис. 5 А). Кумулятивный период жизни без развития сердечно-сосудистых осложнений, включающих сердечную смерть + инфаркт миокарда + рестеноз целевого стеноза (МАСЕ) после ЧКВ с имплантацией *непокрытых* стентов у больных без ожирения достоверно выше (72,3%), чем у больных с ожирением (55,5%), ($P=0.02$) (Рис. 5 Б).



А.

Б.

Рис. 5.

Кумулятивный период жизни без развития МАСЕ в зависимости от ИМТ у больных ИБС после ЧКВ с использованием покрытых стентов (А) и непокрытых стентов (Б) (метод Каплан-Майера).

По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами возникновения МАСЕ у больных ИБС после ЧКВ с использованием *стентов с покрытием* являются – сахарный диабет (относительный риск (ОР) увеличивается в 2,2 раза), ЛПВП крови менее 1 ммоль/л (ОР увеличивается в 2 раза), диаметр стента равный или менее 3,0 мм (ОР увеличивается в 2,1 раза), длина стента более 23 мм (ОР увеличивается в 1,2 раза). То есть, эти показатели являются

наиболее значимыми предикторами развития МАСЕ у больных после ЧКВ с использованием покрытых стентов.

По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимым предикторами возникновения МАСЕ у больных ИБС после ЧКВ с использованием *стентов без покрытия* являются – индекс массы тела (ИМТ) (при ИМТ более 30 кг/м² - ОР повышается в 2,3 раза), сахарный диабет (повышает ОР в 4,5 раза), инсулинорезистентность (повышает ОР в 3,4 раза), концентрация триглицеридов более 1,7 ммоль/л (увеличивает ОР в 2,7 раза), диаметр стента равный или менее 3.0 мм (увеличивает ОР в 3,5 раза), длина стента более 23 мм (ОР возрастает в 1,5 раза).

Задачей *третьего*, сходного по дизайну со вторым, исследования стала оценка и анализ результатов коронарного шунтирования у больных с ожирением, оценка непосредственной и отдаленной эффективности вмешательства, выявление предикторов развития послеоперационных осложнений госпитального и отдаленного после АКШ этапов.

В первый *ближайший этап* третьего исследования вошло 212 больных ИБС, с уже определенными показаниями к проведению АКШ, из них 135 больных с ожирением, 77–без ожирения (группа сравнения). АКШ выполнялась с использованием разных методик: с использованием ИК и без.

Достоверных различий в развитии госпитальной смертности среди исследуемых групп больных выявлено не было. Анализ нелетальных осложнений после АКШ не выявил достоверных различий в частоте возникновения инфарктов миокарда, нарушений мозгового кровообращения, развития послеоперационных пневмоний и

возврата стенокардии в ближайшем послеоперационном периоде между больными с ожирением и без.

Таблица 3.

Виды оперативных вмешательств.

Показатель	Без ожирения (n=77)	Умеренное ожирение (n=68)	Выраженное ожирение (n=67)	P
Статус операции:				
- плановые	94,9%	95,6%	95,6%	нд
- ургентные	5,1%	4,4%	4,4%	нд
АКШ с ИК	48 (62%)	41 (60%)	45 (67%)	нд
АКШ без ИК	29 (38%)	27 (40%)	22 (33%)	нд
АКШ + ТМЛР	10 (12%)	7 (10%)	6 (9%)	нд
Использование ВАБК, %	7,8	5,9	5,9	нд
Время перфузии, мин.	97,0	98,9	98,6	нд
Время пережатия аорты, мин.	64,2	65,1	64,8	нд
Индекс реваскуляризации	2,9	2,7	2,5	0,01

Однако, у больных с умеренным и выраженным ожирением, в сравнении с больными без ожирения, достоверно чаще развивались наджелудочковые нарушения ритма (10,3% и 13,4% против 6,5%, соответственно, $P=0,01$), поверхностные инфекционные раневые осложнения (7,4% и 12% против 5,2%, соответственно, $P=0,01$), глубокие раневые осложнения (4,5% и 7,5% против 1,3%, соответственно, $P=0,001$), признаки плевро-перикардита (13% и 23% против 6,5%, соответственно, $P=0,001$), инфекции мест взятия кондуитов (10,3% и 10,5% против 3,9%, соответственно, $P=0,02$) и, достоверно реже имели место кровотечения, требовавшие проведения реоперации (0 и 1,5% против 6,5%, соответственно, $P=0,03$). Кроме этого у больных с выраженным ожирением чаще, чем в остальных группах развивалась инфекция мочевыводящих

путей (10,5% против 3% и 3,9% у больных с умеренным ожирением и без ожирения соответственно, $P=0.01$). Увеличение частоты развития указанных осложнений госпитального этапа достоверно увеличило длительность койко-дня у больных с умеренным и выраженным ожирением.

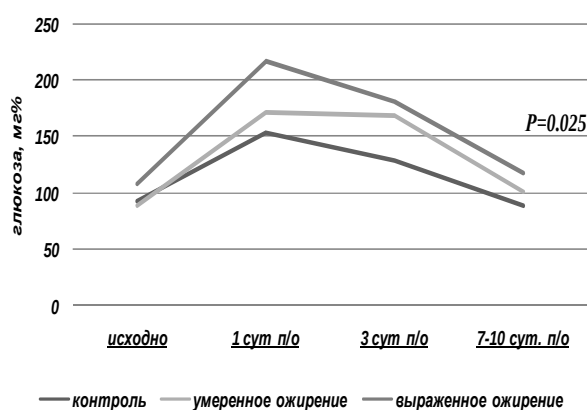
Таблица 4.

Нелетальные послеоперационные осложнения.

