

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Джафарова Зарема Болатовна

**Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных
артериальной гипертензией**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Москва — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Эпидемиология, патогенез и значимость ожирения	10
1.2. Терминология ожирения	12
1.3. Особенности строения и функции жировой ткани	13
1.3.1. Морфология жировой ткани	13
1.3.2. Эктопическая жировая ткань	15
1.3.3. Гуморальная активность эктопических жировых депо	17
1.3.4. Дисфункция жировой ткани	21
1.4. Методы диагностики висцерального и эктопического ожирения	23
1.4.1. Антропометрические методы	24
1.4.2. Визуализирующие методики оценки эктопической жировой ткани	30
1.5. Эктопическая жировая ткань и поражение сосудистой стенки	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1. Клиническая характеристика пациентов	36
2.2. Методы обследования пациентов	38
2.3. Исследование системы матриксных металлопротеиназ и MCP-1	40
2.4. Оценка объема перикардиальной жировой ткани методом рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки	40
2.5. Оценка толщины перикардиальной жировой ткани методом эхокардиографии	41
2.6. Исследование жесткости сосудистой стенки	41
2.7. Исследование структурного состояния сосудистой стенки методом УЗДГ сонных артерий и сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии	42
2.8. Статистическая обработка результатов	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Связь эктопической жировой ткани с сердечно-сосудистыми факторами риска	45
3.1.1. Связь перикардиальной жировой ткани с сердечно-сосудистыми факторами риска	45
3.1.2. Связь периваскулярной жировой ткани с сердечно-сосудистыми факторами риска	50
3.1.3. Результаты регрессионного анализа связи объема эктопической жировой ткани с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний	54
3.2. Частота, распределение и характеристика эктопического ожирения	55
3.2.1. Пороговые уровни объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани	55

3.2.2. Частота и характеристика эктопического ожирения в обследованной группе.....	55
3.3. Антропометрические индексы ожирения: связь с эктопическим ожирением и предиктивная ценность в выявлении эктопического распределения жировой ткани.....	59
3.3.1. Связь эктопического ожирения с антропометрическими индексами.....	59
3.3.2. Прогностическая значимость антропометрических индексов в выявлении эктопических жировых депо	60
3.4. Чувствительность и специфичность ЭхоКГ для выявления перикардального ожирения.....	65
3.5. Связь эктопической жировой ткани с сывороточными маркерами воспаления и фиброза.....	67
3.5.1. Связь эктопической жировой ткани с сывороточной концентрацией MCP1.....	67
3.5.2. Связь эктопической жировой ткани с сывороточными маркерами фиброза.....	68
3.6. Связь эктопической жировой ткани и состояния сосудистой стенки.....	72
3.6.1. Связь сывороточных маркеров воспаления и фиброза и жесткости сосудистой стенки.....	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень разработанности

Ожирение является общемировой проблемой в связи с удвоением его распространенности за последние десятилетия [170]. Аналогичные высокие показатели как распространенности, так и ее прироста характерны для Российской Федерации. По данным Росстата на 2019 год трое из пяти россиян имели избыточную массу тела [25]. Известна важная роль ожирения, особенно его висцерального варианта, в формировании симптомокомплекса метаболических нарушений, АГ, развитии и прогрессировании основных ССЗ таких, как ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь и хроническая болезнь почек [224,232]. Тем не менее, проблема ожирения не до конца изучена. Обсуждается парадокс ожирения при сердечной недостаточности, корректируются диагностические критерии метаболического синдрома [38], правомочность выделения здорового фенотипа ожирения [209,231].

Широкое внедрение высокоинформативных методов визуализации, в том числе лучевой диагностики (МСКТ, магнитно-резонансной томографии) позволило выявить отложения вокруг органов и сосудов, которые принято называть эктопической жировой тканью. Имеются данные о ее самостоятельной роли в развитии метаболических нарушений, АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования [169]. В рамках FraminghamHeartStudy и Multi-EthnicStudyofAtherosclerosis показано, что избыточная эктопическая жировая ткань является независимым, в том числе от ИМТ, предиктором ИБС [84,195].

Показано, что ПКЖТ может встречаться у пациентов без избытков массы тела и подкожной жировой клетчатки, сопровождаясь, тем не менее, разнообразными метаболическими нарушениями и АГ [218]. Более того имеются данные о том, что диетические и фармакологические вмешательства, направленные на снижение массы тела, не всегда приводят к уменьшению эктопического ожирения.

Попытки определения пороговых значений эктопической жировой ткани предприняты в ряде исследований. Показаны различия этих значений в зависимости от использованного метода, расовой принадлежности исследованной выборки [169]. В российской популяции частота эктопического ожирения и пороговые значения для его определения мало изучены. Имеются лишь данные о толщине ПКЖТ, определенной методом ЭхоКГ, у пациентов с ИБС [7]. Отсутствует понимание о наиболее чувствительных и специфичных антропометрических индексах для выявления

эктопического ожирения. Разрозненные работы свидетельствуют об относительно невысокой предиктивной значимости стандартных индексов, в том числе ИМТ, для выявления эктопических депо жировой ткани [169,174]. Прямых же сравнений имеющихся на данный момент индексов не проводилось, в том числе в российской популяции.

В современной литературе описаны несколько механизмов влияния ожирения на поражение органов-мишеней: активация симпатoadреналовой нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, увеличение гемодинамической нагрузки вследствие развития АГ. Помимо этого, описаны молекулярные механизмы поражения сосудистой стенки, обусловленные возникновением системного воспаления [81].

Наиболее выраженная продукция провоспалительных цитокинов характерна для висцеральной и, в особенности, для эктопической жировой ткани. Доказано негативное влияние провоспалительных цитокинов и дисфункции адипоцитов на состояние сосудистой стенки и миокарда. Описана связь ПКЖТ с ремоделированием миокарда с развитием гипертрофии левого желудочка, фибрилляции предсердий, кальцификацией коронарных артерий, развитием ИБС и сердечной недостаточности [84,195]. Взаимосвязь между ПВЖТ и поражением сосудистой стенки продемонстрирована в экспериментальных работах на животных, а также на примере отдельных компонентов сосудистого ремоделирования в том числе у пациентов с такими формами поражения сосудистого русла, как аневризма аорты, обструктивный атеросклероз периферических артерий [98,218].

Известно, что ПВЖТ оказывает как общее гуморальное, так и паракринное влияние на стенку сосудов, которые она окружает [238]. Синтез провоспалительных адипокинов способствует развитию гипертрофии и фиброзу сосудистой стенки, что проявляется эндотелиальной дисфункцией, повышением жесткости и ускоренным атерогенезом. Однако, в литературе отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению связи ПВЖТ с морфологическими и функциональными характеристиками сосудистой стенки.

Цель исследования

Изучить связь объема и типа распределения эктопической жировой ткани и плазменных концентраций адипоцитокинов с состоянием сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Изучить связь метаболических факторов риска и АГ с объёмом эктопической перикардиальной и периваскулярной жировой ткани.
2. Определить пороговый объем эктопической перикардиальной и периваскулярной жировой ткани для выявления эктопического ожирения и частоту эктопического ожирения у больных АГ.
3. Сравнить клинические и метаболические характеристики у больных с изолированным подкожным и изолированным эктопическим ожирением.
4. Изучить взаимосвязь объёма эктопической жировой ткани с маркерами поражения сосудистой стенки у больных АГ.
5. Изучить взаимосвязи эктопической жировой ткани, уровней МСР-1, ММР9 и TIMP1 и маркеров поражения сосудистой стенки у больных АГ.

Научная новизна

Впервые в российской популяции рассчитаны ориентировочные нормативы объема ПКЖТ и ПВЖТ у лиц без ССЗ по данным МСКТ. Впервые в отечественной популяции показано, что перикардиальное и периваскулярное ожирение может выявляться при отсутствии подкожного абдоминального ожирения, сочетаясь с признаками метаболической и гуморальной активности. Впервые показана связь объема ПВЖТ с окружностью шеи, который представляет собой наиболее чувствительный и специфичный антропометрический индекс для выявления периваскулярного ожирения. Впервые проведено сопоставление результатов оценки ПКЖТ двумя методами ЭхоКГ и МСКТ и показано, что ограничением для чувствительности ЭхоКГ является тип распределения ПКЖТ. Впервые проведено комплексное сопоставление характеристик эктопической жировой ткани и ряда маркеров поражения сосудистой стенки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены ориентировочные нормативы объема ПКЖТ и ПВЖТ у лиц без ССЗ при измерении методом МСКТ грудной клетки в одном срезе для выявления перикардиального и периваскулярного ожирения. Определены наиболее чувствительные и специфичные антропометрические индексы для выявления избыточного отложения эктопической

жировой ткани. Показано, что выявление эктопической жировой ткани позволяет уточнить метаболический статус у пациентов с нормальной массой тела.

Методология и методы исследования

Проведено когортное одномоментное исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ литературных данных, сбор информации, анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала и сопоставлением с результатами опубликованных исследований по сходной проблематике.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эктопическая жировая ткань (периваскулярная и перикардиальная) является компонентом метаболических нарушений у пациентов с АГ независимо от наличия или отсутствия подкожного абдоминального ожирения.

2. Эктопическое ожирение (периваскулярное и перикардиальное) может быть выявлено при МСКТ органов грудной клетки, а также заподозрено при использовании ряда антропометрических показателей, наиболее значимые из которых окружность талии и сагиттальный абдоминальный диаметр для ПКЖТ и окружность шеи – для ПВЖТ.

3. Эктопическая жировая ткань (периваскулярная и перикардиальная) связана с такими маркерами ремоделирования сосудистой стенки, как индекс САVI, толщина КИМ и нарушение ЭЗВД. Одним из возможных путей реализации этой связи является гуморальная активность жировой ткани с увеличением уровня провоспалительного адипоцитокина MCP-1 и дисбалансом системы матриксных металлопротеиназ MMP9-TIMP1.

Степень достоверности результатов

Автором обследованы 320 пациентов, в том числе 269 человек с АГ и 51 с нормальным уровнем АД, которые составили группу сравнения. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования достаточного объема выборки. План обследования пациентов соответствовал современным представлениям о диагностике и поставленным цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватно проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы

исследований, компьютерные базы данных, анкеты) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную работу в клинике факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4, в учебную работу на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы доложены на XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», XVIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19». Результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждены на заседании кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России 01.06.2022 года (протокол №10).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 4 статьи в журналах из Перечня рецензируемых изданий Университета и входящих в международную базу цитирования Scopus, в том числе один обзор литературы, и 3 тезиса конгрессов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 13 и 15 паспорта кардиологии.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 122 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 245 источников, из которых 34 отечественных и 211 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 42 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, патогенез и значимость ожирения

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, которую сравнивают с пандемией. За последние три десятилетия распространенность ожирения на мировом уровне увеличилась на 28% среди взрослых и 47% среди детей [170]. Сходные высокие показатели как распространенности, так увеличения частоты ожирения наблюдаются и в Российской Федерации. По данным Росстата на 2019 год трое из пяти россиян имеют избыточную массу тела. При этом отмечается существенное омоложение этого состояния. По данным исследования, охватившего более 96 тысяч человек, избыточный вес имели 31% детей в возрасте 3-13 лет, 15% подростков в возрасте 14-18 лет и почти у 62% взрослых лиц [25]. Данные Росстата совпадают с результатами международных исследований, в соответствии с которыми в России избыточную массу тела имеют 59% взрослого населения старше 20 лет, а 24% страдают ожирением [170]. Исходя из данных Организации Объединенных Наций Россия занимает 19-е место в мире, отставая на 8% от мировых лидеров ожирения – США и Мексики [33].

Результаты отечественного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в РФ» (ЭССЕ-РФ), проведенного в 2012-2014 гг. в 13 регионах России с участием 21768 человек, свидетельствуют о том, что частота ожирения выше среди женщин. При оценке по показателю ИМТ она составляет у женщин 30,8% против 26,9% у мужчин, при оценке по ОТ 38,4% и 24,3% соответственно [3]. Показано, что частота общего ожирения увеличивается с возрастом как среди мужчин (с 14,3% до 36,3%), так и среди женщин (с 10,7% до 52,3%) [3].

К факторам риска развития избыточной массы тела и ожирения традиционно относят: психологические и поведенческие (питание, физическая активность, алкоголь, курение, стрессы), демографические (пол, возраст, этническая принадлежность), социально-экономические факторы (образование, профессия, семейное положение), а также наследственную предрасположенность [10]. Учитывая тот факт, что ожирение представляет собой многофакторное заболевание, в большинстве случаев имеет место сочетание этих причин. Тем не менее, ведущим фактором в развитии ожирения, как правило, является избыточное потребление калорий с пищей на фоне низкой физической активности с наследственной предрасположенностью к ожирению [10]. В литературе обсуждаются различные дополнительные и альтернативные патогенетические механизмы развития ожирения, в том числе вклад центральных механизмов регуляции потребления и

расхода энергии, например, дисфункции эндоканабиоидной системы, а также влияние собственно жировой ткани на развитие и прогрессирование ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Помимо этого, описан ряд заболеваний, при которых ожирение развивается как вторичный процесс, в том числе при патологии центральной нервной системы, органов внутренней секреции и ятрогенной этиологии.

Сегодня ожирение рассматривается не только как косметический дефект, но и как важнейший фактор повышения риска смертности и заболеваемости. С ожирением патогенетически связаны такие заболевания как остеоартроз (в 14% случаев), желчнокаменная болезнь (в 30% случаев), онкологические заболевания (в 11% случаев), ХОБЛ (в 15% случаев), ряд заболеваний репродуктивной сферы, неалкогольная жировая болезнь печени [33]. Однако наиболее серьезное влияние на прогноз ожирение имеет вследствие тесной связи с метаболическими нарушениями и ССЗ. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения избыточная масса тела и ожирение имеют существенное значение для развития 44-57% случаев сахарного диабета 2 типа, 17-23% случаев ИБС, 17% - АГ [33].

Многофакторный регрессионный анализ, выполненный в рамках исследования ЭССЕ-РФ, показал, что из всех сердечно-сосудистых ФР наиболее сильную связь с ожирением имеет АГ: ОШ 2,71 (95% ДИ 2,42-3,02) у мужчин и 2,52 (95% ДИ 2,32-2,75) у женщин. При этом обращал на себя внимание линейный прирост распространенности АГ, уровня САД и ДАД с увеличением массы тела. Так, при нормальной массе тела частота АГ составляла 32,9% среди мужчин и 26,0% среди женщин, при избыточной массе тела 45,8% и 38,5%, а у лиц с ожирением 3 степени – 71,9% и 67,8% соответственно. Помимо этого результаты подтвердили связь частоты и уровня АД с наличием абдоминального ожирения [3].

Доказанным фактом является то, что абдоминальное ожирение играет ключевую роль в формировании риска ССЗ за счет развития дислипидемии, АГ, нарушений углеводного обмена и тем самым, независимо от степени ожирения, является ФР развития сахарного диабета 2 типа и ССЗ [233].

В мета-анализе, включавшем более 172 тысяч человек, было доказано, что у лиц с МС более чем на 50% повышен риск сердечно-сосудистой смертности и более чем на 30% совокупной смертности от всех причин.

В 2014 г. опубликованы данные большого эпидемиологического исследования, где были определены основные кардиометаболические факторы, которые влияют на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Ожирение вошло в четверку ФР наряду с АГ, гиперхолестеринемией и гипергликемией, которые глобально влияют на увеличение

смертности при ССЗ [2]. Самое крупное исследование взаимосвязи ожирения и АГ (Community Hypertension Evaluation Clinic Study), в котором участвовало более миллиона человек, показало, что вероятность АГ у лиц в возрасте 40-64 года с избыточной массой тела и ожирением выше в 6 раз, чем у лиц с нормальной массой тела того же возраста [35]. Фремингемское исследование показало, что САД и ДАД возрастали с повышением ИМТ, на каждые дополнительные 4,5 кг массы тела САД увеличивалось на 4,4 мм рт. ст.

1.2. Терминология ожирения

Ожирение чаще всего рассматривается в рамках симптомокомплекса МС, включающего помимо избыточной жировой ткани такие нарушения метаболизма, как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет. Рядом авторов этот перечень дополняется гиперурикемией, гипергомоцистемией, нарушением метаболизма половых гормонов и жировой дистрофией печени с соответствующими проявлениями, синдромом обструктивного апноэ сна. Впервые термин МС был предложен в 1981г. для описания сочетания метаболических нарушений [115]. Однако, отдельные наблюдения и предположения о том, что ряд метаболических нарушений, по-видимому, часто сочетаются, появлялись в литературе с начала XX века. В том числе шведские и испанские врачи Kylin и Margañon независимо друг от друга описали частое сочетание сахарного диабета и гипертонии [139,196]. Тем не менее, основоположником концепции МС по праву считается Gerald Reaven, который в 1988г. ввел понятие инсулинорезистентности как общего этиологического фактора для группы метаболических нарушений и нарушений, которые он в совокупности назвал синдромом X. Помимо АГ в определение G.Reaven входили нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия и дислипидемия [191].