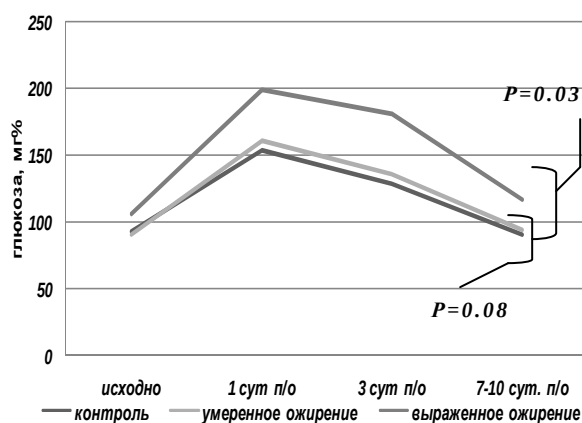
<i>Послеоперационные осложнения</i>	<i>Без ожирения (n=77)</i>	<i>Умеренное ожирение (n=68)</i>	<i>Выраженное ожирение (n=67)</i>	<i>P*</i>
<i>Реоперация по поводу кровотечения</i>	5 (6,5%)	1 (1,5%)	0.0	0,03
<i>Инфаркт миокарда</i>	2 (2,6%)	1 (1,5%)	0.0	нд
<i>Возврат стенокардии</i>	2 (2,6%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	нд
<i>Наджелудочковые нарушения ритма</i>	5 (6,5%)	7 (10,3%)	9 (13,4%)	0,01
<i>ОНМК, отек мозга</i>	2 (2,6%)	2 (3%)	2 (3%)	нд
<i>Дыхательная недостаточность</i>	1 (1,3%)	0.0	1 (1,5%)	нд
<i>Почечная недостаточность</i>	3 (3,9%)	3 (4,5%)	3 (4,5%)	нд
<i>Инфекционные и раневые послеоперационные осложнения</i>				
<i>Поверхностные раневые осложнения</i>	4 (5,2%)	5 (7,4%)	8 (12%)	0,01
<i>Глубокие раневые осложнения</i>	1 (1,3%)	3 (4,5%)	5 (7,5%)	0,001
<i>Плевро-перикардит</i>	5 (6,5%)	9 (13%)	16 (23%)	0,001
<i>Пневмония</i>	3 (3,9%)	2 (3%)	3 (4,5%)	нд
<i>Инфекция мочевыводящих путей</i>	3 (3,9%)	2 (3%)	7 (10,5%)	0,01
<i>Инфекция мест взятия кондуитов ноги</i>	3 (3,9%)	7 (10,3%)	7 (10,5%)	0,02
<i>Средний койко-день</i>	14±6,2	17±7	18,5±8	0,01

* При сравнении использовали тест Манна–Уитни.

У больных с ожирением в раннем послеоперационном периоде вне зависимости от наличия сахарного диабета наблюдается декомпенсация углеводного обмена (6 А, Б), кроме этого имеет место усугубление инсулинрезистентности, увеличение концентрация С-реактивного белка, гомоцистеина и фибриногена крови.



А.



Б.

Рис. 6.

Динамика гликемии у исследуемых больных на различных этапах до (А) и после (Б) поправки на сахарный диабет.

Согласно результатам нашего исследования проведение деконтоминации желудочно-кишечного тракта (фузидин 1,5 гр/сут + бисептол 2 гр/сут или рифампицин 0.6 гр/сут + бисептол 2 гр/сут) у больных с ожирением за 2-ое суток до операции, эффективно способствует снижению риска развития инфекционных раневых осложнений и инфекции мочевыводящих путей у больных с ожирением, но не влияет на частоту развития послеоперационной пневмонии, выпотного плевро-перикардита и инфекционного поражения мягких тканей в области взятия кондуитов.

Столь выраженное множество факторов (таких как, возраст, пол, сахарный диабет, время ИК, проведение деконтоминации,

наличие сахарного диабета, повышение СРБ, глюкозы, инсулина, лейкоцитов и мн. др.), которые могли бы как напрямую или опосредованно повлиять на развитие осложнений после операции, так и являться маркером их возникновения, привело к необходимости проведения регрессионного анализа для определения непосредственной роли ожирения в развитии осложнений после операции. Анализировались госпитальная летальность и те качественные показатели (послеоперационные осложнения), при сравнении которых по тесту Манна-Уитни были получены статистически значимые различия между группами, а именно – наджелудочковые нарушения ритма, кровотечение и инфекционные раневые осложнения. Результаты однофакторной и многофакторной логистической регрессии представлены в таблице 5. Взаимосвязи между наличием ожирения и госпитальной летальности не было выявлено ни по результатам однофакторного (ОР – 1,00, $P=0,82$ – для больных с умеренным ожирением и ОР – 1,24, $P=1,01$ – для больных с выраженным ожирением), ни по результатам многофакторного анализа (ОР – 1,06, $P=0,68$ – для больных с умеренным ожирением и ОР – 1,27, $P=0,86$ – для больных с выраженным ожирением). Также, наличие умеренного ожирения достоверно не увеличивало вероятность развития наджелудочковых нарушений ритма ни при однофакторном (ОР – 1,32, $P=0,07$), ни при многофакторном анализе (ОР – 1,12, $P=0,09$). Однако, при выраженном ожирении вероятность возникновения нарушений ритма достоверно увеличивалась в 1,4 раза ($P=0.033$), и, сохраняла статистическую значимость после многофакторного анализа ($P=0.04$).

Таблица 5.

Взаимосвязь между ожирением и послеоперационными осложнениями по результатам регрессионного анализа.

	Умеренное ожирение			Выраженное ожирение		
	ОР*	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
<u>Госпитальная летальность</u>						
Однофакторный анализ	1,00	0,77–1,32	0,82	1,24	0,90–1,41	1,01
Многофакторный анализ ^Λ	1,06	0,88–1,48	0,68	1,27	0,92–1,59	0,86
<u>Наджелудочковые нарушения ритма</u>						
Однофакторный анализ	1,32	0,76–1,56	0,07	1,40	0,68–1,62	0,033
Многофакторный анализ ^Υ	1,12	0,70–1,35	0,09	1,32	0,70 –1,35	0,04
<u>Кровотечение</u>						
Однофакторный анализ	0,59	0,35–0,77	0,001	0,38	0,20– 0,48	0,023
Многофакторный анализ [#]	0,61	0,35–0,81	0,006	0,42	0,24– 0,56	0,016
<u>Раневые осложнения</u>						
Однофакторный анализ	2,13	1,56–2,50	<0,001	2.40	1,77–4,13	<0,001
Многофакторный анализ ^{&}	2,41	1,93–3,22	0.01	2.92	2,04–5,19	0,005

Сокращения: ОР– относительный риск, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; P считали статистически значимым при значении менее 0.05.

Примечания: * - группа больных без ожирения использовалась как группа для сравнения

^Λ - после поправки на возраст, фракцию выброса, мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет, поражение левой коронарной артерий, время ИК.

- ^Υ - после поправки на электролитные нарушения, ЦВД, гипертрофию ЛЖ, КДО ЛЖ, размеры левого предсердия

[#] - после поправки на время ИК, количество дистальных анастомозов, количество лазерных перфорации при ТМЛР.

[&] - после поправки на возраст, сахарный диабет, время пережатия аорты, почечную недостаточность, наличие хронических обструктивных заболеваний легких, количество лазерных перфорации при ТМЛР.

По сравнению с больными без ожирения, наличие умеренного и выраженного ожирения при однофакторном анализе ассоциировалось с достоверным снижением периоперационных кровотечений (ОР – 0,59, $P=0.001$ и ОР – 0,38, $P=0,023$, соответственно).

Это соотношение не претерпело существенных изменений после поправки на возраст, число дистальных анастомозов и количество лазерных перфорации при ТМЛР как у больных с умеренным (ОР – 0,61, $P=0,006$), так и с выраженным ожирением (ОР – 0,42, $P=0,016$). Однофакторный анализ показал, что наличие умеренного и выраженного ожирения увеличивает относительный риск развития раневых инфекции в 2,13 ($P<0.001$) и 2,4 ($P<0.001$) раза, соответственно.

Другими достоверными предикторами развития раневых осложнений оказались: возраст старше 65 лет (ОР – 2,15, $P=0.004$), сахарный диабет (ОР – 2,42, $P<0.001$), время пережатия аорты более 120 мин. (ОР – 1,56, $P=0.01$), почечная недостаточность (ОР – 1,80, $P=0.02$), наличие ХОБЛ (ОР – 2,12, $P=0.01$), использование лазерной реваскуляризации (ОР – 1,31, $P=0.03$). После поправки на указанные выше факторы риска, умеренное ожирение (ОР–2,41, 95% ДИ – 1,93–3,22, $P=0.01$) и выраженное ожирение (ОР–2,92, 95% ДИ – 2,04–5,19, $P=0.005$) продолжали оставаться достоверными предикторами развития раневых инфекционных осложнений.

Также, проводили сравнение эффективности двух методов АКШ (с ИК и без ИК) в перспективе развития периоперационных осложнений у больных с ожирением. Регрессионный анализ, использованный с этой целью, продемонстрировал статистически значимое преимущество операции без ИК в отношении смертности,

инотропной поддержки, продолжительности ИВЛ, кровопотери и потребности в использовании эритроцитарной массы, развития послеоперационных нарушений ритма, неврологических осложнений, инфекционных осложнений со стороны торакотомической раны (но всех инфекционно-гнойных осложнений), и койко-дня после операции (во всех случаях $P < 0.05$) (Табл. 6 «однофакторный анализ»).

Таблица 6.
Сравнение эффективности операции АКШ без ИК против АКШ с ИК у больных с ожирением по результатам регрессионного анализа.

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Смертельный исход	0,35	0,11-0,75	0,7	0,37	0,16-0,69	0,1
Инфаркт миокарда	1,56	0,20–3,5	0,94	1,39	0,30-1,88	0,067
Использование ВАБК	0,41	0,18-1,01	0,06	0,46	0,18–1,11	0,07
Инотропная поддержка	0,69	0,50–1,83	0,01	0,72	0,56–0,89	0,06
Нарушения ритма	0,60	0,33–0,70	0,001	0,69	0,39-0,95	0,06
Неврологические осложнения	0,39	0,17–0,86	0,01	0,30	0,11-0,55	0,04
Все инфекционные осложнения	0,63	0,22–1,88	0,22	0,41	0,19-0,66	0,91
Инфекция стернотомной раны	0,51	0,35–0,94	0,01	0,76	0,33 -1,15	0,09
Почечные осложнения	0,45	0,25-1,10	0,41	0,99	0,57-1,55	0,30
Кровопотеря более 500 мл	0,51	0,40-0,82	0,01	0,77	0,55-1,05	0,15
Использование ≥ 1 дозы эритр. массы	0,20	0,15-0,26	0,001	0,41	0,35-0,66	0,001
Послеоперационный гемоглобин < 100 гр/л	0,45	0,26-0,63	0,001	0,80	0,51-0,90	0,01
ИВЛ более 12 ч.	0,77	0,57-0,97	0,001	0,79	0,68-1,07	0,12
Койко-день п/о > 10	0,54	0,35-0,68	0,01	0,64	0,42-0,80	0,02

Обозначения: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

После поправки данных на факторы риска, оказывавших

самостоятельное воздействие на осложнение или результат АКШ, операции без ИК для больных ИБС с ожирением сохранили свои преимущества в отношении снижения неврологических осложнений (ОШ–0,30, $P=0.04$), потребности в использовании эритроцитарной массы (ОШ–0,41, $P=0.001$), уровня послеоперационного гемоглобина (ОШ–0,80, $P=0.01$) и продолжительности послеоперационного койко-дня (ОШ–0,64, $P=0.02$) (Табл. 6. столбец «многофакторный анализ»).

Второй отдаленный этап третьего исследования (от 9 до 44 месяцев наблюдения после АКШ, в среднем 35,7 месяцев) продолжили 205 больных ИБС, из них 132 с ожирением, 73 – группа сравнения. Задачей *второго этапа* исследования стала оценка отдаленных результатов коронарного шунтирования у больных с ожирением, анализ выживаемости и осложнений, а также выявление предикторов, способствующих развитию этих осложнений. Максимальный промежуток между исследованиями (срок наблюдения) составил 44 ± 9.5 мес., минимальный – 9 ± 4.9 мес. Средний срок наблюдения составил $35,2 \pm 11$ мес. Исходно, в исследовании участвовало 212 больных ИБС. После поправки на госпитальную летальность исследование продолжило 205 больных, из них с ожирением – 132 (64%), без ожирения – 73 (36%%). За время наблюдения в общей группе больных умерло 18 пациентов: из них 13 (9,8%) больных с ожирением и 5 (6,85%) больных из контрольной группы. Зависимость частоты летальности от ИМТ в общей группе больных показана на рисунке 7.