Существенный вклад в современное определение МС сделал N.Kaplan, который в 1989г. включил в качестве основного диагностического критерия МС центральное ожирение [131]. С тех пор МС называют синдром Reaven, смертельный квартет, синдром X и синдром резистентности к инсулину, и его определение эволюционировало по мере того, как все больше было известно о патофизиологии синдрома и связанных с ним клинических особенностях. В течение двух десятилетий были предложены определения МС ведущими организациями в области здравоохранения, международными и национальными научными обществами, в том числе Всемирной организацией здравоохранения в 1998г. (ВОЗ), Европейской группой по изучению резистентности к инсулину 1999г., Национальной образовательной программы по лечению повышенного

холестерина у взрослых 2001г. (NCEP:ATPIII), Американской ассоциацией клинической эндокринологии 2003г., Международным диабетическим фондом 2005г. (IDF), Американской ассоциацией сердца (AHA) и Национальным институтом сердца, легких и крови 2004г. (NHLBI). Эти рекомендации, базируясь на общих основополагающих компонентах МС, различались в ряде деталей – от количества дополнительных критериев, до диагностических критериев основного компонента – висцерального ожирения. Это связано с отсутствием единых подходов к определению данного вида ожирения, способа измерения ОТ, этическими/расовыми различиями в нормативах. В связи этим в 2009г. была предпринята попытка создания консенсуса по диагностике МС [35].

Тем не менее, в последние годы активно обсуждается нецелесообразность выделения собственно МС, поскольку основным процессом, ответственным как за развитие метаболических нарушений, так и поражение органов и систем принадлежит ожирению. Это объясняет появление в литературе терминов «здоровое» и «нездоровое» ожирение [209,231]. Данный подход базируется в том числе на результатах Nurses' HealthStudy, в котором на протяжении 30 лет под наблюдением находились более 90 000 женщин [87]. Было показано, что любая форма ожирения несет с собой риск развития ССЗ. Так, женщины с метаболически здоровым фенотипом ожирения, то есть без АГ и других метаболических нарушений, имели достоверно более высокие шансы на ССЗ по сравнению с женщинами с нормальной массой тела и метаболизмом (относительный риск 1,39, 95% ДИ 1,15-1,68). При этом на протяжении 20 лет наблюдения большинство (84%) женщин с метаболически здоровыми фенотипами трансформировались в нездоровые. Концепцию выделения фенотипов ожирения поддерживает и Российское кардиологическое общество, под эгидой которого в 2017г. опубликованы национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения [111].

1.3. Особенности строение и функции жировой ткани

1.3.1. Морфология жировой ткани

Прогресс в изучении биологии адипоцита позволяет считать жировую ткань не пассивным депо энергии, а важным эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), которые рассматриваются в качестве возможных медиаторов метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимыми из заболеваний, ассоциированных с ожирением, являются сахарный диабет 2

типа (СД 2 типа), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания и репродуктивные нарушения.

У млекопитающих адипоциты представляют собой клетки с липидами. Существует представление о том, что разбросанные по организму адипоциты, формирующие различные депо, в общем составляют глобальный «жировой органа» [106]. Белые адипоциты накапливают липиды для высвобождения в виде свободных жирных кислот во время голодания, коричневые адипоциты метаболизируют глюкозу и липиды для поддержания теплового гомеостаза. Третий тип адипоцитов — розовый адипоцит — недавно был описан в подкожных жировых отложениях мышечной ткани во время беременности и вскармливания детенышей. Розовые адипоциты — это альвеолярные эпителиальные клетки молочных желез, роль которых заключается в выработке и секреции молока. Новые данные свидетельствуют о том, что они происходят из-за трансдифференцировки подкожных белых адипоцитов. Функциональная реакция жирового органа на ряд метаболических и экологических проблем подчеркивает его необычайную пластичность. Воздействие холода вызывает увеличение «коричневого» компонента органа для удовлетворения возросшей потребности в тепле. В состоянии с положительным энергетическим балансом расширяется «белый» компонент для накопления излишек питательных веществ. И, наконец, «розовый» компонент развивается в подкожных депо во время беременности, чтобы обеспечить вскармливание потомства. На клеточном уровне пластичность обеспечивается не только пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток, но и, в частности, прямой трансдифференцировкой полностью дифференцированных адипоцитов с помощью стимулов, которые вызывают репрограммирование генетической экспрессии и, следовательно, изменение фенотипа и, следовательно, функции. Более глубокое понимание механизмов трансдифференцировки адипоцитов могло бы пролить свет на их биологию, а также вдохновить на новые подходы к лечению МС и рака молочной железы [106].

Развитие визуализирующих методик, в том числе высокого разрешения (МСКТ, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии), дало импульс развитию понимания об эктопической жировой ткани. Прежнее представление о висцеральном или центральном ожирении преимущественно касалось отложений жировой ткани в области живота (подкожно) и большого сальника. Сегодня под висцеральным ожирением в первую очередь понимают эктопическое отложение жировой ткани в периорганных депо: перикардальном, периваскулярном, паранефральном и т.д.

Подкожный жировой орган преимущественно представлен белыми адипоцитами с небольшими вкраплениями бурых участков. В свою очередь, висцеральные депо в

основном состоят из бурых адипоцитов и находятся вокруг сердца, аорты и ее основных ветвей (в средостении и периренальной области).

1.3.2. Эктопическая жировая ткань

Эктопическая висцеральная жировая ткань сердца представлена скоплением адипоцитов на поверхности миокарда под эпикардом (эпикардиальная жировая ткань), а также вне сердечной сумки в средостениях (паракардиальная жировая ткань). Эти два депо развиваются из разных эмбриональных закладок, имеют анатомические и биохимические особенности [148].

Эпикардиальная жировая ткань представляет собой висцеральную, преимущественно бурую жировую ткань, которое имеет общее эмбриональное происхождение с сердцем (из *splanchnopleuric mesoderm*) и является жировым депо сердца. Эта прослойка расположена между миокардом и висцеральным листком перикарда, преимущественно в области атриовентрикулярных и межжелудочковых борозд, вдоль основных ветвей коронарных артерий, вокруг предсердий, над свободной стенкой правого желудочка и верхушкой левого желудочка. Количество эпикардиальной жировой ткани является одинаковым в левом и правом желудочках и составляет примерно 20% от общего веса желудочков сердца [178]. Эта жировая ткань и подлежащий миокард не отделяются друг от друга фасциальной структурой и имеют единое коронарное кровоснабжение.

В физиологических условиях эта жировая прослойка выполняет ряд важных функций: механическую, термогенную, метаболическую и эндокринную [232]. Эпикардиальный жир высоко эластичен и сжимаем, благодаря чему механически защищает коронарные артерии от сдавления при сокращениях миокарда и самих артерий [163]. Термогенная функция заключается в генерации митохондриями, подобно бурой жировой ткани, белка термогенина, необходимого для выработки тепла при несократительном термогенезе и для адаптации организма к низким температурам [126]. Метаболическая функция заключается в высвобождении и поглощении свободных жирных кислот, являющихся метаболическим ресурсом для сердечной мышцы. Окисление свободных жирных кислот митохондриях кардиомиоцитов обеспечивает до 70% внутриклеточных запасов АТФ. И, наконец, эндокринная функция проявляется в выработке ряда защитных веществ –противовоспалительных и антиатеросклеротических цитокинов, в том числе адренomedулина и адипонектина.

Практически все кровеносные сосуды окружены слоем ПВЖТ, которая по сути является частью сосудистой стенки и выполняет не только роль механической опоры, но и

активно участвует в процессах терморегуляции, энергетического обмена и посредством паракринного и эндокринного механизмов играет важную роль в регуляции функции сосудов [108].

Стенка крупных сосудов отделена от ПВЖТ анатомическим барьером, состоящим из коллагеновых и эластиновых волокон и фибробластов. Мелкие же сосуды такого барьера не имеют и ПВЖТ являются неотъемлемой частью сосудистой стенки. У человека аорта и ее крупные ветви, такие как подключичные, сонные, межреберные окружены преимущественно бурой жировой тканью, подвздошно-бедренные артерии в равной степени бурыми и белыми адипоцитами, тогда как физиологическая ПВЖТ абдоминальной аорты и мезентериальных артерий, главным образом, состоит из белых адипоцитов [21].

ПВЖТ отличается от других висцеральных жировых депо по происхождению клеток, морфологии и дифференцировке адипоцитов. Соотношение белых и бурых адипоцитов определяется локализацией сосуда, индивидуальными особенностями, а также может изменяться под воздействием физиологических или патологических обстоятельств. Также в состав ПВЖТ входят и другие, присущие жировой ткани, компоненты: фибробласты, лимфоциты, макрофаги, стволовые клетки, коллаген, фибронектин, ламинин, вегетативные нервные окончания и *vasa vasorum* [156].

В физиологическом состоянии ПВЖТ препятствует вазоконстрикции, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, антиатерогенное действие. Влияние на сосудистый тонус осуществляется за счет снижения чувствительности к таким эндогенным вазоконстрикторам, как норадреналин, ангиотензин II, эндотелин-1. Синтез клетками ПВЖТ адипонектина, NO, H₂S, простаглицлина, ангиотензина 1-7 способствует вазодилатации [187]. Важным компонентом, секретируемым ПВЖТ, является NO, который обладает вазодилатирующими и антиатерогенными свойствами, подавляет пролиферацию ГМК, агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов. Высвобождаемый ПВЖТ адипонектин также подавляет образование атеросклеротических бляшек. Помимо этого, в физиологических условиях ПВЖТ депонирует липиды из крови, способствует их разрушению в результате термогенеза и тем самым усиливает прочие антиатерогенные свойства [235,71].

1.3.3. Гуморальная активность эктопических жировых депо

Исходя из современных представлений жировая ткань представляет собой не столько место для запасания энергетических субстратов, сколько активно синтезирующий орган, в связи с чем ее нередко называют еще одним эндокринным органом [81].

Адиipoциты секретируют большое количество различных биологически активных веществ, участвующих в регуляции обмена большинства веществ, в том числе глюкозы и липидов, сосудистого тонуса и ангиогенеза, пищевого поведения, агрегации тромбоцитов и коагуляции, воспаления и атерогенеза [19], а также оказывающие влияние на функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов [61,66,77]. Гормоны и биологически активные вещества, вырабатываемые адипоцитами называются адипокинами или адипоцитокинами. В отличие от других эктопических жировых клеток, клетки ПВЖТ помимо прочих цитокинов секретируют фактор роста гепатоцитов, тромбоспондин-1, серпин-1 и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 [161,194,177]. К настоящему времени известно около 50 подобных веществ, из которых наиболее изученные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сердечно-сосудистые эффекты основных адипокиной и цитокинов, синтезируемых жировой тканью

Вещество	Концентрация при ожирении	Состояния, с которыми патогенетически связано	Эффекты	Примечания
Адипокины				
Лептин	↑	Эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность, АГ, атеросклероз, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет	Регулирует чувство голода и пищевое поведение. ↑ липолиза и термогенеза. ↑ окисления жирных кислот ↓ уменьшая содержание триглицеридов. ↑ симпатическую нервную систему, ↑ почечную канальцевую реабсорбцию натрия	Синтезируется клетками бурой и белой жировой ткани, скелетных мышц, желудка, плаценты. Суточные колебания концентрации с ночным подъёмом
Адипонектин	↓	Предотвращает развитие жирового гепатоза [89]	↑ повышает чувствительность клеток к инсулину Вазодилатация [65] за счет ↑ натрийурез и ↑ выработки NO Противовоспалительное за счет ↓ ФНО α Антиатерогенные Кардиопротективные	Снижение уровня адипонектина является независимым ФР острого коронарного синдрома и деменции
Апелин	↑	Фибрилляция предсердий, ССЗ, злокачественные опухоли [237]	Прооксидантный, провоспалительный	

Продолжение таблицы 1

Оментин-1	↓	Уровень снижается при ожирении, МС, эндотелиальной дисфункции различного генеза, атеросклерозе сонных и коронарных артерий	Противовоспалительное Антидиабетическое Антиконтрактивное Способствует уменьшению острого ишемического повреждения миокарда, подавляя апоптоз миоцитов.	Синтезируется висцеральной жировой тканью
Резистин	↑	Воспаление, тромбоз, ангиогенез, пролиферация ГМК, дисфункция эндотелия, ↑синтез эндотелина –1 [21,114,141,223], ↓синтез NO, атерогенез. АГ [6]	Инсулинорезистентность и хроническом воспалении. Влияет на состояние экстрацеллюлярного матрикса миокарда	Секретируется преимущественно белыми адипоцитами и кардиомиоцитами
Висфатин	↑	Атеросклероз, сахарный диабет 2 типа и МС [100,90]	Провоспалительным маркером и обладает инсулиномиметическими свойствами, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозит продукцию глюкозы гепатоцитами. Также является фактором роста ГМК сосудов, усиливая их пролиферацию	Секретируется преимущественно висцеральной жировой тканью
Хемерин	↑	Избыточная масса тела, АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и МС	↑ воспаление [153] ↑ сокращение ГМК ↑ пролиферацию эндотелиоцитов ↑ ангиогенез [150]	
Провоспалительные цитокины				
ИЛ-6	↑	Отрицательно влияет на функцию эндотелия	↑ эндотелиальной проницаемости	

Продолжение таблицы 1

ФНО α	↑	Активно участвуют в ряде патологических процессов: аутоиммунных, воспалительных, ССЗ, инфекционных и онкологических заболеваниях	↑инсулинорезистентность, ↑эндотелиальная дисфункция, ↑воспаления и апоптоза ↑экспрессию факторов роста, провоспалительных цитокинов и молекул адгезии	
МСР-1	↑	Атерогенез, эндотелиальная дисфункция	↑воспаления ↑экспрессию факторов роста	Преимущественно синтезируется в ПВЖТ
Ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1)	↑	Тромбоз, воспаление, атерогенез	↑ агрегации тромбоцитов прокоагулянтные свойства	
ММП	↑?	Активно участвуют в ряде патологических процессов: аутоиммунных, воспалительных, ССЗ, инфекционных и онкологических заболеваниях	Ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, пролиферация, миграция, дифференцировка и васкуляризация тканей.	Повышенная активность ММП определяется на всех этапах сердечно-сосудистого континуума
Небелковые молекулы				
NO	↓	АГ, эндотелиальная дисфункция	Противовоспалительный эффект, мощнейший эндогенный вазодилататор	В высоких дозах может выступать в роли окислителя, участвуя в образовании активных форм кислорода
H ₂ S	↓	АГ, эндотелиальная дисфункция	Антиоксидант, противовоспалительный, вазодилататор, проангиогенный	
Реактивные формы кислорода	↑	Системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, разрушение NO	Прооксидант, провоспалительный, вазоактивный	

1.3.4. Дисфункция жировой ткани

При патофизиологических состояниях (в том числе генетических особенностях, избыточном поступлении калорий, стресс, токсические воздействия, старение, метаболических нарушений) висцеральная жировая ткань подвергается структурным и функциональным изменениям и теряет свои физиологические свойства. Увеличивается объем и количество белых адипоцитов, характеризующихся высокой гуморальной активностью, снижается способность бурых адипоцитов к термогенезу [136].

Увеличение массы жировой ткани приводит к повышенной продукции адипокинов, за исключением адипонектина и оментина-1, уровни которых снижаются [1,17]. Дальнейшее прогрессирование приводит к эндотелиальной дисфункции и апоптозу адипоцитов с последующими инфильтрацией сосудистой стенки воспалительными клетками и фиброзу. Полученные данные доказывают то, что расположение ПВЖТ в тесной связи с компонентами сосудистой стенки и их способность в патологических условиях секретировать большое количество ангиогенных факторов, оказывает огромное влияние на прогрессирование таких заболеваний как атеросклероз, АГ, ожирение, сахарный диабет, МС. При ожирении возникает гипоксия, воспаление и окислительный стресс, и жировая ткань трансформируется в дисфункциональную. Анатомическая близость дисфункциональной висцеральной жировой ткани со структурами сердца и сосудов играет важную роль в патогенезе таких заболеваний как атеросклероза, ИБС, АГ, сахарный диабет 2 типа, МС, фибрилляция предсердий [1,12].

Дисфункция жировой ткани и ее связь с клиническими проявлениями и прогнозом ССЗ продемонстрирована в ряде исследований. В работе Веселовской Н.Г. показана связь толщины эпикардальной жировой ткани с уровнями нескольких адипо/цитокинов (лептина, резистина, адипонектина, ИЛ-6), а также с тяжестью коронарного атеросклероза и степенью рестенозов у мужчин с ИБС [7].

Сходные данные о связи околосердечной жировой ткани с кальциевым индексом у пациентов с ИБС и ожирением получены еще в нескольких работах [88,164,204]. Показана связь этого околосердечного жирового депо с наличием коронарного атеросклероза и уровнями адипонектина, С-реактивного белка и пентаксина-3 у пациентов с подозрением на ИСБ [221]. Высокая концентрация резистина и его связь с маркерами инсулинорезистентности была выявлена у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией в работе Груздевой О.В. и соав. (2013г.) [9]. Более того, в отечественной работе Теплякова А.Т. и соав. уровень резистина

предложен в качестве возможного маркера рестеноза коронарных стентов у больных сахарным диабетом [29].

В работе Смирновой Е.Н. и Шульгиной С.Г. (2016г.) у пациентов с АГ как с ожирением, так и без него зафиксировано повышение концентрации резистина, которые находились в достоверной корреляционной связи с уровнями САД и ДАД. Помимо этого, авторами были обнаружены связи с конечным диастолическим размером и объемом левого желудочка, наличием его концентрической и эксцентрической гипертрофии, что позволило высказать мнение о связи гиперрезистинемии с процессами ремоделирования миокарда [105].