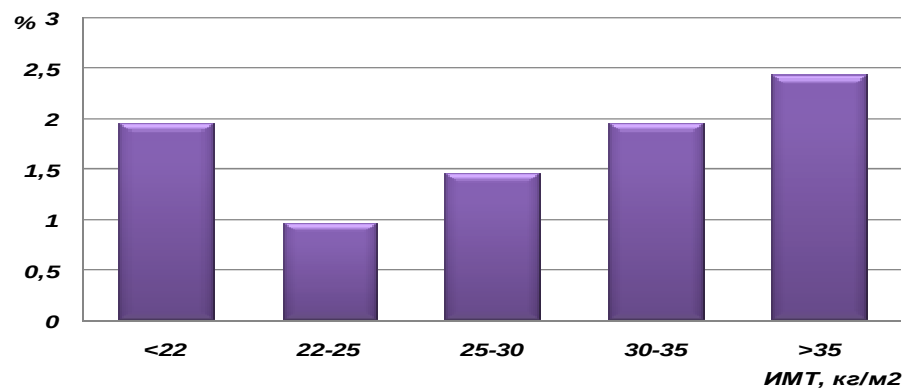


Рис. 7.
Трехлетняя смертность после АКШ в зависимости от ИМТ.

Кумулятивный уровень трехлетней выживаемости после АКШ у больных с ожирением по сравнению с больными без ожирения достоверно ниже (90,2% и 93,5%, $P=0.041$) (Рис. 8).

Отдаленная кумулятивная трехлетняя выживаемость после операции с ИК достоверно не отличается от аналогичного показателя у больных с ожирением после операции без ИК ($P=0,17$) (Рис. 9).

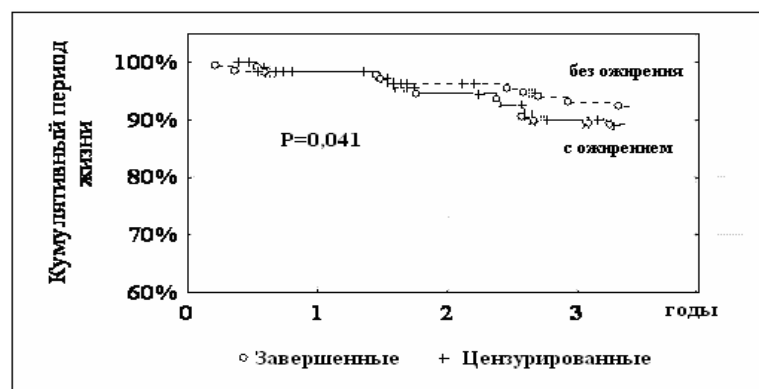


Рис. 8.
Кумулятивный уровень выживаемости больных ИБС с ожирением и без и их сравнение (метод Каплана-Мейера).

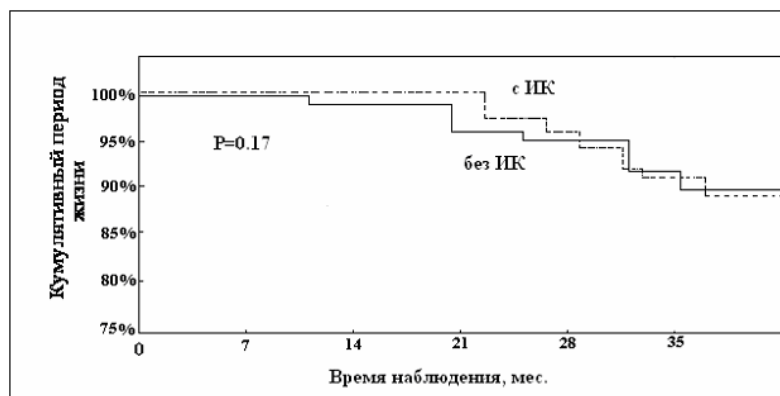


Рис. 9.
Кумулятивный период выживаемости больных с ожирением после АКШ с ИК и без ИК за исследуемый период.

Среди больных с ожирением после АКШ за трехлетний срок наблюдения средний функциональный класс стенокардии статистически значимо выше (ср.ФК (CCS) - 2,3) в сравнении с больными без ожирения (ср.ФК (CCS)-1,7), ($P < 0.05$).

При отдаленном наблюдении после АКШ, у больных с ожирением имело место прогрессирование нарушения толерантности к глюкозе, атерогенной дислипидемии, инсулино-резистентности, увеличение гомоцистеина крови, а также недостаточная эффективность проводимой антиагрегантной терапии. Кумулятивный уровень жизни без развития инфаркта миокарда за трехлетний период наблюдения в группе с ожирением достоверно ниже (84,2%), чем в группе без ожирения (89,2%), ($P = 0,023$) (Рис. 10).

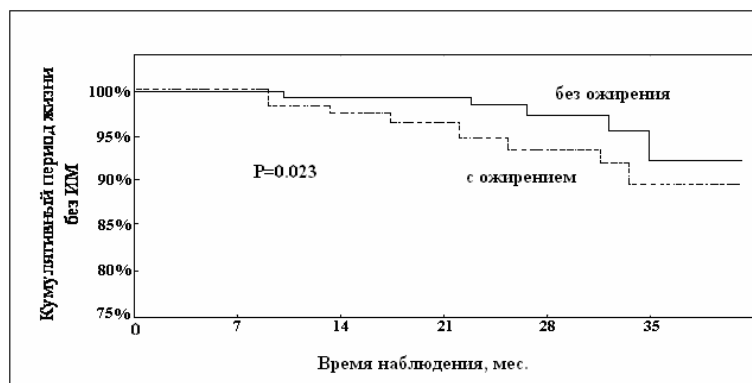


Рис. 10.

Кумулятивный уровень жизни без ИМ после АКШ среди больных с ожирением и без ожирения и их сравнение.

По результатам регрессионного многофакторного анализа предикторами, влияющими на риск развития инфаркта миокарда у больных с ожирением, являются: снижение ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л (повышает ОР в 7,5 раз), повышение HbA1c $> 6,1$ (повышает ОР в 2,3 раза), повышение триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л. (повышает ОР в 3,5 раз), ИР НОМА $> 2,0$ (повышает ОР в 4,5 раза), гомоцистеин > 15 мкмоль/л (повышает ОР в 2,8 раз), агрегация тромбоцитов $> 40\%$ (повышает ОР в 3,4 раза), курение (повышает ОР в 2,5 раза).

Как известно, ограниченный ресурс жизнеспособности шунтов является основным фактором, приводящим к возобновлению клиники ИБС и лимитирующим эффективность операции АКШ. Поражения шунтов в различные сроки после АКШ могут быть обусловлены различными процессами. Для изучения особенностей рентгеноморфологии поражения шунтов в разные сроки после АКШ у больных ИБС с ожирением нами исследованы результаты шунтографии в различные сроки после операции у 78 больных ИБС, из которых 37 больных с ожирением, 41 - без ожирения (группа контроля). У 22 больных шунтография была выполнена в 1-

ый год после АКШ, у 27 больных - в срок от 1 до 2-х лет после АКШ, у 29 больных – в сроки от 2-х до 4-х лет после АКШ

Результаты отдаленной шунтографии позволяют говорить о сходной эффективности аутоартериальных шунтов у больных ИБС вне зависимости от наличия ожирения. По мере увеличения сроков после операции количество пораженных аутовенозных шунтов увеличивалось в обеих группах больных, как за счет окклюзий, так и стенозов шунта. Однако, частота поражения аутовенозных шунтов у больных с ожирением была выше и составила 36% от всех шунтов данного типа, у больных без ожирения – 25% ($p=0.037$). Преимущественным характером поражения являлась окклюзия шунта.

Особо следует отметить, что не во всех случаях некомпетентность шунтов или неудовлетворительное функционирование сопровождались клинической симптоматикой ИБС. В особенности это касалось больных с ожирением (Рис.11) У 24% больных с ожирением и с изменениями в шунтах отмечалось бессимптомное течение ИБС. Для сравнения у больных в контрольной группе безболевого течения ИБС было отмечено в 14% случаях ($P<0.05$).

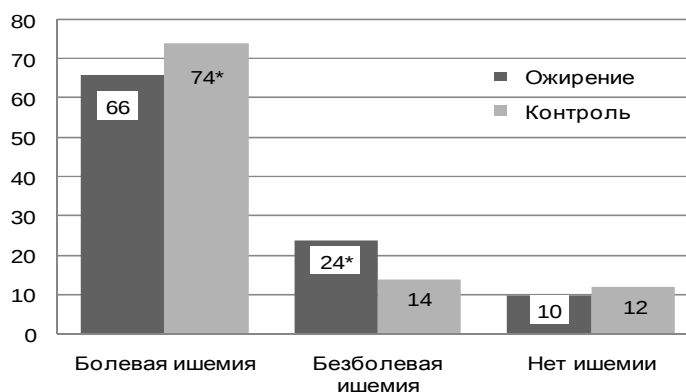


Рис. 11.
Частота выявляемости ишемии у исследуемых больных.

Сопоставление результатов коронарограмм этих пациентов и клинической картины показал, что бессимптомная дисфункция шунтов наблюдалась в тех случаях, когда, либо выполнялась реваскуляризация рубцовой зоны (у 5 (56%) больных с ожирением и 3 (50%) больных группы контроля), либо сохранялся антеградный кровоток в шунтированной коронарной артерии (у 4 (44%) больных с ожирением и 3 (50%) больных группы контроля). Также, интересен тот факт, что в отдаленном после АКШ периоде у больных с ожирением клинические проявления не всегда были связаны с дисфункцией шунтов (Рис. 12). В 39% случаях у больных с ожирением клиника ИБС была обусловлена прогрессированием атеросклероза коронарных артерий, в 24% - неполной реваскуляризацией вследствие различных причин и лишь в 36% случаях – дисфункцией шунтов.

Для сравнения: у больных группы контроля среди причин стенокардии доминировала дисфункция шунтов (52%), прогрессирование атеросклероза было причиной клиники ИБС в 25% случаях, а неполная реваскуляризация - в 22% случаях (Рис. 12).

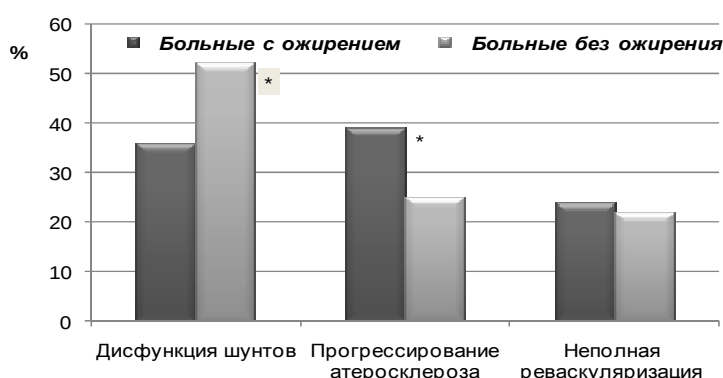


Рис. 12.

Основные причины клинических проявлений ИБС.