Еще в одном исследовании с участием пациентов с ИБС, подвергшихся операции аорто-коронарного шунтирования выявлены высокая активность экспрессии MCP-1, ИЛ-6 и ФНО- α в эпикардиальной жировой ткани [163]. Связь висцеральной жировой ткани, измеренной различными способами (эпи-, перикардиальная, интрааортальная) с метаболическими нарушениями и компонентами МС показана как в субисследовании Framingham heart study [219], так и систематическом обзоре и мета-анализе Rabkin S.W. в 2014 г. [189].

В двух независимых популяционных исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis и Framingham Heart Study было выявлено, что объем эпикардиальной жировой ткани является независимым предиктором риска ССЗ. Так, в исследовании MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с участием 1119 пациентов, которые случайным образом были отобраны из 6814 участников исследования, показано, что объём ПКЖТ является независимым предиктором развития ИБС [84]. В рамках Framingham Heart Study в выборке из 1155 пациентов без клинически значимых ССЗ была выявлена связь объема ПКЖТ с кальцификацией коронарных артерий (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,005-1,46, $p=0,04$) и объема внутригрудной жировой ткани с кальцификацией брюшной части аорты (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,03-1,67, $p=0,03$) [195].

Основные механизмы негативного эффектов дисфункциональной ПВЖТ и ПКЖТ представлены на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 – Роль дисфункциональной периваскулярной жировой ткани в развитии ССЗ[64]. Сокращения: NO – оксид азота, H₂S – сероводород, АГ – артериальная гипертензия, ГМК – гладкомышечные клетки, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

1.4. Методы диагностики висцерального и эктопического ожирения

Точная диагностика висцерального ожирения является непростой задачей, так как большинство методов имеют как достоинства, так и ограничения для их использования. Диагноз ожирения основывается на данных внешнего осмотра, лабораторного и инструментального обследования. Однако, если выявление подкожных жировых отложений не представляет особых сложностей, то обнаружение периорганного эктопического депо висцеральной жировой ткани гораздо более трудоемкий процесс. Более того в субисследовании Framingham Heart Study было показано отсутствие полного соответствия между подкожным и эктопическим депо жировой ткани [219].

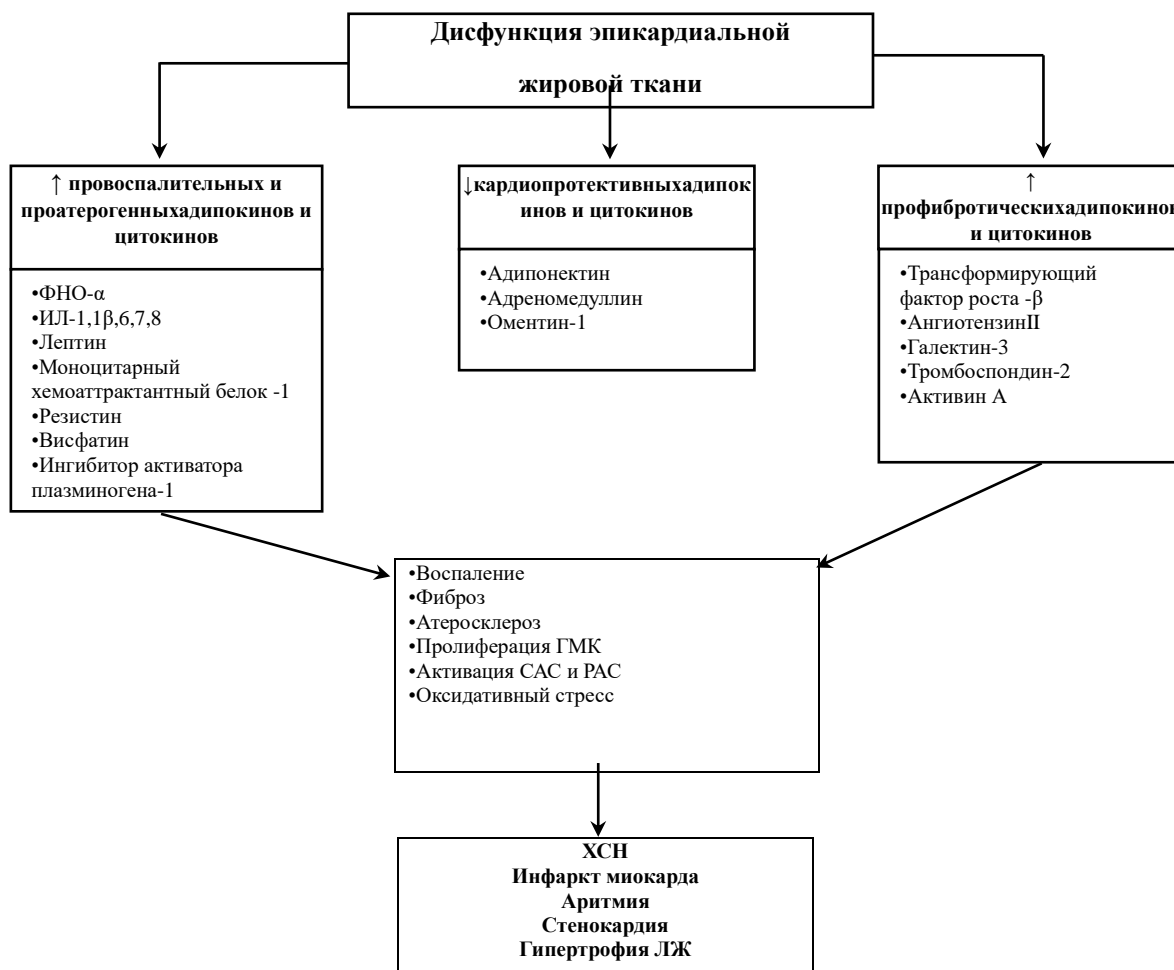


Рисунок 2 – Роль дисфункциональной эпикардиальной жировой ткани в развитии ССЗ [64]
Сокращения: ГМК – гладкомышечные клетки, ИЛ – интерлейкин, ЛЖ – левый желудочек, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САС – симпатoadреналовая система, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

1.4.1. Антропометрические методы

В настоящее время разработан широкий спектр антропометрических индексов, которые в тех или иных сочетаниях представлены в различных рекомендациях по диагностике и лечению ожирения [10,33,86,129,224,231,243]. Они основаны на таких распространенных данных физикального обследования, как ОТ, ОБ, рост. Часть из этих индексов включает в формулу биохимические параметры, например VAI [26,133].

Основным методом, позволяющим выявить избыточную массу тела и ожирение, является расчет ИМТ [10,33,86,129,224,230,242]. Данный метод, несомненно, является наиболее доступным в повседневной работе, не сопряжен с какими-либо рисками для пациента, не требует дополнительных временных и материальных затрат. Тем не менее, ИМТ является недостаточно надежным показателем повышенного содержания жировой ткани в организме, поскольку он не позволяет разграничивать жировую и мышечную

массу [119]. В связи с этим данный метод может давать как завышение степени ожирения у пациентов с развитой мышечной системой, при гиперстеническом телосложении и у пациентов с отеками, так и занижение – у пожилых людей с саркопенией. Кроме того, этот показатель не отображает истинную картину висцерального ожирения [14,134]. В мета-анализе Javed A с соавт. было показано, что ИМТ не позволяет выявлять повышенное содержание жировой ткани в организме более, чем у 25% пациентов, что является особенно серьезной проблемой у детей [128]. Еще в одном систематическом обзоре с мета-анализом, включившем выборку из 31968 взрослых людей, был сделан вывод о том, что общепринятые пороговые значения ИМТ не позволяют выявить 50% лиц с избыточным содержанием жировой ткани. Таким образом, чувствительность ИМТ для выявления ожирения составила 50%, а специфичность – 90% [174]. Еще в одном исследовании продемонстрированы существенные этнические различия связи ИМТ с риском развития различных заболеваний, что поднимает вопрос о необходимости разработки различных пороговых значений ИМТ для различных этносов [116].

Для определения абдоминального распределения ожирения наиболее широко в клинической практике используются методы измерения ОТ [10,33,86,129,224,230,242] и отношение ОТ/ОБ [33]. Однако, эти показатели имеют ряд ограничений и недостатков (таблица 2). Нет одинакового понимания нормативов ОТ. Так, в большинстве руководств в качестве границы абдоминального типа ожирения, которое сочетается с повышенным риском сердечно-сосудистых событий уровень ОТ ≥ 80 см у женщин и ОТ ≥ 94 см у мужчин [10,242]. В американских и европейских рекомендациях 2019г в качестве точки отсечения для выявления высокого кардиометаболического риска приводится уровень ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин [86,129]. В рекомендациях российского кардиологического общества 2017 г – >112 см и >80 см соответственно [26]. Абдоминальный тип ожирения может быть диагностирован при соотношении ОТ/ОБ у мужчин более 0,9, у женщин более 0,85.

Таблица 2 – Преимущества и недостатки основных антропометрических индексов

Индекс	Коэффициент корреляции с эктопическим жиром	Преимущества	Недостатки	Рекомендации
ИМТ	0,67–0,84	Прост в применении, широко освещен в литературе	Достаточно низкая корреляция с висцеральной жировой тканью, особенно среди представителей определенных рас и этносов	[10,33,86,129, 169, 224]
ОТ	0,50–0,87	Прост в применении, широко освещен в литературе	Отсутствует согласованное мнение по методу измерения, вариабельность результатов в зависимости от места измерения	[10,33,86,129, 169,224]
ОТ/ОБ	0,67–0,71	Прост в применении, широко освещен в литературе	Отсутствие стандартизации методики измерения. Большинство рекомендаций отдают предпочтение ОТ	[33,169]
ОТ/рост	0,52–0,81	Прост в применении, широко освещен в литературе	Нет существенных преимуществ перед использованием ОТ	[169]
SAD	0,80–0,87	Имеются данные о связи с метаболическими ФР. Может быть измерен при МСКТ	Сложен в применении в широкой клинической практике	[169]
ОкрШ	0,63–0,82	Прост в применении	Мало данных в литературе	[10,169]
ВАИ	Нет данных	Формула для расчета включает ОБ и рост	Мало данных в литературе. Не учитывает ОТ, а соответственно висцеральное распределение жировой ткани	

Продолжение таблицы 2

VAI (индекс висцерального ожирения)	Нет данных	Показатель «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину, его увеличение в значительной степени связано с повышением сердечно-сосудистого риска	Требуются дополнительные лабораторные исследования. Критика в отношении дополнительной диагностической ценности	[33,169]
BFP	Нет данных	Процентное содержание жировой ткани более 25% у мужчин расценивается как ожирение, показатели 21-25% являются пограничными. У женщин соответствующие показатели составляют 33% и 31–33% [33]	Это уравнение имеет стандартную погрешность 4% и учитывает приблизительно 80% всей массы жировой ткани в организме [33]	[33]

Однако главными недостатками индексов ОТ и ОТ/ОБ является то, что они отражают не столько количество висцерального жира, сколько подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, поясничной области и жира забрюшинного пространства, имея весьма умеренные коэффициенты корреляции с результатами прямой количественной оценки висцеральной жировой ткани [171], а также их зависимость от роста пациентов. При разработке пороговых значений ОТ и ОТ/ОБ Всемирная организация здравоохранения столкнулась с затруднениями, в связи с существенными различиями показателей чувствительности и специфичности. Так, в исследованиях, проведенных в разных странах, были рассчитаны различные пороговые значения для выявления тем или иных заболеваний, а также рисков заболеваемости и/или смертности [234].

В связи с этим были предприняты попытки разработки альтернативных, обладающих более высокой диагностической ценностью, индексов для выявления ожирения и его абдоминального варианта.

Одним из таких показателей является ОТ/рост, то есть нормированная по росту ОТ. В качестве точки отсечения избыточной висцеральной массы принято значение индекса

ОТ/рост $\geq 0,5$. Эти результаты опираются на результаты систематического обзора Browning L.M. с соавт. По их данным при прогнозировании неблагоприятных кардиометаболических исходов AUC при ROC-анализе для ОТ/рост, ОТ и ИМТ составила 0,704, 0,693 и 0,671, соответственно. При этом средневзвешенное пороговое значение 0,5 для ОТ/рост сохранялось для представителей разных популяций и обоих полов [69]. Прогностическая значимость индекса ОТ/рост для прогнозирования нарушения толерантности к глюкозе была показана в работе Elizalde-Barrera CI с соавт. с участием 268 пациентов [90]. Еще в одном исследовании было показано преимущество ОТ/рост перед другими антропометрическими индексами (ИМТ, ОТ, VAI) для прогнозирования ряда состояний (уровня АД, уровня липидов и глюкозы) у пациентов с АГ, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [107].

Еще одним относительно новым и нешироко используемым антропометрическим показателем является ОкрШ, который представляет собой простой, надежный и доступный антропометрический метод. В ряде исследований была показана связь ОкрШ с содержанием жировой ткани в организме [42,48,55,80,144,146,176,227], в том числе измеренным методом МСКТ [144]. Более того у пациентов с 3 степенью ожирения ОкрШ оказалась более эффективным методом прогнозирования наличия висцеральной жировой ткани и резистентности к инсулину по сравнению с другими индексами, в том числе ОТ [240]. В мета-анализе 41 исследования была показана тесная связь данного показателя с большинством метаболических параметров [49]. Имеются данные о связи ОкрШ с инсулинорезистентностью и сосудистой жесткостью, оцененной путем определения скорости пульсовой волны, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [92]. Общепризнанных нормативов данного показателя нет. Большинство работ по валидации данного параметра при ожирении проводилось в странах Азии. В перекрестном наблюдательном исследовании в Бангладеш также были предприняты попытки определения половых порогов уровня ОкрШ для выявления висцерального ожирения, которые составили $\geq 35,25$ см у мужчин и $\geq 31,25$ см у женщин [187].

Учитывая этнические особенности композиционного строения тела, экстраполировать эти данные на европейскую популяцию, к которой в основном относятся население России, невозможно. Однако имеется работа болгарских ученых, в которой также было показано, что ОкрШ является более надежным предиктором большинства метаболических симптомов у пациентов с ожирением по сравнению с ОТ. Помимо этого авторами рассчитаны пороговые значения нормальной ОкрШ, которые составили ≥ 35 см у женщин ≥ 38 см у мужчин [47].

Помимо этого, разработан ряд расчётных показателей. В качестве одного из таких показателей предложено использование BFP (body fat proportion), который на основании уравнения Daurenberg, включающего ИМТ, возраст и поправку на пол, позволяет рассчитать процентное содержание жира в общей массе тела. К недостаткам этого метода относят наличие погрешности. Кроме этого, в работе японских ученых при сопоставлении ряда антропометрических индексов для выявления интраабдоминальной жировой ткани на основании расчета ROC-кривых и AUC продемонстрирована наименьшая чувствительность и специфичность BFP по сравнению с другими индексами [46].

Еще в одном исследовании с участием 4735 пациентов в возрастном диапазоне от 45 до 64 лет были показаны существенные колебания пороговых значений BFP в зависимости от некоторых ФР, возраста, пола и этнической принадлежности [156], в связи с чем авторами были высказаны сомнения о приемлемости этого показателя для определения избыточной массы тела и ожирения.

VAI или индекс висцерального ожирения был предложен Amato MC с соавт. в 2011г и рассчитывается по формуле, включающей ОТ, ИМТ, уровень ТГ и ХС-ЛПВП [40]. Для мужчин и женщин используются формулы с различными коэффициентами. Данный показатель для здоровых лиц с нормальными ИМТ, распределением жировой ткани и уровнями липидов равен 1. Значимость VAI для выявления ожирения, в том числе его висцерального варианта спорна. В исследовании Liu PJ с соавт. (2016) на примере большого количества пациентов было показано, что VAI единственный из антропометрических индексов достоверно связан как с нарушением толерантности к глюкозе, так и сахарным диабетом 2 типа [152]. Еще в одном исследовании Jabłonowska-Lietz В.с соавт. (2017) была выявлена достоверная корреляционная связь между VAI и висцеральной жировой тканью, оцененной методом биоэлектрического импеданса [127]. С другой стороны, в работе Elizalde-Barrera CI с соавт. с участием 268 пациентов показано, что уровень ТГ и показатель ОТ/рост представляют собой более точные маркеры нарушения толерантности к глюкозе, чем VAI [90]. Еще в одном исследовании было показано, что VAI не имеет преимуществ перед стандартными антропометрическими индексами (ИМТ, ОТ, ОТ/рост) для прогнозирования метаболических сердечно-сосудистых ФР у пациентов с АГ, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [107].

Еще один расчетный индекс – body adiposity index (BAI), в формулу которого входит ОБ и рост. Этот индекс был разработан на основании данных 1277 американцев мексиканского происхождения и затем проверен на 223 афроамериканцах [56]. Авторами был выявлен высокий коэффициент корреляции (0,85) BAI с процентом жировой ткани, определенным методом двойной рентгеновской абсорбциометрии. В работе

подчеркивается, что данный индекс не зависит от пола и этнической принадлежности, хотя как разработка, так и валидизация BAI была проведена в особых расовых группах, что, по-видимому, не позволяет в полной мере экстраполировать данные на другие популяции. С другой стороны, в работе Elizalde-Barrera CI с соавт. с участием 268 пациентов показано, что уровень триглицеридов и показатель ОТ/рост представляют собой более точные маркеры нарушения толерантности к глюкозе, чем BAI [90]. Сходная критика индекса BAI содержится в исследовании Freedman DS с соавт, в котором проанализированы данные более 1000 человек. Ими было показано, что этот показатель менее точен по сравнению с ИМТ, ОТ и ОБ для выявления ожирения [99].

Таким образом, данные о диагностической значимости различных антропометрических индексов для выявления висцерального ожирения противоречивы. Несмотря на доказанную высокую информативность антропометрических методов в отношении ожирения, в том числе абдоминального, они не дают оценку периаортального, паравазального, пери- и эпикардального скоплений жировой ткани. В связи с тем возникла необходимость в различии и определении особенностей, распространенности и локализации жировых депо.

1.4.2. Визуализирующие методики оценки эктопической жировой ткани

Внедрение и широкое использование высокоинформативных методов визуализации дало возможность точно и надежно количественно определять индивидуальные различия в распределении жира в организме, при любом значении ИМТ, позволило выделить наряду с абдоминальным жировым депо и эктопическую жировую ткань, такую как: ПКЖТ, ПВЖТ, паранефральная. Появилось понимание того, что висцеральное жировое депо оказывает системный эффект на организм, в то время как эктопические жировые депо оказывают местный.

С развитием техники и улучшением разрешающей способности стали предприниматься попытки оценки количества подкожной и эктопической жировой ткани с помощью ультразвукового метода. Методика определения толщины мезентериального жира состоит в измерении расстояния между передней брюшной стенкой (прямые мышцы живота) и передней стенкой аорты на уровне 5 см ниже мечевидного отростка. Толщина жировой ткани, при которой может диагностироваться висцеральное интраабдоминальное ожирение, по разным данным, колеблется от 7 до 11 см.

Возможности использования трансторакального ЭхоКГ в рутинной практике открыли новые перспективы для исследования интраторакальных жировых депо, в том

числе ПКЖТ и ПВЖТ. Жировая ткань вокруг сердца представлена двумя компонентами – паракардиальным и эпикардиальным, разделяемыми между собой листками перикарда [125]. Весь комплекс жировой ткани вокруг сердца обозначается как ПКЖТ. Визуализация жировой ткани вокруг сердца с помощью ЭхоКГ. имеет ряд преимуществ: доступность, быстроту выполнения, низкую стоимость и отсутствие облучения пациента. ЭхоКГ позволяет не только оценить линейное количество в миллиметрах гормонально-активной жировой ткани, но и безопасно оценивать ее количество в динамике при повторных исследованиях [173].

Измерение толщины ПКЖТ производят в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ, желательно в период систолы желудочков с целью предотвращения компрессии жировой ткани, в 3-х последовательных сердечных сокращениях. Жировая ткань определяется как эхо-негативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда. На сегодняшний день нет общепринятого порогового значения толщины жировой ткани, при этом толщина может колебаться от 2 до 16 мм. В качестве пограничных значений по данным разных авторов предлагается считать толщину ≥ 7 мм [7]. Показана связь УЗ толщины жировой ткани с метаболическими параметрами, антропометрическими индексами ожирения, ФР и прогнозом [7,8,16].

Недостатками методики ЭхоКГ являются линейная, а не объемная оценка ПКЖТ, в одном его местоположении, оператор-зависимость и невысокая воспроизводимость. Одним из перспективных научных направлений является использование трехмерной ЭхоКГ, позволяющий, при всех достоинствах этого метода определить весь объем жировой ткани, сосредоточенный вокруг сердца [97].

Золотым стандартом визуализации всех видов жировой ткани являются МСКТ и магнитно-резонансная томография, которые позволяют точно подсчитать количество висцеральной жировой ткани вокруг органов и сосудов [192]. КТ органов грудной клетки позволяет определить, помимо линейных размеров толщины, еще и объем жировой ткани, который в различных исследованиях измеряется в см^3 или мл. Недостатками этого метода является облучение пациента, а при магнитно-резонансной томографии высокая стоимость и ограниченная доступность метода [173].

В различных исследованиях оценивается эпикардиальная жировая ткань, непосредственно прилежащая к миокарду, и/или ПКЖТ, представляющая собой комплекс жировой ткани вокруг сердца. Нередко гуморальную активность приписывают именно эпикардиальной жировой ткани [189]. Тем не менее, в крупномасштабных исследованиях, в том числе в двух субисследованиях в рамках Framingham Heart Study и Multi-Ethnic

Study of Atherosclerosis, показано, что ПКЖТ является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска (N 3312 пациентов) [219], связан с кальцификацией коронарных артерий (N 1155 пациентов) [195] и является независимым предиктором развития ИБС (N 1119 пациентов) [84].

1.5. Эктопическая жировая ткань и поражение сосудистой стенки

Общепризнано, что ожирение является независимым ФР и патогенетическим механизмом сердечно-сосудистой заболеваемости. Одним из звеньев патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при ожирении является повреждение сосудистой стенки с формированием артериальной жесткости и нарушением ЭЗВД. Известно, что у лиц с ожирением регистрируется более высокая жесткость артерий по сравнению с лицами без ожирения, а снижение массы тела улучшает податливость артерий [201]. В популяционном исследовании, выполненном в Турции, показано, что толщина кожной складки может быть предиктором жесткости артериальной стенки у пациентов с АГ, что подтверждает связь ожирения с состоянием сосудистой стенки [202]. Известно, что с увеличением количества жировой ткани при ожирении увеличивается и масса ПВЖТ. Однако связь жесткости сосудистой стенки с ПВЖТ, по-прежнему, является темой для обсуждения. Связь ПВЖТ с состоянием сосудистой стенки продемонстрирована в серии исследований, проведенных в когортах Framingham Offspring and Third Generation. Было показано, что объем ПВЖТ связан с большими размерами грудной и брюшной аорты и эта связь сохранялась после поправки на возраст, пол и сердечно-сосудистые ФР, в том числе ИМТ и объем висцеральной жировой ткани [219]. Это свидетельствует в пользу того, что ПВЖТ способствует поражению сосудов. Еще в одном анализе данных Framingham Heart Study Offspring (N 1205) были изучены связи ПВЖТ вокруг грудной аорты, уровнем плече-лодыжечного индекса и клиническими проявлениями заболевания периферических артерий. Было показано, что при увеличении ПВЖТ ОШ наличия комбинированной конечной точки (перемежающаяся хромота и/или плече-лодыжечный индекс $\leq 0,9$) составило 1,52 (p 0,004), а при поправке на ИМТ (1,69; p 0,002), то есть связь между ПВЖТ и поражением сосудистой стенки является достоверной и независимой от ИМТ [98]. Еще в одном исследовании, также выполненном в рамках Framingham Heart Study (N 2735), была выявлена связь между объемом ПВЖТ грудной аорты и сосудистой жесткостью, а также микрососудистой функцией, в том числе после поправки на ИМТ [68].

Обоснование связи состояния сосудистой стенки и эктопической жировой ткани, в первую очередь ПВЖТ, обсуждается в ряде работ [67,136,186,185,238]. Дисфункциональная ПВЖТ оказывает множественные эффекты на функцию сосудистой стенки. За счет синтеза большого количества биологически активных веществ ПВЖТ оказывает как эндокринное (с выделением в системный кровоток), так и паракринное (локальное) действие [238]. Имеются данные, что эта ткань играет важную роль в сосудистом старении, вызывая в том числе нарушение функции *vasa vasorum* и иннервации мышечной оболочки сосудистой стенки [74,186,190]. При ожирении в ПВЖТ увеличивается синтез провоспалительных адипокинов и цитокинов, ответственных за эндотелиальную дисфункцию и сосудистую жесткость, таких как лептин, интерлейкины 6 и 8, ФНО α , ингибитор активатора плазминогена-1, MCP-1 [94,105,172]. Лептин является первым открытым и наиболее изученным адипокином. Известно, что сосудистые эффекты системной гиперлептинемии заключаются в формировании неоинтимы [200], запуске воспалительных процессов и окислительного стресса в сосудистой стенке, развитии эндотелиальной дисфункции и увеличении артериальной жесткости [18].

Помимо лептина и другие адипокины и адипоцитокينات (резистин, MCP-1 и ИЛ-8) способствуют миграции моноцитов и активации макрофагов [117]. Многие из провоспалительных адипокинов способствуют нарушению сосудо-двигательной функции [181,233] и миграции ГМК [53]. Показано, что медиатором увеличения артериальной жесткости может быть ИЛ-6, синтезируемый в ПВЖТ [85]. Помимо этого, ПВЖТ производит и ряд констрикторных факторов, в том числе ангиотензин II, реактивные формы кислорода, которые могут вызывать вазоконстрикцию [238]. Описана связь формирования сосудистой жесткости со сниженным уровнем адипонектина у пациентов с АГ [220]. Снижение синтеза этого защитного адипокиноцитокина при ожирении и развитие резистентности к инсулину может способствовать связанной с ожирением вазомоторной дисфункции [37,43]. В исследовании Chang L. с соавт. 2018г. показано, что ПВЖТ участвует в циркадной регуляции АД посредством белка BMAL1, продуцируемого в бурых адипоцитах, который влияет на локальную продукцию ангиотензиногена [74] и контролирует концентрацию ряда сосудосуживающих средств, в том числе норадреналина [50]. Гуморальная активность ПВЖТ участвует в окислительно-восстановительных процессах в сосудистой стенке, в связи с чем ее сдвиг в сторону усиления окислительного стресса связано с ускоренным биологическим старением и неблагоприятными клиническими исходами [160].

Существенное значение для формирования жесткости сосудистой стенки при ожирении имеет активация системы MMP [226]. Дисбаланс MMP и их тканевых

ингибиторов участвует в прогрессировании АГ и сердечно-сосудистом ремоделировании, проявляющимся структурно-функциональной перестройкой миокарда и сосудистой стенки [8]. ММП секретируются множеством тканей и клеток, более всего соединительной тканью, и в том числе ПВЖТ. Естественными ингибиторами ММП служат тканевые ингибиторы металлопротеиназ, которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. ММП вносят значительный вклад в процессы роста тканей, начиная с периода имплантации эмбриона, его роста и развития, поддержания ее архитектоники и гомеостаза. Большая роль им принадлежит в процессах ремоделирования сосудистой стенки, росте клеток, пролиферации, миграции и дифференцировке, васкуляризации тканей [121]. ММП активно регулируют рост и пролиферацию ГКМ, воздействуют на межклеточные контакты и регулируют их взаимодействие. При гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек было обнаружено, что повышенная экспрессия ММП-9 (желатиназы), сопровождается нестабильностью бляшки и является маркером неблагоприятного исхода ССЗ [34]. Показано, что секретируемые ПКЖТ ИЛ-1 и ФНО α стимулируют экспрессию ММП, что приводит к разрушению компонентов экстрацеллюлярного матрикса миокарда, нарушению структуры соединительной ткани и ремоделированию миокарда [151].

И наконец, существенным фактором является активность сосудистой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая наиболее высока именно в ПВЖТ, а не в мышечном слое сосудистой сети, предполагается, что локальная РААС в ПВЖТ является важным элементом, участвующим в формировании артериальной жесткости [45]. В экспериментальной работе Fleenor BS с соавт. была показана высокая продукция супероксида и воспалительных белков в аортальной ПВЖТ старых мышей. Именно эти факторы были связаны с гипертрофией артериальной стенки, активацией синтеза и коллаген I типа в адвентиции и артериальной жесткостью. Лечение же животных темполом (ингибитором супероксида) способствовало устранению гипертрофии и жесткости артериальной стенки [96].

Механизм реализации негативного действия ПВЖТ описан еще в одном экспериментальной работе. У мышей с ожирением выявлены повышенная масса ПВЖТ и жесткость артерий. При этом в ткани аорте у них зарегистрировано снижение активности лизилоксидазы, повышение фрагментации эластина и эластолиза, обусловленные воспалением. Экспериментальное подавление активности лизилоксидазы у животных без ожирения также приводило к значительному повышению жесткости артерий. Помимо исследований на животных низкие уровни лизилоксидазы были обнаружены и в сыворотке у людей с ожирением и жесткостью сосудистой стенки [78]. В

экспериментальных работах описаны возможные механизмы развития сосудистой жесткости за счет связывания волокон коллагена и эластина адвентиции с компонентами комплемента C3 и C4 из ПВЖТ [203].

В другом исследовании на мышах было выявлено, что провоспалительная и прооксидантная активность аортальной ПВЖТ связана с увеличением скорости пульсовой волны в аорте [78]. При моделировании ожирения у животных на фоне высококалорийной диеты отмечается гипертрофия ПВЖТ, усиление экспрессии провоспалительных факторов и фиброза, реализующегося в сосудистой жесткости [74].

Основная масса исследований взаимосвязи эктопических жировых депо посвящены изучению околосердечного жира и в большинстве случаев у пациентов с ИБС или подозрением на ИБС [149]. В отечественном исследовании Железновой Е.А. с соавт. показана связь висцеральной ткани и в частности ПВЖТ с толщиной КИМ у пациентов со здоровым фенотипом ожирения и МС без ССЗ. У пациентов с любым ожирением были выявлены более высокие показатели ПВЖТ [15]. Имеются данные о том, что у пациентов с толщиной эпикардальной жировой ткани >7 мм отмечается большая толщина КИМ и жесткость сонных артерий [51].

Эктопическая жировая ткань представляет собой гуморально активный орган, принимающий активное участие в формировании метаболических нарушений, развитии и прогрессировании поражения сердечно-сосудистой системы, а соответственно влияющий на прогноз пациентов. При этом если ПКЖТ представляет собой более изученное депо жировой ткани, то ПВЖТ, ввиду сложности выявления, посвящено гораздо меньше работ. Обнаружение этих компонентов ожирения особенно при отсутствии внешних стигм ожирения представляет собой непростую задачу. Отсутствуют литературные данные о диагностической значимости различных антропометрических индексов для выявления эктопических депо жировой ткани, в том числе в российской популяции. В литературе отсутствуют данные о связи этой ткани с поражением сосудистой стенки, в том числе ЭЗВД, и описаны разрозненные механизмы связи между эктопическими жировыми депо и поражением сосудистой стенки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Одномоментное исследование выполнено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им Н.В.Склифосовского (заведующий кафедрой – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Подзолков В.И.) ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко П.В.) на базе Университетской клинической больницы №4 (главный врач – Чернов М.Т.).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 18.02.2021 (протокол № 04-21).

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет
- подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование были: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, воспалительные заболевания любой этиологии, СД 1 и 2 типов, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность.

В соответствии с указанными критериями в исследование были включены 320 пациентов (192 мужчины и 128 женщин), средний возраст $63,8 \pm 13,9$ лет, среди которых 269 (84%) пациентов находились на стационарном лечении с артериальной гипертензией (АГ), 29 (9%) – с анемией легкой степени тяжести, 17 (5%) – с дискинезией желчевыводящих путей, 5 (2%) – с синдромом раздраженной кишки.

Клиническая характеристика обследованных пациентов в целом, а также сопоставление групп с АГ и без нее представлена в таблице 3.

Таблица 3– Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа в целом (N 320)	Больные с АГ (N 269)	Лица без АГ (N 51)
Пол: муж, n (%)	192 (60)	170 (63,2)	22 (43,1)
Возраст, годы	63,8±13,9	66,6±11,8	48,6±17,6*
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,3	30,8±6,2	25,4±4,5*
Избыточная масса тела (ИМТ≥25кг/м ²), n (%)	94(29,4)	79 (29,4)	15 (29,4)
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²), n (%)	144(45)	138 (51,3)	6 (11,8)*
Степень ожирения 1/2/3, %	51,4/33,3/15,3	53,9/29,4/16,7	50/50/0
ОТ, см	102,5±19,7	105,3±16,6	93,6±15,3*
Курение, n (%)	113 (35,3)	102 (37,9)	10 (19,6)
Стаж табакокурения, лет	36,8±10,5	38,4±13,9	18,6±10,0
Систолическое АД, мм рт.ст.	137,4±19,9	140,2±19,4	118,1±11,7*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82,7±10,1	83,9±9,7	73,3±7,6*
Длительность АГ, лет	13,3±5,7	13,3±5,7	-
Степень АГ 1/2/3, %	-	35,7/42,8/21,5	-
Дислипидемия, n (%)	273 (85)	237 (88,1)	36 (70,6)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с АГ.

Пациенты с АГ имели больше сердечно-сосудистых ФР: были старше, чаще имели ожирение, чаще курили, имели более высокие ИМТ и ОТ. Однако, в обеих группах была выявлена одинаковая частота избыточной массы тела и дислипидемии. Частота табакокурения, ожирения, дислипидемии в обследованной общей выборке совпадала с показателями в популяции [20]. Результаты биохимического исследования крови представлены в таблице 4. В обеих группах сравнения выявлены сопоставимые показатели липидного обмена, глюкозы и мочевой кислоты. Достоверно более высокие уровни ТГ были у пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ.

Таблица 4 – Биохимические показатели у обследованных пациентов

Показатель	Группа в целом (N 320)	Больные с АГ (N 269)	Лица без АГ (N 51)
ОХ, ммоль/л	5,47[4,68;6,51]	5,47 [4,65; 6,53]	5,39 [4,6; 6,37]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,67[2,87;4,57]	3,61 [2,78; 4,6]	3,72 [3,23; 4,34]
ТГ, ммоль/л	1,62[1,1;2,1]	1,64 [1,1; 2,14]	1,44 [0,88; 1,71]*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1[0,85;1,34]	1,11 [0,85; 1,35]	1,1 [0,8; 1,3]
ХСне-ЛПВП, ммоль/л	4,38[3,67;5,47]	4,38 [3,62; 5,48]	4,3 [3,8; 5,21]
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,0	5,2±1,1	4,8±0,8
Мочевая кислота, мкмоль/л	350 [282.5; 447]	350 [287; 441]	351 [266; 452]

Примечание: ОХ – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС не-ЛПВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с АГ.