Результаты многофакторного анализа выполненного для оценки роли ожирения в развитии возврата стенокардии, инфаркта миокарда и дисфункции шунтов продемонстрировали, что наличие ожирения является независимым фактором риска развития возвратной стенокардии в трехлетний период после АКШ (ОР повышен в 1,38 раза), инфаркта миокарда (ОР повышен в 1,5 раза) и развития дисфункции шунтов (ОР повышен в 1,3 раза). Однако, более значимым чем ожирение фактором в отдаленном периоде явились дислипидемия, сахарный диабет и инсулинорезистентность (Табл. 7). Так, наличие дислипидемии увеличивало относительный риск возврата стенокардии в 1,5 раза, развития инфаркта миокарда в 1,9 раза, а дисфункции шунтов – в 1,3 раза. Наличие гипергликемии повышало риск развития стенокардии после АКШ в 1,5 раза, инфаркта миокарда – в 1,6 раза, несостоятельности шунтов – в 1,3 раза. Инсулинорезистентность, рассматривавшаяся в качестве самостоятельного фактора риска, обладала максимальной предсказующей ценностью, и согласно полученным результатам увеличивала риск развития возвратной стенокардии в 1,7 раз, инфаркта миокарда – в 2,2 раза, дисфункции шунтов - в 2 раза. При сочетании всех указанных факторов риска полученная модель продемонстрировала повышение рисков развития изучаемых осложнений в более чем 2 раза по сравнению с исходным. Так относительный риск развития стенокардии возрос до 3,8 раз, развитие инфаркта миокарда – до 2,8 раз, дисфункции шунтов – до 2,5 раз.

Таблица 7.

Роль ожирения и сопутствующих ему факторов риска в развитии не летальных сердечных осложнений (возврат стенокардии, инфаркт миокарда, дисфункция шунтов) за трехлетний период наблюдения.

Показатели	Возврат стенокардии		Инфаркт миокарда		Дисфункция шунтов	
	ОР	P	ОР	P	ОР	P
Ожирение	1,38	0,035	1,51	0,001	1,29	0,02
Дислипидемия	1,49	<0,001	1,88	0,01	1,31	0,01
Гипергликемия	1,50	<0,001	1,61	0,002	2,16	0,01
Артериальная гипертензия	1,36	0,56	1,55	0,88	1,20	0,57
Инсулинорезистентность	1,68	<0,001	2,16	0,01	1,99	0,02
Сочетание всех факторов	3,82	<0,001	2,80	<0,001	2,46	<0,001

Резюмируя полученные данные, хочется отметить, что данное исследование показало, что ожирение среди исследуемых больных являлось независимым предиктором развития как летальных, так и нелетальных осложнений за трехлетний период наблюдения. Результаты шунтографии продемонстрировали, что патологические изменения, происходящие в отдаленные сроки наблюдения после операции АКШ как в шунтах, так и нативных коронарных артериях не всегда сопровождаются клиническими проявлениями ишемии миокарда и зачастую сопровождаются повышением в крови специфических лабораторных маркеров. В связи с тем, что эти изменения способны приводить к неблагоприятным прогностическим результатам, мы считаем целесообразным выполнение диагностической коронаро-шунтографии и

специальных лабораторных обследовании больным ИБС после операции АКШ (в особенности в группе высокого риска) с целью определения дальнейшей тактики лечения и получения рекомендации, способных улучшить прогноз заболевания и повысить качество жизни. Подобная рекомендации в первую очередь касается больных с метаболическими нарушениями, к которым относятся и больные с сопутствующим ожирением.

ВЫВОДЫ:

1. У больных с абдоминальным ожирением клиническая манифестация ИБС происходит в более молодом возрасте и часто протекает в виде острого коронарного синдрома (в 2,3 раза чаще в сравнении с больными без ожирения). Особенности клинического течения стенокардии, увеличения частоты развития инфаркта миокарда, а также распространенности и тяжести мультифокального и коронарного атеросклеротических поражений при наличии ожирения у больных ИБС не выявлено.
2. 68% больных ИБС с абдоминальным ожирением страдают сопутствующим метаболическим синдромом: артериальной гипертензией – 92%, дислипидемией – 64%, гиперинсулинемией – 54%, нарушением толерантности к глюкозе – 39%.
3. Наличие абдоминального ожирения часто сопровождается комбинированной гиперлипидемией, повышением уровня С-реактивного белка, инсулина, гликированного гемоглобина, фибриногена и гомоцистеина в крови.
4. По данным ЭКГ у больных ИБС с выраженным ожирением (II-III ст.) изменения вольтажа комплексов QRS регистрируются в 10 раз чаще, увеличение интервала QT в 2,8 раза чаще, отклонение электрической оси влево – в 1,4 раза чаще, изменения левого

предсердия – в 1,8 раза чаще, уплощения зубцов Т в задне-боковых отведениях – в 1,8 раза чаще в сравнении с больными без ожирения. У 14% больных ИБС с выраженным ожирением регистрируются ложно-положительные признаки нижнего инфаркта миокарда. Наличие ожирения у больных ИБС ассоциируется с хронотропным влиянием на сердце и более частым выявлением наджелудочковых нарушений ритма.

5. При ЭхоКГ - обследовании у больных ИБС с ожирением отмечается увеличение левых и правых объемов сердца, а также увеличение частоты выявляемости гипертрофии ЛЖ в 2,2 раза. У 38% больных ИБС с выраженным ожирением диагностируется эксцентричная гипертрофия, у 25% - концентрическое ремоделирование ЛЖ. Изолированное влияние артериальной гипертензии в сравнении с ожирением на частоту диагностирования гипертрофии ЛЖ статистически значимо не различается.
6. Сочетание ожирения и сахарного диабета у больных ИБС является наиболее неблагоприятным фактором поражения коронарного русла, а именно, ствола ЛКА и диффузного и окклюзионного поражений коронарных артерий.
7. Эффективность стандартной двойной антиагрегантной подготовки к ЧКВ (клопидогрель 300 мг + аспирин 100 мг) у больных с ожирением по сравнению с больными без ожирения снижена. Применение высоких доз клопидогреля (600 мг и 900 мг) за 24 часа до предполагаемого вмешательства достоверно эффективнее нагрузочной дозы 300 мг ($P < 0.001$). Использование более высоких доз (900 мг) в сравнении с двойной дозой (600 мг) по результатам агрегометрии преимуществ не имеет.