Лечение АГ проводилось в соответствии с действующими международными и национальными рекомендациями [2,233]. Большинство пациентов с АГ (68,7%) получали комбинацию двух и более антигипертензивных препаратов, монотерапию – 9,7%, не получали лечение – 21,6%.

2.2. Методы обследования пациентов

Программа обследования включала сбор анамнеза, осмотр, общее клиническое обследование.

Больным проводилось измерение роста с помощью ростомера и массы тела на стандартизованных аппаратах медицинского назначения «Inner Scan V» (модель ВС-545N) с расчетом ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Наличие избыточной массы тела и степени ожирения выявляли согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, 1997г. [236]: нормальная масса тела – ИМТ 18,5-24,9 кг/м²; избыточная масса тела – 25,0-29,9 кг/м²; ожирение I степени – 30-34,9 кг/м²; ожирение II степени – 35-39,9 кг/м², ожирение III степени – ≥ 40 кг/м².

У обследованных пациентов оценивались следующие антропометрические индексы: ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ОТ/р, ОкрШ, индекс висцерального ожирения (visceral adiposity index, VAI), индекс ожирения тела (body adiposity index, BAI), процент жира в организме (body fat percentage, BFP), сагиттальный абдоминальный диаметр (sagittal abdominal diameter, SAD). Определение ОТ проводилось с помощью сантиметровой ленты по измерению окружности тела на уровне гребней подвздошных костей, ОБ – на уровне тазобедренных суставов. ОкрШ измеряли ниже выступа гортани перпендикулярно длинной оси шеи в соответствии с протоколом Международного общества развития кинантропометрии []. Абдоминальный тип ожирения диагностировался при $\text{ОТ} > 94$ см у мужчин и > 80 см у женщин.

Расчетные антропометрические индексы (VAI, BAI, BFP) определялись по формулам, представленным в таблице 5 [11].

Таблица 5 – Расчет антропометрических индексов

Антропометрические индексы	Используемые формулы
Индекс висцерального ожирения (VAI)	VAI (мужчины) = $(OT/39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$; VAI (женщины) = $(OT/36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$
Процент жира в организме (BFP)	$BFP = (1,2 \times ИМТ) + (0,23 \times \text{возраст}) - (10,8 \times \text{пол}) - 5,4$; где пол (женщины)=0, пол (мужчины)=1
Индекс ожирения тела (BAI)	$BAI = (ОБ, \text{см}) / (\text{Рост, м})^{1,5} - 18$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Измерение сагиттального абдоминального диаметра (SAD) проводилось лежа на спине с согнутыми коленями с использованием кронциркуля. Определялось расстояние от позвоночного столба на уровне L₅-L₄ до пупка [193].

Офисное измерение АД проводилось непрямим методом Короткова трехкратно с интервалом 3-5 минут в положении сидя в состоянии покоя после 15-минутного отдыха. Для последующего анализа рассчитывалось среднее значение уровня АД. Диагноз АГ верифицировали с использованием клиничко-anamnestических данных, результатов физикального исследования при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по АГ (ESH), 2018 [232].

Биохимическое исследование крови проводилось по стандартным методикам. Забор крови проводился из локтевой вены натощак как минимум через 12 часов после последнего приема пищи. У пациентов оценивались: концентрация общего белка, креатинина, мочевины, уровень электролитов, креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, глюкозы, мочевой кислоты. Также проводили исследование показателей липидного спектра: уровня общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ. Уровень холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХСне-ЛПВП) определяли по формуле [157]: $ХСне-ЛПВП = ОХ - ХС-ЛПВП$.

Наличие дислипидемии определяли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [157].

Фенотип (метаболически здоровый/нездоровый) ожирения устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, 2017 [11].

Для определения 10-летнего риска фатальных и нефатальных ССЗ у лиц, не имеющих ранее ССЗ или сахарного диабета, использовались шкалы SCORE. Полученные результаты интерпретировались следующим образом [157]: очень высокий риск ССЗ ($\text{SCORE} \geq 10\%$); высокий риск ССЗ ($\text{SCORE} \geq 5$ и $< 10\%$); умеренный риск ССЗ ($\text{SCORE} \geq 1$ и $< 5\%$) и низкий риск ССЗ ($\text{SCORE} < 1\%$).

2.3. Исследование системы матричных металлопротеиназ и MCP-1

Забор венозной крови производился в ранние утренние часы, натощак, из кубитальной вены в вакуумные контейнеры с ЭДТА-напылением. Образцы центрифугировали при скорости 1500 оборотов минуту в течение 15 минут.

Приготовление и хранение плазмы крови выполнялось в соответствии с рекомендациями, представленными в инструкциях к наборам реактивов. Концентрацию сывороточных маркеров исследовали в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (AnthosLabtec, Австрия) с использованием реактивов Thermo Fisher Scientific для определения MMP-9, Aviscera Bioscience – для TIMP-1 и Affymetrix (eBioscience) – для MCP-1.

2.4. Оценка объёма перикардальной жировой ткани методом рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки

Всем пациентам выполнялась рентгеновская МСКТ грудной клетки в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм. Объемы ПКЖТ и ПВЖТ (периаортального) определялись полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья, обеспечивающем наилучшую визуализацию желудочков сердца. Жировая ткань определялась с помощью специализированного программного модуля Tissue Composition Module программного пакета QCT Pro (Mindways Inc., USA), позволяющего разграничивать жировую, костную и прочие ткани по величине рентгеновской плотности после калибровки рентгеновского компьютерного томографа по

специальному фантому. Для оценки количества ПКЖТ и ПВЖТ в программном модуле Tissue Composition Module проводилась локализация зон интереса путём оконтуривания изображений жировой ткани вокруг сердца и грудной аорты. В дальнейшем количество жировой ткани рассчитывалось автоматически программным модулем с получением показателей объёма жировой ткани.

2.5. Оценка толщины перикардиальной жировой ткани методом эхокардиографии

ЭхоКГ производилась на аппарате «Siemens» (Германия), датчиком с частотой 3,74МГц. Исследование проводили по общепринятой методике в М- и В-режимах (одномерное и двумерное изображения).

Толщину ПКЖТ оценивали в сантиметрах по среднему значению, полученному в трех сердечных циклах по длинной оси из парастернального и субкостального доступов. Толщина ПКЖТ определялась как переднее гипоэхогенное пространство между линейным париетальным слоем перикарда и эпикардом правого желудочка, и верхушкой сердца в неподвижном изображении во время конца диастолы и в конце систолы по длинной оси из парастернального доступа.

Толщина перикардиального жира измерялась в точке визуализации максимальной толщины жировой прослойки за свободной стенкой правого желудочка, либо за верхушкой сердца.

Наряду с определением толщины ПКЖТ всем пациентам проводили оценку основных показателей систолической и диастолической функций сердца: фракция выброса, конечные систолический и диастолический размеры, конечные систолический и диастолический объемы, фракционное укорочение диаметра левого желудочка, время изоволюметрического расслабления, скорость кровотока в фазу раннего наполнения и предсердного наполнения, их соотношение, а также измеряли толщину стенок сердца, выявляли наличие зон а- и гипокинезии.

2.6. Исследование жесткости сосудистой стенки

Для оценки жесткости стенки магистральных артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (FucudaDenshi, Япония). Исследование проводилось в положении пациента лежа, после 10 - минутного отдыха. Во время проведения измерений пациент не двигался и не разговаривал. С помощью прибора VaSera автоматически определялся и рассчитывался основной показатель жесткости сосудистой стенки – CAVI в

магистральных артериях справа и слева. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI – показатель ригидности сосудистой стенки, который не зависит от уровня АД у пациента в момент проведения исследования и отражает истинную жесткость сосудистой стенки.

Расчет показателя CAVI осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы и фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hill) [91]. У пациентов определяли показатели:

- R-CAVI - CAVI между клапаном аорты и артериями правой голени, рассчитывается путем определения II сердечного тона и с помощью плетизмографии, регистрирующей с помощью манжет пульсовые волны на правом плече и правой голени;
- L-CAVI- CAVI между клапаном аорты и артериями левой голени, рассчитывается путем определения II сердечного тона и с помощью плетизмографии, регистрирующей с помощью манжет пульсовые волны на правом плече и левой голени.

Для анализа у каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI между двумя руками. В качестве нормального учитывался уровень $CAVI < 8,0$, промежуточного $8,0 < CAVI < 9,0$, повышенного $> 9,0$ [91].

2.7. Исследование структурного состояния сосудистой стенки методом УЗДГ сонных артерий и сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии

Оценка толщины КИМ, выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях осуществлялись с помощью ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий на аппарате LOGIO P6 (GE Healthcare, США). Измерение КИМ проводилось по задней (по отношению к поверхности ультразвукового датчика) стенке сосуда. Оценивалась целостность эндотелиального слоя, степень дифференциации на слои. Толщина КИМ соответствовала расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди. Измерение проводили трижды, для анализа определяли среднее значение. Полученные результаты интерпретировались следующим образом: толщина КИМ $< 0,9$ мм – нормальные значения; толщина $0,9 \leq \text{КИМ} < 1,5$ мм – субклинический атеросклероз; толщина КИМ $\geq 1,5$ мм или локальное утолщение на $0,5$ мм по сравнению со значениями КИМ в прилежащих участках сонной артерии – наличие атеросклеротической бляшки [2]. Пациенты с толщиной КИМ $\geq 1,5$ мм не включались в исследование.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии проводилось на аппарате LOGIO P6 (GE Healthcare, США) с помощью линейного датчика частотой 7,0-10,0 МГц по стандартной методике. Для каждого пациента индивидуально были

подобраны глубина изображения и усиление эхосигнала, которые оставались неизменными в ходе исследования. В день проведения исследования пациенты исключали прием лекарственных препаратов, табакокурение, употребление кофе.

Исследование проводили в положении пациента лежа на спине, в покое. Плечевую артерию сканировали в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба. В режиме двухмерного ультразвукового сканирования производили измерения диаметра плечевой артерии и основных количественных показателей линейной скорости кровотока. Диаметр плечевой артерии измеряли в непосредственной близости от выбранного исследователем анатомического маркера, измеряя линейным методом, с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором: одна - на границе «адвентиция-медиа» передней стенки артерии, другая - на границе «медиа-адвентиция» задней стенки плечевой артерии. Для анализа использовали среднее значение диаметра, вычисленного по трем сердечным циклам. Пиковую систолическую скорость кровотока измеряли методом импульсного доплеровского режима, оценивая максимальную скорость в покое и сразу (в течение 1-10 сек.), после декомпрессии. На верхнюю треть плеча накладывали манжету сфигмоманометра, в которую нагнетался воздух на 20-30 мм рт.ст., выше исходно измеренного систолического давления на плечевой артерии. Компрессию сохраняли в течение 5 минут, затем, резко снижая давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к изменению диаметра плечевой артерии и увеличению скорости кровотока. В ходе исследования диаметр плечевой артерии и пиковую систолическую скорость измеряли несколько раз: в покое, через 4 минуты после наложения манжеты на плечо, через 30, 60, 90, 120 секунд и через 4 минуты после декомпрессии. Поток-зависимую дилатацию, как показатель эндотелий-зависимого ответа, рассчитывали, как отношение изменения диаметра плечевой артерии в течение пробы реактивной гиперемии, к диаметру артерии в покое, выраженное в процентах к исходному диаметру:

$$\text{ЭЗВД} = (D_2 - D_1) / D_1 \times 100\%$$
, где D_1 – исходный диаметр плечевой артерии, D_2 – диаметр плечевой артерии, измеренный после пробы с реактивной гиперемией

При изменении диаметра плечевой артерии более чем на 10% от исходного значения, вазодилатацию считали нормальной [72].

2.8. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0 (“StatSoftInc.”, США). При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах ($Me [Q25\%-Q75\%]$). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 , при межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении двух независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена. По величине коэффициента корреляции (R) оценивалась сила связи: $R \geq 0,7$ – сильная, R от 0,3 до 0,7 – средняя и $R \leq 0,3$ – слабая. Для оценки статистически значимой связи между показателями и зависимой переменной использовали множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки диагностической значимости показателей проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC-кривых. Прогностическая способность факторов исследовалась с помощью ROC-анализа с расчетом AUC с 95% ДИ, чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя была статистически значима при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC составляла более 0,5. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Связь эктопической жировой ткани с сердечно-сосудистыми факторами риска

3.1.1. Связь перикардиальной жировой ткани с сердечно-сосудистыми факторами риска

Объём ПКЖТ в среднем в группе составил 3 [2,1; 3,9]см³ [63]. В зависимости от ИМТ выявлены достоверные различия объема ПКЖТ (рисунок 3). У лиц с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²) объем ПКЖТ составил 1,95 см³[1,4; 2,6], при избыточной массе тела (25≤ИМТ<30 кг/м²) – 3,0 см³ [2,0; 3,7], при ожирении (ИМТ≥30 кг/м²) – 3,6 см³[2,7; 4,7] (критерий Краскела-Уоллиса=48,32350 p=0,0000).

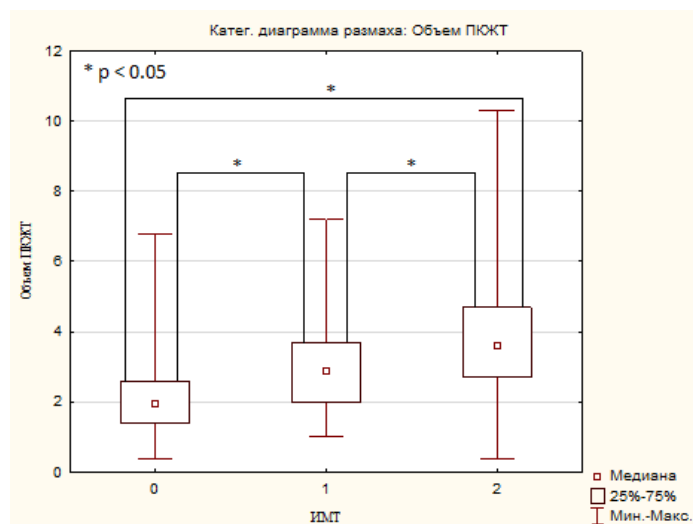


Рисунок 3 – Средние значения объёма ПКЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением

Примечание: ПКЖТ–перикардиальная жировая ткань, 0 – нормальная масса тела, 1 – избыток массы тела, 2 – ожирение, * p<0,05

При изучении объёма ПКЖТ в зависимости от степени ожирения, установлено, что у лиц с более высоким ИМТ регистрируется более высокий объём ПКЖТ: при 1 степени 3,2см³[2,5; 3,8], при 2 степени – 3,8см³[2,8; 5,3], при 3 – 4,4см³[3,5; 5,2] (рисунок 4). Достоверные различия имелись между группами с 1 и 3 степенями ожирения (критерий Краскела-Уоллиса=9,82 p=0,0074).

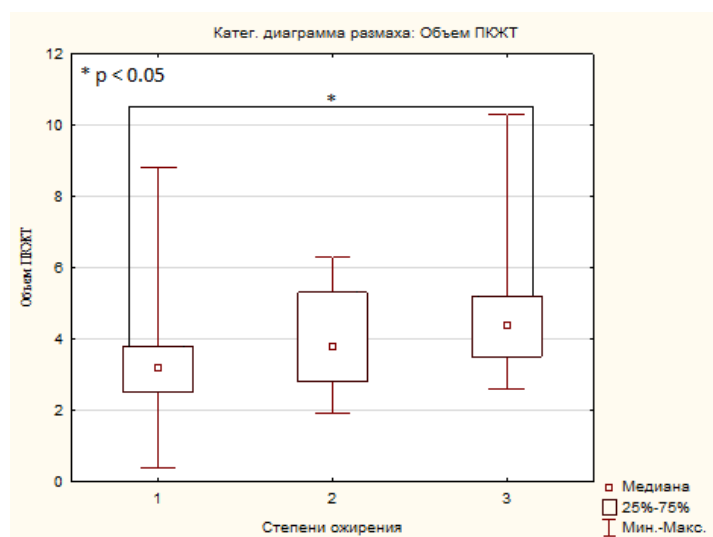


Рисунок 4 – Средние значения объёма ПКЖТ в зависимости от степени ожирения
Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная корреляционная зависимость объёма ПКЖТ с ИМТ ($r=0,5$, $p<0,05$)(рисунок 5).

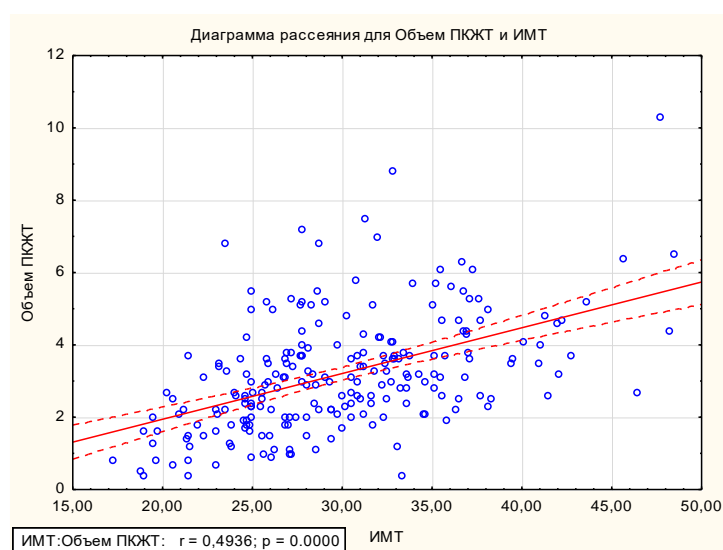


Рисунок 5 – Корреляционная связь между объёмом ПКЖТ и ИМТ
Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ИМТ – индекс массы тела.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная корреляционная зависимость объёма ПКЖТ с ОТ ($r=0,6$, $p<0,05$) (рисунок 6).

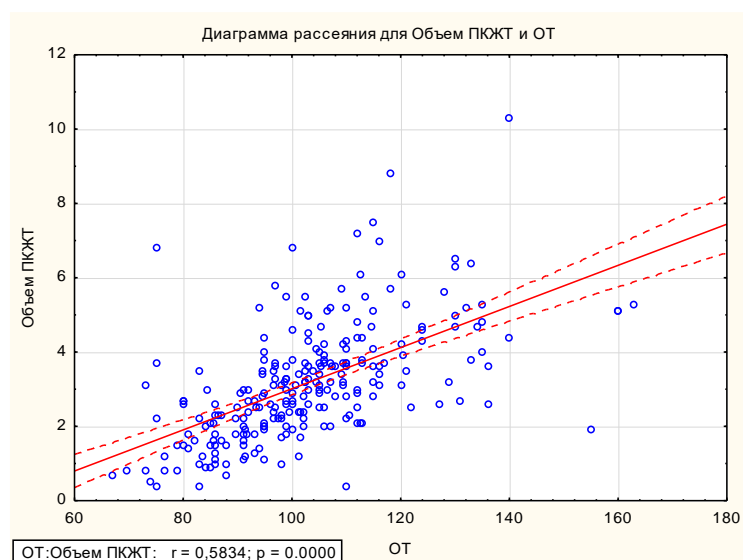


Рисунок 6 – Корреляционная связь между объёмом ПКЖТ и ОТ
Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ОТ– окружность талии.

У пациентов с АГ также отмечались достоверно более высокие показатели объёма ПКЖТ при сравнении с пациентами с нормальным уровнем АД: $1,8\text{см}^3[1,0; 2,5]$ по сравнению с $3,1\text{см}^3[2,3; 4,2]$ (U-критерий Манна-Уитни = -5,52 $p=0,0000$) (рисунок 7). Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная связь между объёмом ПКЖТ и наличием АГ ($r=0,37$, $p<0,05$).

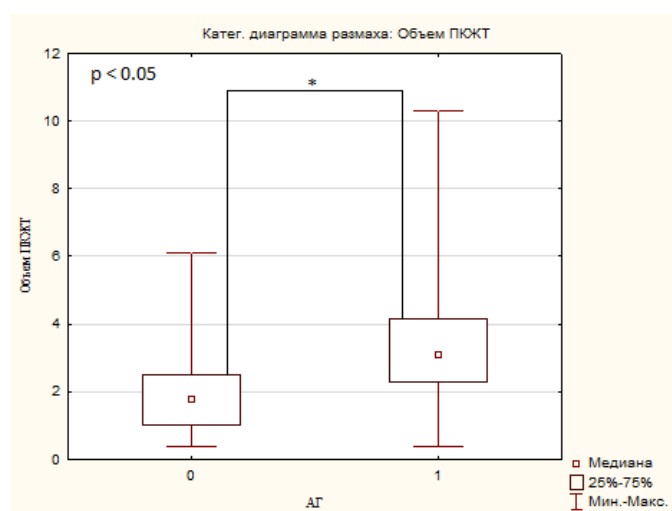


Рисунок 7 – Средние значения объёма ПКЖТ у пациентов с АГ и с нормальным уровнем артериального давления. Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, АГ – артериальная гипертензия, 0 – без АГ, 1 – с АГ.

Проведен корреляционный анализ для выявления связей между объемом ПКЖТ и метаболическими параметрами. Результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Корреляционные связи объема ПКЖТ с метаболическими показателями

	Rs	p
ОХ	-0,000577	НД
ХС-ЛПНП	-0,052983	НД
ХС-ЛПВП	-0,224819	<0,05
ТГ	0,285912	<0,05
ХС не-ЛПВП	0,023947	НД
Глюкоза	0,191870	<0,05
Мочевая кислота	0,242057	<0,05

Примечание: НД – статистически недостоверно

В зависимости от фенотипа ожирения все обследованные были разделены на две группы: метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом ожирения, который диагностировался на основании наличия висцерального распределения жировой ткани, АГ и/или нарушений липидного обмена. У 82,8% пациентов с ожирением имелись признаки метаболически нездоровый фенотипа. Объем ПКЖТ достоверно различался у этих групп с более высокими значениями у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом: $3,1\text{см}^3$ [2,2; 4,1] по сравнению с $2,2\text{см}^3$ [1,5; 3,2] у лиц со здоровым фенотипом ожирения (U-критерий Манна-Уитни= -3,35, $p=0,000807$) (рисунок 8). По результатам корреляционного анализа выявлены достоверные связи объема ПКЖТ с ОТ ($r=0,67$, $p<0,001$), уровнем ХС-ЛПВП ($r=-0,22$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,29$, $p<0,05$) и наличием метаболически нездорового фенотипа ожирения ($r=0,23$, $p<0,05$).

На основании имеющихся данных у всех пациентов был рассчитан уровень риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE. Низкий уровень риска (<1%) имели 17% из обследованной группы (0,1 [0,04; 0,25]), умеренный (1-4,9%) – 20% (3,57 [2,71; 4,53]), высокий (5-9,9%) – 33% (7,86 [6,9; 8,83]) и очень высокий (>10%) – 30% (19,54 [13,83; 28,18]).

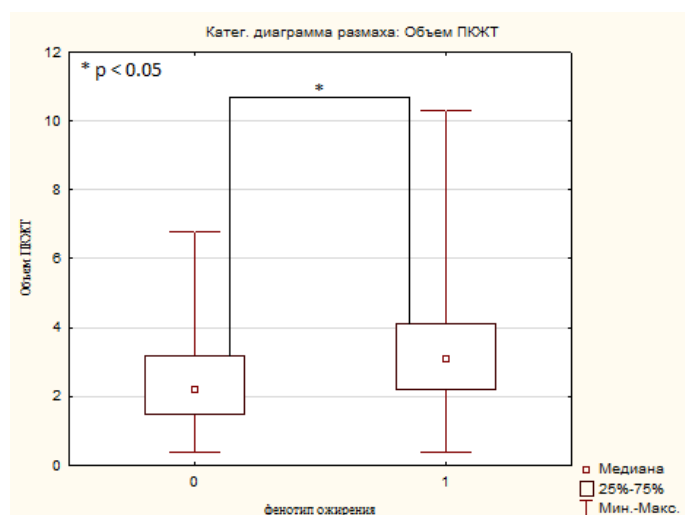


Рисунок 8 – Средние значения объёма ПКЖТ у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипами ожирения

Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, 0 – здоровый фенотип, 1 – нездоровый фенотип.

При этом лица с более высоким уровнем риска имели достоверно более высокий объем ПКЖТ: $1,6\text{см}^3$ [1,0; 2,4] при низком риске, $2,2\text{см}^3$ [2,0; 3,1] при умеренном, $3,1\text{см}^3$ [2,4; 3,7] при высоком и $3,9\text{см}^3$ [3,0; 5,1] при очень высоком (критерий Краскела-Уоллиса=66,87 $p=0,0000$) (рисунок9). Выявлена достоверная корреляционная связь между объемом ПКЖТ и уровнем риска ($r=0,5$, $p<0,05$).

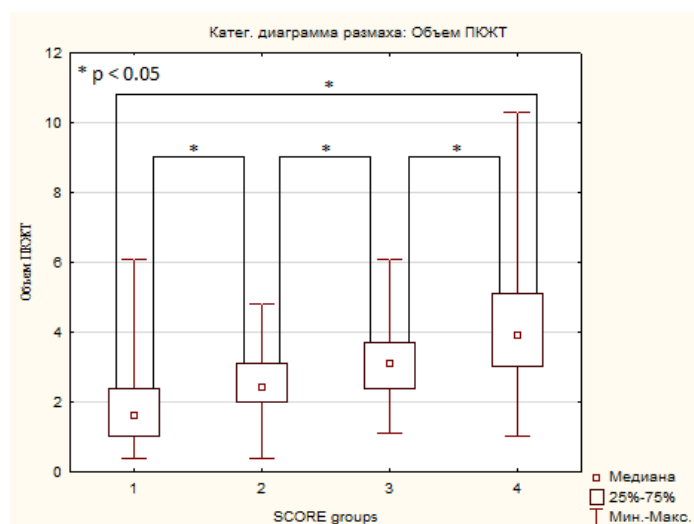


Рисунок 9 – Средние значения объёма ПКЖТ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань.

3.1.2. Связь периваскулярной жировой ткани с сердечно-сосудистыми факторами риска

Объём ПВЖТ в среднем в группе составил $0,3[0,2;0,4]\text{см}^3$. При изучении объёма ПВЖТ в зависимости от ИМТ, установлено, что у лиц с более высоким ИМТ регистрируется более высокий объём ПВЖТ: у лиц с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} < 25\text{кг/м}^2$) объём ПВЖТ составил $0,25[0,2; 0,4]\text{см}^3$, при избыточной массе тела ($25 \leq \text{ИМТ} < 30\text{кг/м}^2$) – $0,3[0,2;0,4]\text{см}^3$, при ожирении ($\text{ИМТ} \geq 30\text{кг/м}^2$) – $0,4[0,3; 0,5]\text{см}^3$. Статистически значимые различия имелись между группами с нормальной массой тела и ожирением ($p=0,0007$) (рисунок 10).

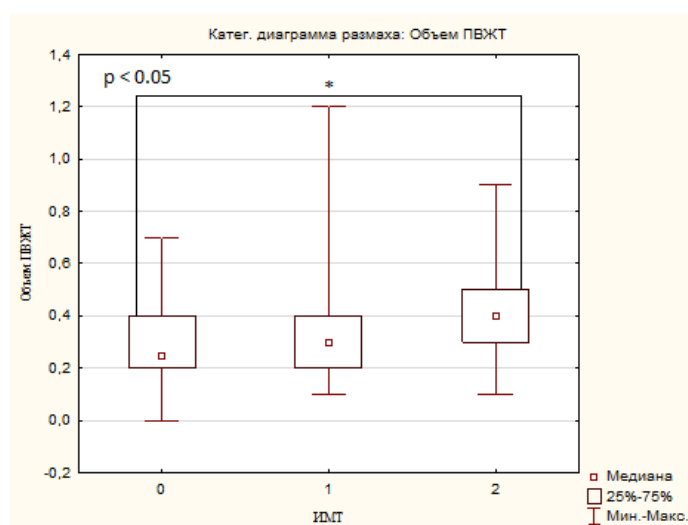


Рисунок 10 – Средние значения объёма ПВЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением

Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, 0 – нормальная масса тела, 1 – избыточный вес, 2 – ожирение.

При изучении объёма ПВЖТ в зависимости от степени ожирения достоверных различий выявлено не было: при 1 степени $0,4\text{см}^3[0,2; 0,5]$, при 2 степени – $0,3\text{см}^3[0,2; 0,5]$, при 3 – $0,4\text{см}^3[0,3; 0,5]$ (рисунок 11) (критерий Краскела-Уоллиса=1,034 $p=0,59$).

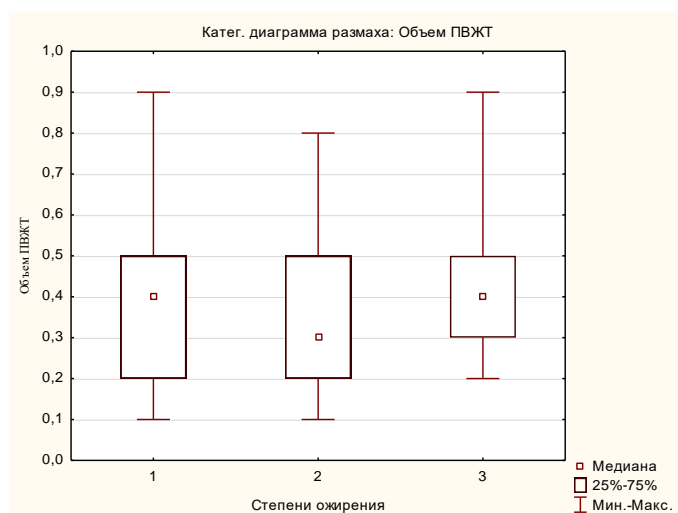


Рисунок 11 – Средние значения объёма ПВЖТ в зависимости от степени ожирения
Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань.

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная зависимость объёма ПВЖТ с антропометрическими показателями: ИМТ ($r=0,27$, $p<0,005$) и ОТ ($r=0,4$, $p<0,005$) (рисунки 12 и 13).

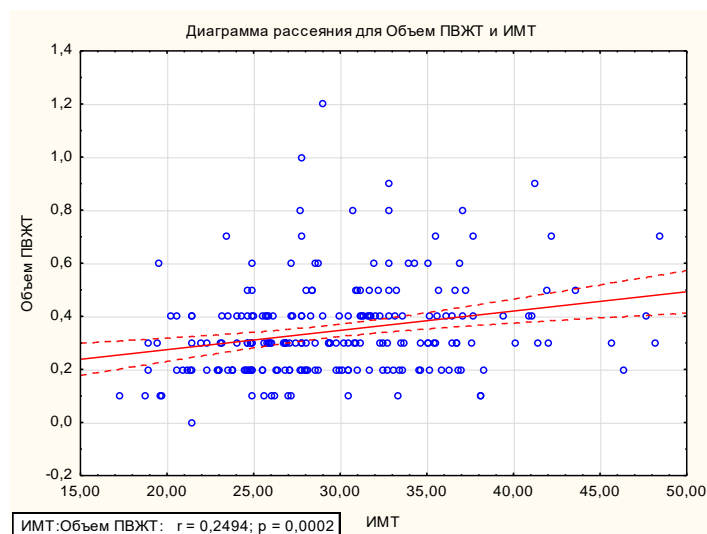


Рисунок 12 – Корреляционная связь между объёмом ПВЖТ и ИМТ
Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ИМТ–индекс массы тела.

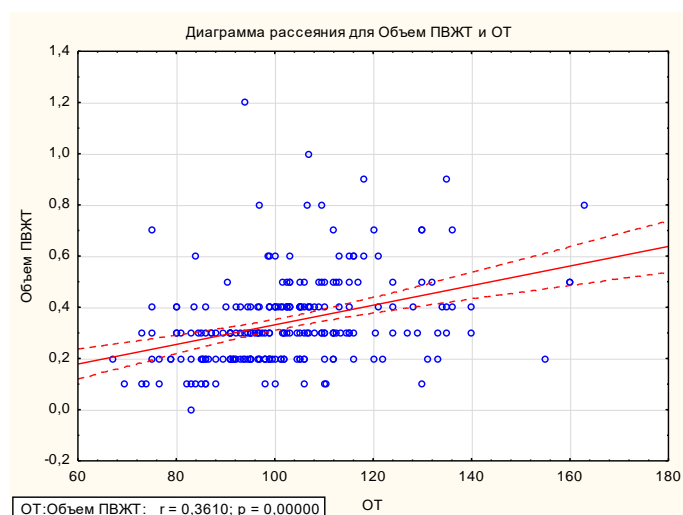


Рисунок 13 – Корреляционная связь между объёмом ПВЖТ и ОТ
Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ОТ – окружность талии.

У пациентов с АГ отмечались достоверно более высокие показатели объёма ПВЖТ при сравнении с лицами с нормальным уровнем АД: $0,2\text{см}^3[0,2; 0,3]$ по сравнению с $0,3\text{см}^3[0,2; 0,4]$ (U-критерий Манна-Уитни = -4,39, $p=0,0000$) (рисунок 14). Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная связь между объёмом ПВЖТ и наличием АГ ($r=0,3$, $p<0,05$).

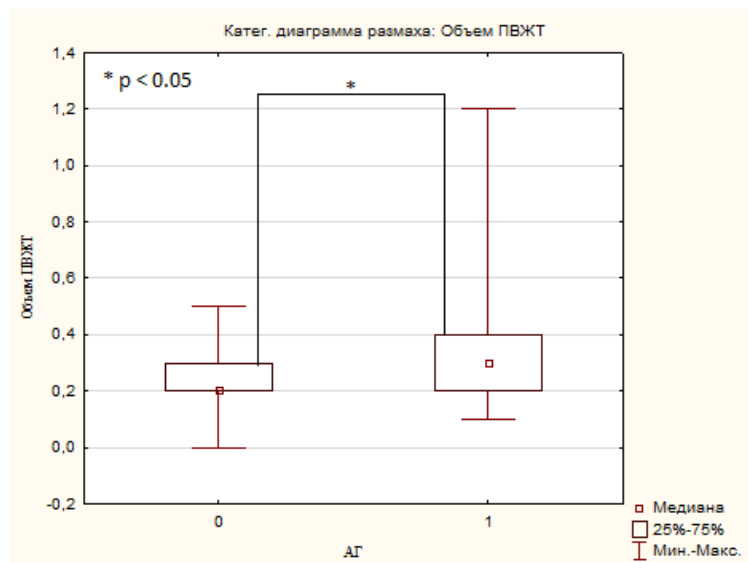


Рисунок 14 – Средние значения объёма ПВЖТ у пациентов с АГ и с нормальным уровнем АД

Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, АГ – артериальная гипертензия, 0 – без АГ, 1 – с АГ.