8. Эффективность ЧКВ на госпитальном этапе наблюдения у больных ИБС в зависимости от наличия ожирения не различается.
9. Кумулятивный период жизни без развития «больших» сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть, инфаркт миокарда и рестеноз целевого стеноза) после ЧКВ с имплантацией *непокрытых* стентов в течение полутора лет наблюдения у больных без ожирения достоверно выше (72,3%), чем у больных с ожирением (55,5%), ($P=0.02$), а после ЧКВ с имплантацией *покрытых* стентов - достоверно не различается (80% и 73%, ($P=0.09$); соответственно).
10. Основными предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ожирением после ЧКВ являются: ИМТ >35 кг/м² (ОР возрастает в 2,8 раз), сахарный диабет (ОР возрастает в 3,6 раз), применение стента без покрытия (ОР возрастает в 3,7 раз), использование диаметра стента равного или менее 3,0 мм (ОР возрастает в 3,5 раз), наличие инсулинорезистентности (ОР возрастает в 2,7 раз), ЛПВП крови менее 1 ммоль/л (ОР возрастает в 2 раза).
11. Наличие ожирения является независимым предиктором развития наджелудочковых нарушения ритма и раневых осложнений у больных ИБС после коронарного шунтирования.
12. Выполнение операции коронарного шунтирования на работающем сердце у больных с ожирением уменьшает частоту развития неврологических осложнений (ОШ–0,30, $P=0.04$), потребность в использовании эритроцитарной массы (ОШ–0,41, $P=0.001$) и продолжительности послеоперационного койко-дня (ОШ–0,64, $P=0.02$).

13. У больных с ожирением после операции АКШ наблюдается снижение кумулятивного уровня трехлетней выживаемости ($P=0.041$). Трехлетняя выживаемость среди больных ожирением после АКШ, выполненного с ИК и без ИК не различается ($P=0.17$).
14. Ожирение является независимым предиктором возникновения инфаркта миокарда у больных после АКШ (ОР увеличивается в 1,5 раза). Предикторами развития инфаркта миокарда у больных с ожирением за трехлетний период наблюдения являются: снижение ЛПВП крови $<1,0$ ммоль/л (повышает ОР в 7,5 раз), повышение HbA1c $> 6,1$ (повышает ОР в 2,3 раза), повышение триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л. (повышает ОР в 3,5 раз), ИР НОМА $> 2,0$ (повышает ОР в 4,5 раза), гомоцистеин > 15 мкмоль/л. (повышает ОР в 2,8 раз), агрегация тромбоцитов $> 40\%$ (повышает ОР в 3,4 раза), курение (повышает ОР в 2,5 раза).
15. Ожирение является независимым предиктором развития дисфункции шунтов (ОР повышен в 1,3 раза) у больных после АКШ. Частота поражения аутовенозных шунтов у больных с ожирением выше (36%) в сравнении с больными без ожирения – 25% ($p=0.037$). Эффективность аутоартериальных шунтов у больных ИБС с ожирением и без не различается.
16. Ожирение является независимым фактором риска развития ишемии миокарда в трехлетний период после АКШ (ОР повышен в 1,38 раза). Особенностью клинической симптоматики среди больных с ожирением после АКШ является бессимптомное течение ишемии миокарда, наблюдающееся в 1,7 раза чаще, чем у больных без ожирения. Худший отдаленный результат АКШ у больных с ожирением обусловлен как достоверно большей

некомпетентностью шунтов, так и более выраженным прогрессированием атеросклероза коронарных артерий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. У больных ИБС с ожирением необходимо стремиться к индивидуальному подбору доз гиполипидемических препаратов, антиагрегантов, гипотензивных препаратов, а также, поддерживать нормальный уровень гликемии.
2. У больных ИБС с ожирением перед ЧКВ в качестве антиагрегантной подготовки рекомендуется использование «двойных» нагрузочных доз клопидогреля (600 мг).
3. Для оптимизации подготовки больных к ЧКВ необходимо рутинное применение агрегометрии исходно и через 24 часа после приема нагрузочных доз клопидогреля и аспирина
4. У больных ИБС с ожирением, направляющихся на плановое ЧКВ, рекомендуется применение стентов с лекарственным покрытием.
5. У больных ИБС с ожирением перед операцией АКШ необходимо проведение деконтоминации желудочно-кишечного тракта, что позволяет снизить риск развития раневых осложнений.
6. Для снижения частоты развития неврологических осложнений, применения кровезаменителей, а также послеоперационного койко-дня, после операции АКШ у больных с ожирением рекомендуется выполнение АКШ на работающем сердце.
7. С целью выявления категории больных ИБС с повышенным риском, а также, более точной оценки степени риска развития осложнений после операции, у больных с ожирением

необходим первичный и динамический послеоперационный лабораторный контроль, включающий, кроме стандартно исследуемых показателей, определение уровней инсулина, С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, липидного профиля, фибриногена и гомоцистеина.

8. У больных с ожирением, как и больных с другими факторами риска неблагоприятного прогноза после АКШ или ЧКВ, целесообразно проведение комплексного клинικο-функционального обследования, включая диагностическую коронаро-шунтографию в отдаленном после АКШ периоде, что позволит оптимизировать дальнейшую тактику лечения, улучшить прогноз заболевания, а также, повысить качество жизни пациента.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Бокерия, Л.А. Результаты хирургического лечения ИБС у больных с ожирением / Л.А Бокерия., М.А Какителашвили., И.В. Ключников и др. // Анналы хирургии. – 2007.- №4. - с. 21-26.
2. Сигаев, И.Ю. Средне-отдаленные результаты выживаемости больных ИБС с ожирением после аортокоронарного шунтирования / И.Ю. Сигаев., М.А. Какителашвили, В.Ю. Мерзляков и др. // Анналы хирургии.- 2008. - №5. – с. 14-18.
3. Бокерия, Л.А. Влияние ожирения на результаты эндоваскулярного и хирургического лечения ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили, И.Ю. Сигаев. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2008.- №3.- с. 52-55.