Различия объёма ПВЖТ у лиц с различными фенотипами ожирения выявлено не было: $0,3\text{см}^3[0,2; 0,4]$ в обеих группах (U-критерий Манна-Уитни= -1,59, $p=0,104$)

(рисунок 15). По результатам корреляционного анализа выявлена достоверная связь объема ПЖТ с ТГ ($r=0,18$, $p<0,05$).

Проведен корреляционный анализ для выявления связей между объемом ПЖТ и метаболическими параметрами. Результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Корреляционные связи объема ПЖТ с метаболическими показателями

	Rs	p
ОХ	0,043942	НД
ХС-ЛПНП	0,032989	НД
ХС-ЛПВП	-0,124391	НД
ТГ	0,180888	<0,05
ХС не-ЛПВП	0,047785	НД
Глюкоза	0,145953	<0,05
Мочевая кислота	0,243454	<0,05

Примечание: НД – статистически недостоверно

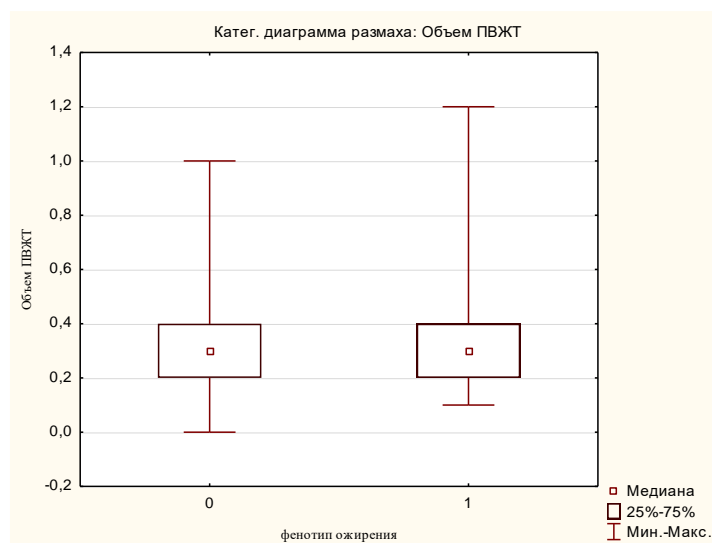


Рисунок 15 – Средние значения объема ПЖТ у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипами ожирения

Примечание: ПЖТ – периваскулярная жировая ткань, 0 – здоровый фенотип, 1 – нездоровый фенотип.

Лица с очень высоким уровнем риска по шкале SCORE имели достоверно больший объем ПЖТ: $0,2\text{см}^3$ [0,1; 0,3] при низком риске, $0,3\text{см}^3$ [0,2; 0,3] при умеренном, $0,3\text{см}^3$ [0,2; 0,4] при высоком и $0,4\text{см}^3$ [0,3; 0,6] при очень высоком (критерий Краскела-Уоллиса=61,96 $p=0,0000$) (рисунок 16). Выявлена достоверная корреляционная связь между объемом ПЖТ и уровнем риска ($r=0,52$, $p<0,05$).

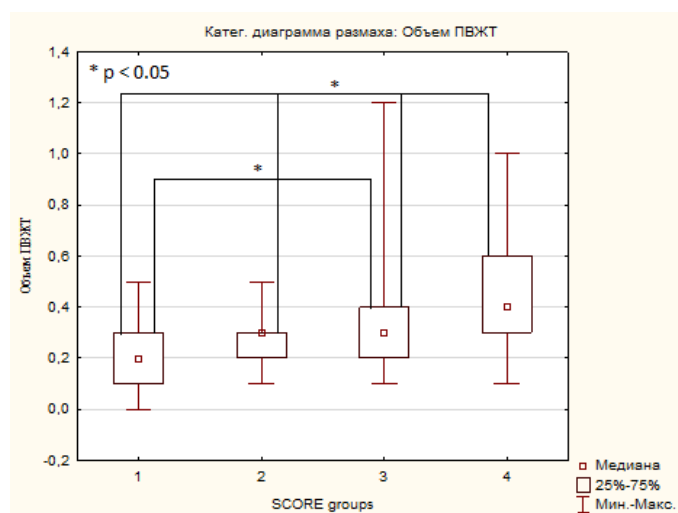


Рисунок 16 – Средние значения объёма ПВЖТ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань.

3.1.3. Результаты регрессионного анализа связи объема эктопической жировой ткани с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

Для оценки статистической значимости зависимости объёма ПКЖТ и ПВЖТ и сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE, от ряда факторов: ИМТ, ОТ и объёма ПКЖТ и ПВЖТ. Результаты анализа свидетельствовали о значимости модели ($R=0,53$, $R_2\text{скорр}=0,28$, $p<0,000$). Вклад отдельных факторов приведен в таблице 8. Как видно из таблицы, объем ПКЖТ и ПВЖТ являются достоверно значимыми факторами, связанными с неблагоприятным сердечно-сосудистым риском независимо от ИМТ, ОТ и фенотипа ожирения.

Таблица 8 – Результаты множественного регрессионного анализа связи сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по шкале SCORE, с объемом эктопической жировой ткани и параметрами ожирения

	бета	СО	p
ПКЖТ	0,387430	0,087199	0,000014
ПВЖТ	0,258287	0,076552	0,000883
ИМТ	-0,197324	0,109231	0,072280
ОТ	-0,013524	0,110253	0,902490
фенотип	0,046311	0,066893	0,489514

Таким образом, оба изученных эктопических депо жировой ткани представляют собой активные структуры, связанные с характеристиками и тяжестью ожирения, АГ и рядом таких метаболических параметров, как концентрации липидов и мочевой кислоты. Несмотря на отсутствие статистически

значимой связи объема ПКЖТ и ПВЖТ со всеми сердечно-сосудистыми факторами риска, результаты множественного регрессионного анализа свидетельствуют о достоверной независимой взаимосвязи объемов эктопической жировой ткани с уровнем сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE.

3.2. Частота, распределение и характеристика эктопического ожирения

3.2.1. Пороговые уровни объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани

Для расчета пороговых уровней нормального объема ПКЖТ и ПВЖТ из общей количества обследованных (N 320) была отобрана группа лиц без сердечно-сосудистых факторов риска (условно здоровых), путем исключения пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², с АГ/получающих антигипертензивные препараты, с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, с ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,2$ ммоль/л у женщин или получающих гиполипидемическую терапию. Таким образом, группа условно здоровых лиц составила 38 человек (11,9% от обследованных). За высокий уровень был принят объем ПКЖТ и ПВЖТ, превышающий 90^{ый} процентиль в отобранной группе здоровых лиц. Объем ПКЖТ и ПВЖТ менее 90^{го} процентиля рассматривался, как «нормальный».

Таким образом, 90^{ый} процентиль объема ПКЖТ в группе условно здоровых лиц составил 3,2 см³, объема ПВЖТ 0,4 см³. В связи с этим объем ПКЖТ $< 3,2$ см³ и объем ПВЖТ $< 0,4$ см³ далее рассматривался в качестве нормального, а объем ПКЖТ $\geq 3,2$ см³ и объем ПВЖТ $\geq 0,4$ см³ в качестве диагностических критериев перикардиального и периваскулярного ожирения соответственно.

3.2.2. Частота и характеристика эктопического ожирения в обследованной группе

Исходя из этого перикардиальное ожирение имели 146 человек (42,9%), периваскулярное – 134 (39,4%). Частота эктопического ожирения у пациентов с АГ и без него представлена на рисунке 17.

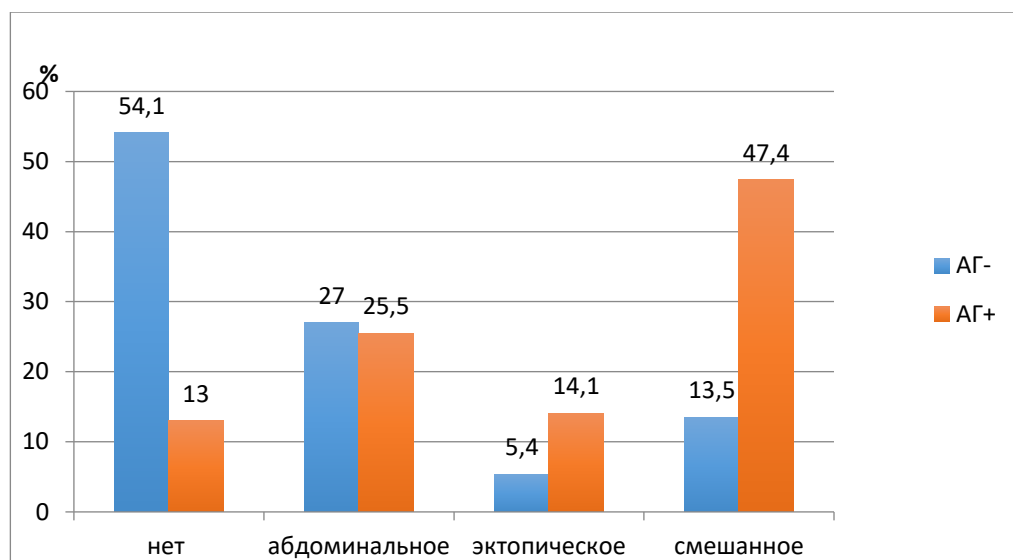


Рисунок 17 – Частота эктопического ожирения у обследованных пациентов в зависимости от уровня АГ

$\chi^2 = 112,7, p=0,000$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия.

Достоверно чаще эктопические формы ожирения выявлялись у лиц с избыточной массой тела и при ожирении. Распределение частот эктопического ожирения в зависимости от ИМТ представлены на рисунках 18-19. Как видно из рисунков, не все пациенты с ожирением имели избыточное накопление ПКЖТ и ПВЖТ. Более того, наличие перикардального и периваскулярного ожирения выявлено в том числе у пациентов с избыточной и даже нормальной массой тела. То есть в обследованной группе имелись лица как со смешанным типом ожирения (абдоминальным + эктопическим), так и изолированным – только абдоминальными или только эктопическим.

Это свидетельствует о том, что абдоминальное и эктопическое накопление жировой ткани могут быть независимы друг от друга.

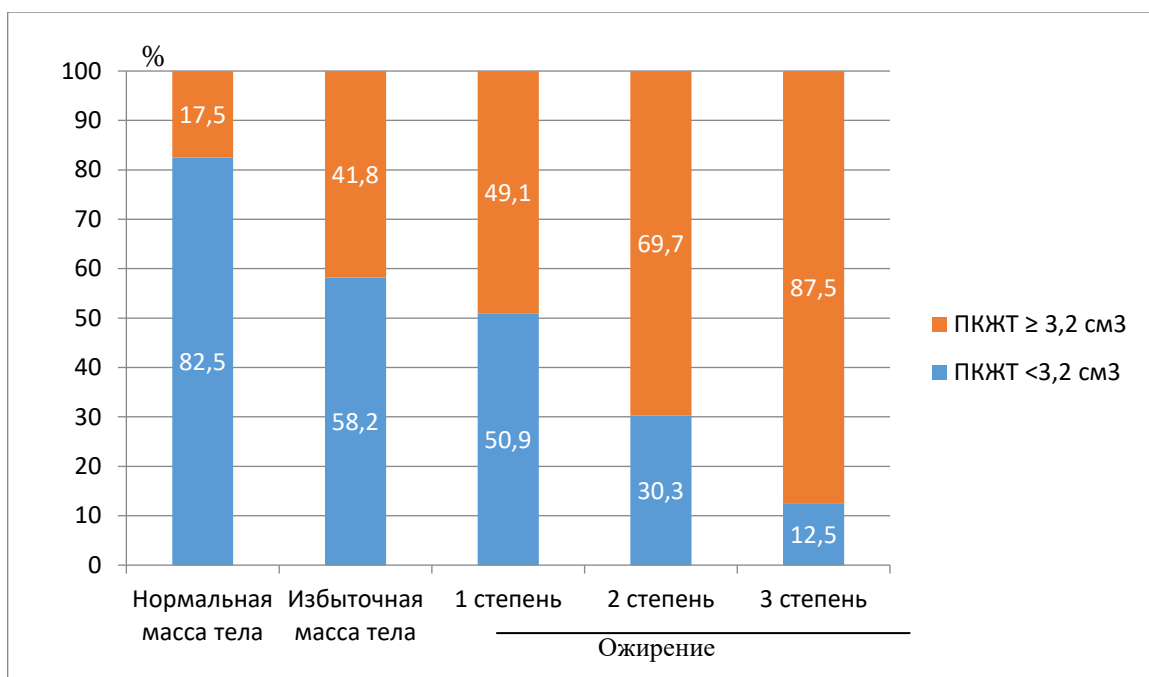


Рисунок 18 – Частота перикардиального ожирения (объем ПКЖТ $\geq 3,2\text{см}^3$) у обследованных пациентов в зависимости от уровня ИМТ.

$\chi^2 = 112,7, p=0,000$

Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ИМТ – индекс массы тела.

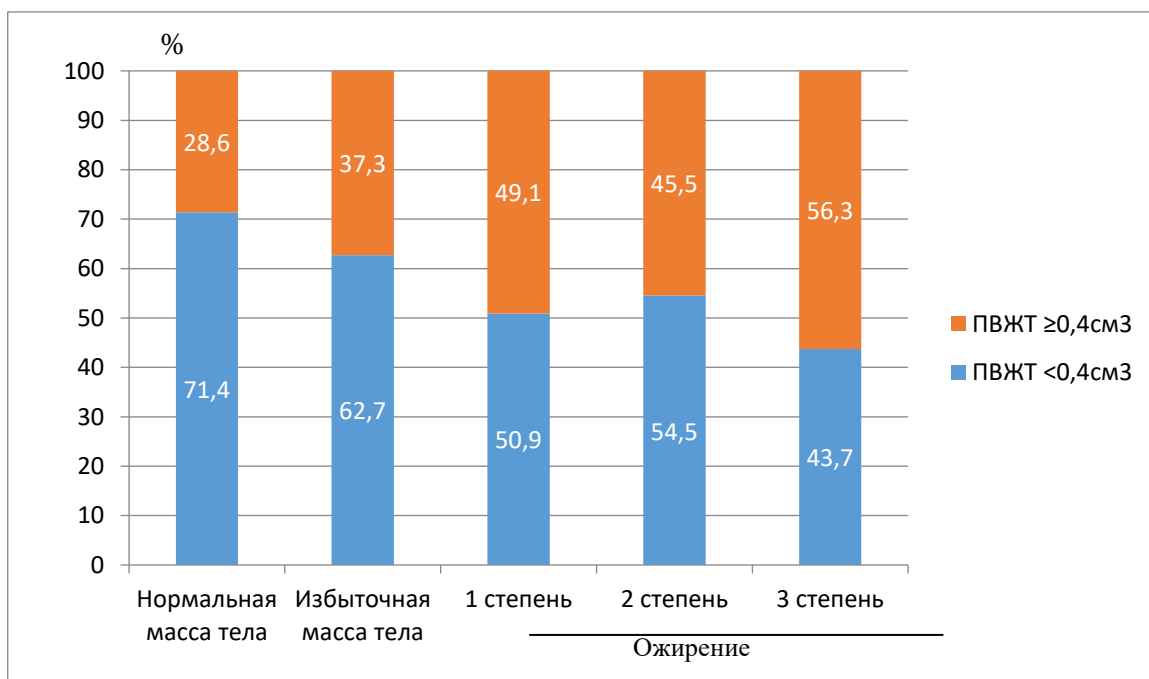


Рисунок 19 – Частота периваскулярного ожирения (объем ПВЖТ $\geq 0,4\text{см}^3$) у обследованных пациентов в зависимости от уровня ИМТ.

$\chi^2 = 18,1, p=0,001$

Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ИМТ – индекс массы тела.

Проведено сопоставление клинических характеристик пациентов с изолированным абдоминальным ожирением, оцененным по величине ОТ, и изолированным эктопическим

ожирением (таблица 9). Как видно из таблицы эти пациенты достоверно различались только по критериальным показателям, на основании которых они были распределены в ту или иную группу: по ИМТ и ОТ, которые относили их в группу с абдоминальным ожирением, и объемам ПКЖТ и ПВЖТ, которые относили их в группу эктопического ожирения. Остальные метаболические показатели, а так частота АГ и дислипидемии в указанных группах достоверно не отличались. **Это свидетельствует о значимости изолированного эктопического ожирения для формирования метаболических нарушений, свойственных ожирению, а также о необходимости его выявления для уточнения диагноза.**

Таблица 9 – Клиническая характеристика пациентов с изолированным абдоминальным и изолированным эктопическим ожирением

	Абдоминальное ожирение N 85 (26,5%)	Эктопическое ожирение N 81 (25,2%)	p
Возраст, лет	65,1±12,8	70,4±10,1	0,064
ИМТ, кг/м²	30,12[26,84; 33,59]	25,65 [23,12; 22,28]	0,000
ОТ, см	98,5 [94; 107,5]	96,5 [84; 99]	0,004
ОХ, ммоль/л	5,47 [4,78; 6,23]	5,24 [4,26; 5,05]	0,105
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,73 [2,87; 4,35]	3,43 [2,70; 3,99]	0,183
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,11 [0,86; 1,25]	0,93 [0,86; 1,20]	0,093
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,14; 1,90]	1,67 [0,94; 1,16]	0,606
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,35 [3,50; 5,17]	3,80 [2,61; 4,69]	0,077
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,1; 5,9]	5,4 [4,9; 5,9]	0,777
Мочевая кислота, мкмоль/л	323[261; 416]	350 [322,5; 430,5]	0,270
ПКЖТ, см³	2,25 [1,9; 2,7]	3,2 [2,6; 3,7]	0,000
ПВЖТ, см³	0,2 [0,2; 0,3]	0,4 [0,4; 0,5]	0,000
АГ, N (%)	71 (83,9)	72 (89,3)	0,406
Дислипидемия, N (%)	51 (60,4)	48 (59,4)	0,9

Таким образом, наличие эктопического ожирения сопровождается метаболическими нарушениями (липидного, пуринового обмена) и АГ аналогичными абдоминальной форме распределения жировой ткани. Тем не менее, выявление данной формы ожирения представляется затруднительным, поскольку может не сопровождаться увеличением таких стандартных маркеров ожирения, как ИМТ и ОТ. Это поднимает вопрос о поиске наиболее чувствительного показателя, на основании которого возможно заподозрить наличие эктопического ожирения.