4. Бокерия, Л.А. Результаты эндоваскулярного лечения с использованием стентов с антипролиферативным покрытием у больных ИБС с ожирением / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили., Н.А. Чигогидзе и др.// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008.- №2.- с. 14-18.
5. Бокерия, Л.А. Метаболический синдром и его влияние на результаты реваскуляризации миокарда / Л.А. Бокерия, В.Ю. Мерзляков, М.А. Какителашвили и др. // Анналы хирургии. - 2007. – № 1.- с. 5-9.
6. Какителашвили, М.А. Патофизиологические и диагностические особенности влияния ожирения на сердечно-сосудистую систему / М.А. Какителашвили, И.В. Ключников // Бюллетень сердечно-сосудистой хирургии. - 2008. - №4. – с. 92 - 96.
7. Бокерия, Л.А. Оптимизация результатов чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС с ожирением / Л.А. Бокерия, М.А. Керен, И.В. Ключников // Креативная кардиология. – 2008. -№2. – с. 46-57.
8. Сигаев, И.Ю. Роль ожирения в развитии осложнений ближайшего послеоперационного периода у больных ИБС, направляемых на коронарное шунтирование / И.Ю. Сигаев, М.А. Какителашвили, В.Ю. Мерзляков // Анналы хирургии. – 2008.- №5.- с. 14-18.
9. Чигогидзе, Н.А. Влияние метаболического синдрома на результаты стентирования коронарных артерий / Н.А. Чигогидзе, М.А. Керен, И.В. Ключников // Бюллетень сердечно-сосудистой хирургии. - 2009.- №1.- Том 10.- с.50-58.
10. Бокерия, Л.А. Влияние метаболического синдрома на результаты реваскуляризации миокарда у больных с ИБС. /

Л.А. Бокерия, И.В. Ключников, М.А. Какителашвили и др.// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XI ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 13-15 мая 2007 г. – Том 8. - № 3. - с. 41.

11. Какителашвили, М.А. Влияние сопутствующего метаболического синдрома на результаты агрегометрии у больных ИБС на фоне комбинированной антиагрегантной терапии / М.А. Какителашвили, Н.А. Чигогидзе, А.М. Закут и др.// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XII ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 18-20 мая 2008 г.- Том 9. - № 3.- с. 145.
12. Бокерия, Л.А. Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных с сопутствующим ожирением. / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили, И.Ю. Сигаев и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XI ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 13-15 мая 2007 г. - Том 8. - № 3.- с. 41.
13. Какителашвили, М.А. Роль гипергомоцистеинемии и повышенного содержания С-реактивного белка у больных ИБС с ожирением, перенесших операцию коронарного шунтирования / М.А. Какителашвили, И.Ю. Сигаев, О.Л. Березинец и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник тезисов XIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, 25-28 ноября 2007 г. - Том 8. - №6.- с. 249.

14. Бокерия, Л.А. Результаты реваскуляризации миокарда у больных метаболическим синдромом в зависимости от иммунного статуса пациента / Л.А. Бокерия, О.Л. Березинец, И.Ю. Сигаев, М.А. Какителашвили и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник тезисов XIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, 25-28 ноября 2007 г. - Том 8. - №6. - с. 57.
15. Сигаев, И.Ю. Оценка непосредственных результатов операции реваскуляризации миокарда у больных с сопутствующим сахарным диабетом / И.Ю. Сигаев, Ю.И. Бузиашвили, М.А. Какителашвили и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы IX ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 15-17 мая 2005 г. - Том 6. - № 3.- с. 39.
16. Бокерия, М.А. Результаты эндоваскулярного лечения с использованием стентов с антипролиферативным покрытием у больных ИБС с ожирением / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили, Д.А. Асадов // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XII ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 18-20 мая 2008 г. - Том 9 .- № 3. - с. 114.
17. Чигогидзе, Н.А. Эффективность антиагрегантной терапии в эндоваскулярном лечении ИБС стентами с противопролиферативными свойствами у больных с метаболическим синдромом / Н.А. Чигогидзе, М.А. Какителашвили, И.В. Ключников и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник материалов XIV Всероссийского съезда

сердечно-сосудистых хирургов, 9-12 ноября 2008 г.- Том 9.- №6.- с. 207.

18. Бузиашвили, Ю.И. Влияние сахарного диабета на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Бузиашвили Ю.И., Сигаев И.Ю., Какителашвили М.А. и др. // Медицинские науки. - 2004. - № 1. - с. 7-11.
19. Сигаев, И.Ю. Влияние тяжести сахарного диабета на развитие осложнений после операции реваскуляризации миокарда у больных ИБС / И.Ю. Сигаев, Ю.И. Бузиашвили, М.А. Какителашвили и др. // Медицинские науки. – 2004.- № 2. - с. 25-28.
20. Бузиашвили, Ю.И. Непосредственные результаты операций реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / Ю.И. Бузиашвили, И.Ю. Сигаев, М.А. Какителашвили и др. // Медицинские науки. – 2004. - № 2. - с. 20-24.
21. Бокерия, Л.А. Клинико-анатомические особенности больных ИБС в сочетании с метаболическим синдромом / Л.А. Бокерия, И.В. Ключников, М.А. Какителашвили и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник тезисов XII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, 28-31 октября 2006 г. - Том 7.- №5.- с. 256.
22. Какителашвили, М.А. Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных с ожирением / М.А. Какителашвили // Сборник тезисов V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные

науки и прогресс клинической медицины», Москва, 2008 г. – с. 177.

23. Керен, М.А. Влияние ожирения на эффективность аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца / М.А. Керен, И.Ю. Сигаев, А.В. Казарян // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник тезисов ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва 17-19 мая 2009 г. - Том 10. - №3. - с.40.
24. Керен, М.А. Особенности госпитального этапа у больных ИБС с ожирением после операции коронарного шунтирования/ М.А. Керен, И.Ю. Сигаев, И.В. Ключников // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник тезисов ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва 17-19 мая 2009 г. - Том 10. - №3. - с.49.
25. Керен, М.А. Оценка факторов риска и предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ожирением после эндоваскулярного лечения / М.А. Керен, Д.А. Асадов, Н.А. Чигогидзе, А.М. Закут // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сборник тезисов ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва 17-19 мая 2009 г. - Том 10. - №3. - с.116.