3.3. Антропометрические индексы ожирения: связь с эктопическим ожирением и предиктивная ценность в выявлении эктопического распределения жировой ткани

3.3.1. Связь эктопического ожирения с антропометрическими индексами

В обследованной группе проведены антропометрические измерения (вес, рост, окружность талии, бедер и шеи) и рассчитаны антропометрические индексы ожирения, часть из которых (VAI) включает в расчет помимо антропометрических еще и метаболические показатели (ТГ и ХС-ЛПВП). По данным литературы они являются надежными маркерами ожирения, однако их диагностическая ценность при наличии эктопических депо жировой ткани мало изучена. В связи с этим была предпринята попытка выявления наиболее чувствительных и специфичных индексов для обнаружения ПКЖТ и ПВЖТ.

У обследованных пациентов рассчитаны и проанализированы следующие антропометрические индексы: ИМТ, ОТ, ОкрШ, ОТ/ОБ, ОТ/рост, SAD, BAI, VAI и BFP (таблица 10). В группах с изолированным абдоминальным ожирением и особенно смешанным ожирением (наличием абдоминального и эктопического) все оцененные индексы оказались достоверно выше, чем в группах без ожирения или с изолированным эктопическим распределением жировой ткани, в которой имелась лишь тенденция к увеличению данных индексов.

Таблица 10 – Результаты расчета антропометрических индексов в зависимости от характера распределения жировой ткани

	Без ожирения	Абдоминальное ожирение	Эктопическое ожирение	Смешанное ожирение
	1	2	3	4
ИМТ, кг/м ²	24,62 [21,34;25,59]	30,12 [26,84;33,59]* ‡	25,65 [23,12;28,28]	32,77 [28,99;36,81]* ‡
ОТ, см	85,5 [80;89,5]	98,5 [94; 107,5]* ‡	96,5 [84; 99]	112 [105;121]* # ‡
ОкрШ, см	35 [34;37,5]	39 [37;40]	38 [35; 41,5]	41 [39;43]*
ОТ/ОБ	0,86 [0,83; 0,89]	1,02 [0,97;1,04] *‡	0,88 [0,85; 0,92]	1,02 [0,98;1,15]* ‡
ОТ/рост	0,51 [0,47;0,54]	0,6 [0,58; 0,66]* ‡	0,54 [0,5;0,56]	0,66 [0,61;0,73]* # ‡
SAD, см	21,18 [19,88;21,86]	24,47 [23,35;26,7]* ‡	23,97 [20,87;24,59]	27,82 [26,08;30,06]* # ‡
BAI	27,41 [24,85;28,66]	34,84 [30,67;40,14] ‡	23,33 [20,8;24,26]	31,49 [25,79;38,03] ‡
VAI	1,77 [1,18;2,56]	2,99 [2,14;4,07]*	2,56 [1,51;3,76]	3 [2,06;4,61]*
BFP, %	24,86 [22,65;28,48]	35,25 [31,58;39,35]*	31,43 [28,7;33,9]*	38,34 [34,16;43,02]* ‡

Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой 1; #p<0,05 по сравнению с группой 2; ‡ p<0,05 по сравнению с группой 3.

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные связи между объемом ПКЖТ и ПВЖТ с большинством антропометрических индексов (таблица 11). Наиболее высокие коэффициенты получены для связи объема ПКЖТ с ОТ и производным от него SAD, объема ПВЖТ и окружности шеи.

Таблица 11 – Корреляционные связи антропометрических маркеров ожирения с объемом эктопической жировой ткани

	объем ПКЖТ	объем ПВЖТ
ИМТ, кг/м ²	0,511681	0,274551
ОТ, см	0,655421	0,412723
ОкрШ, см	0,599448	0,619153
ОТ/ОБ	0,228008	0,231383
ОТ/рост	0,545349	0,321492
SAD, см	0,653877	0,410336
BAI	0,193568	-0,142183
VAI	0,214321	0,085329
BFP, %	0,537696	0,332785

3.3.2. Прогностическая значимость антропометрических индексов в выявлении эктопических жировых депо

Для оценки диагностической значимости уровня использованных антропометрических индексов для выявления эктопических депо проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC-кривых. Качество модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. Результаты анализа приведены в таблице 12.

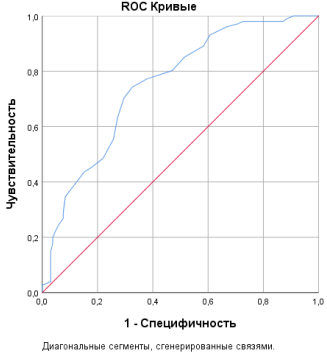
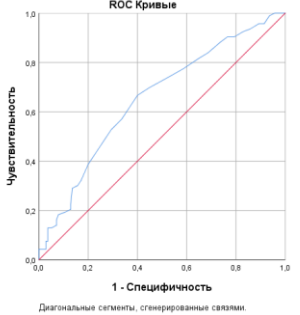
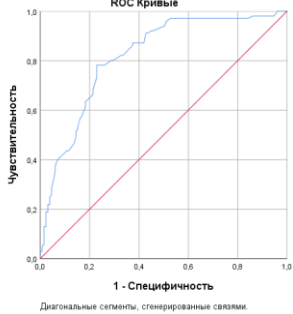
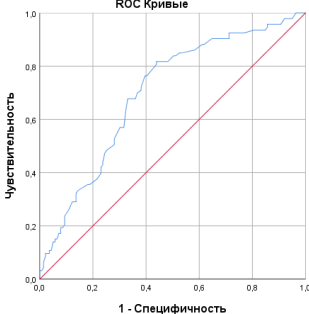
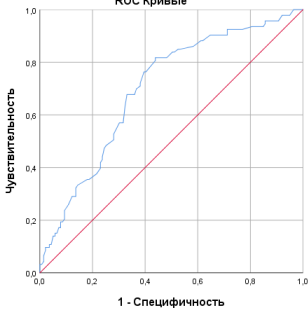
Не все антропометрические индексы продемонстрировали наличие достоверной значимости для выявления избыточной ПКЖТ и ПВЖТ. Наиболее высокие показатели AUC > 0,8 имели модели предиктивной значимости ОТ и производного от нее SAD для выявления ПКЖТ (0,819 и 0,818 соответственно) и ОкрШ для ПВЖТ (0,846), ROC-кривой для достоверных прогностических моделей представлены на рисунке 20. Наиболее высокую диагностическую значимость с приемлемыми показателями специфичности и чувствительности имели ОТ и SAD для выявления ПКЖТ и ОкрШ для выявления ПВЖТ.

Таблица 12 – Результаты ROC-анализа для прогнозирования наличия эктопического жирового депо в зависимости от антропометрических индексов

	объем ПКЖТ			объем ПВЖТ		
	AUC	CO	95% ДИ	AUC	CO	95% ДИ
ИМТ, кг/м ²	0,732*	0,034	0,666-0,798	0,622*	0,039	0,547-0,698
ОТ, см	0,819*	0,028	0,765-0,874	0,700*	0,035	0,633-0,768
ОкрШ, см	0,776*	0,030	0,717-0,835	0,846*	0,051	0,746-0,945
ОТ/ОБ	0,609	0,086	0,441-0,777	0,636	0,087	0,465-0,807
ОТ/рост	0,752*	0,031	0,691-0,814	0,653*	0,036	0,582-0,725
SAD, см	0,818*	0,028	0,764-0,873	0,699*	0,035	0,631-0,767
BAI	0,528	0,087	0,357-0,699	0,631	0,086	0,463-0,799
VAI	0,606*	0,039	0,530-0,682	0,548	0,041	0,468-0,627
BFP, %	0,748*	0,033	0,683-0,813	0,662*	0,037	0,59-0,735

Таким образом, имеющиеся антропометрические индексы, в том числе широко используемый для постановки диагноза ожирения ИМТ, не позволяют определить наличие таких эктопических депо жировой ткани, как ПКЖТ и ПВЖТ, особенно у лиц без сопутствующего абдоминального ожирения. Наиболее чувствительными маркерами наличие ПКЖТ являются ОТ и производный от нее SAD, а для ПВЖТ – ОкрШ.

	ПКЖТ	ПВЖТ
ИМТ	<p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>	<p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>
	специфичность 76,9%, чувствительность 53,2%	специфичность 86,7%, чувствительность 20,7%
ОТ	<p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>	<p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>
	специфичность 81,8%, чувствительность 61,4%	специфичность 86,4%, чувствительность 32,3%
ОкрШ	<p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>	<p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>
	специфичность 72,7%, чувствительность 59,8%	специфичность 87,2%, чувствительность 73,1%

OT/рост	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>
<p>специфичность 78,0%, чувствительность 48,5%</p>		<p>специфичность 87,1%, чувствительность 22,0%</p>
SAD	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>
<p>специфичность 81,7%, чувствительность 61,4%</p>		<p>специфичность 86,3%, чувствительность 32,3%</p>
VAI	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p> <p>Диагональные сегменты, сгенерированные связями.</p>	<p>НД</p>
<p>специфичность 89,9%, чувствительность 17,4%</p>		

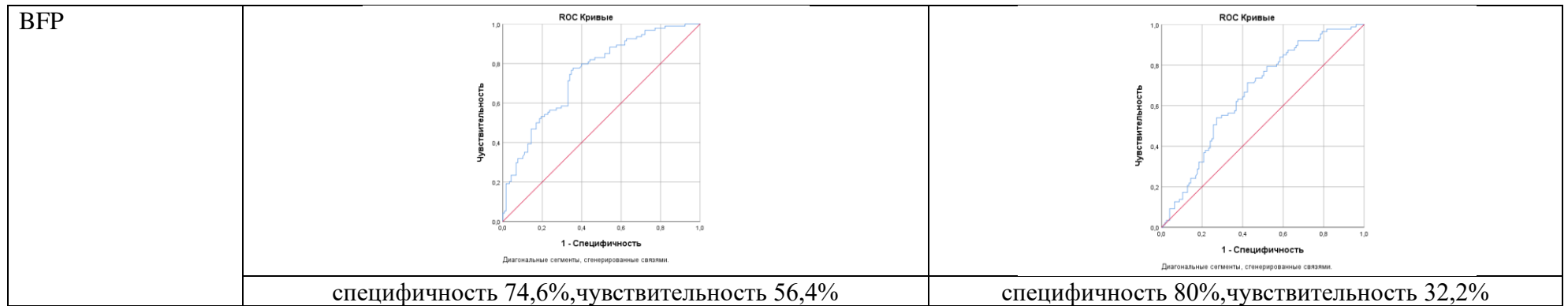


Рисунок 20 – ROC-кривые для достоверных предиктивных моделей выявления ПКЖТ и ПВЖТ по уровню антропометрических индексов
Примечание: НД – недостоверно.

3.4. Чувствительность и специфичность ЭхоКГ для выявления перикардиального ожирения

Определение перикардиальной жировой ткани в нашем исследовании произведено двумя методами визуализации, а именно МСКТ и ЭхоКГ. Следует подчеркнуть, что при измерении ПКЖТ этими двумя методами полученные результаты представлены в различных единицах измерения. При МСКТ оценивается объем жировой ткани в см^3 , а при ЭхоКГ – ее толщина в см. Таким образом, полное соответствие получаемых данных недостижимо.

Нами проведена попытка сопоставления результатов этих двух методов оценки ПКЖТ. В целом в обследованной группе объем ПКЖТ составил 3 [2,1; 3,9] см^3 , а толщина 8 [6; 10] см. Проведено сравнение объема и толщины ПКЖТ в зависимости от наличия или отсутствия перикардиального ожирения (объем ПКЖТ $\geq 3,2 \text{см}^3$). В группе пациентов без перикардиального ожирения объем ПКЖТ составил 2,2 [1,55; 2,65] см^3 , толщина – 7 [6; 8] см. При наличии перикардиального ожирения – 4,15 [3,6; 5,2] см^3 и 9 [7; 10] см, соответственно (рисунок 21).

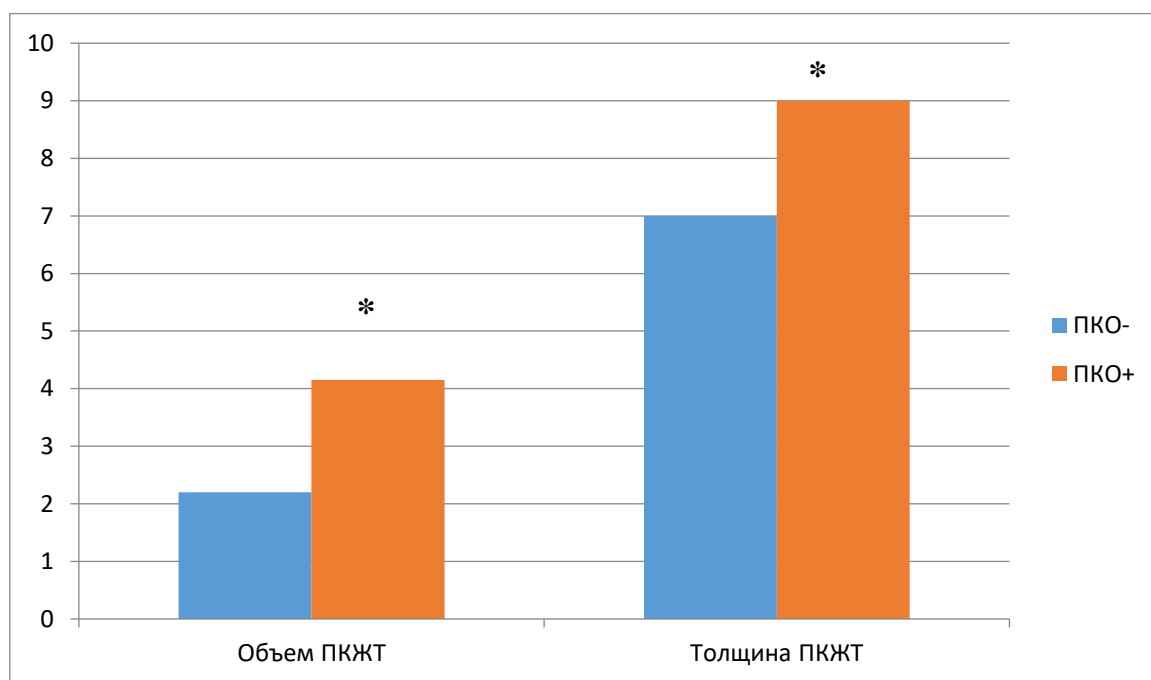


Рисунок 21 – Объем и толщина ПКЖТ в зависимости от наличия или отсутствия ПКО
Примечание: * $p < 0,05$, ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ПКО – перикардиальное ожирение.

Таким образом, ЭхоКГ также выявляет достоверно более высокую толщину ПКЖТ при наличии перикардиального ожирения. При проведении корреляционного анализа Спирмена для выявления связи между объемом и толщиной ПКЖТ получен достоверный коэффициент корреляции средней силы (рисунок 22).

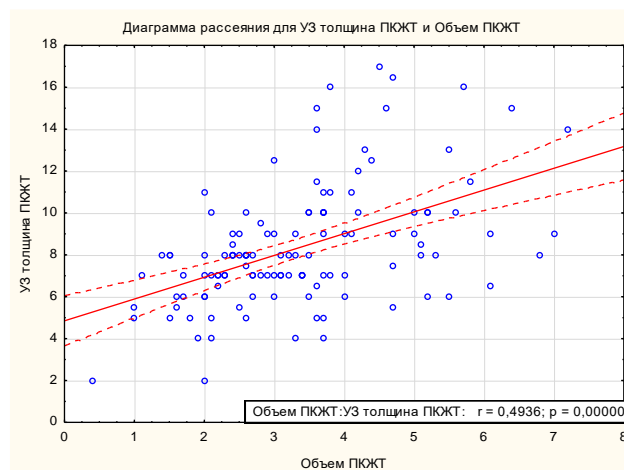


Рисунок 22 – Корреляционная связь объема ПКЖТ, оцененного методом МСКТ грудной клетки, и толщины ПКЖТ, определенной при трансторакальной ЭхоКГ

Примечание: ПКЖТ – перикардальная жировая ткань, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ – эхокардиография.

Для оценки диагностической значимости толщины ПКЖТ, полученной методом трансторакальной ЭхоКГ, для выявления перикардального ожирения проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC-кривых. Качество модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. Полученная ROC-кривая представлена на рисунке 23. Достоверная предиктивная модель характеризовалась величиной AUC 0,672 (СО 0,05, 95% ДИ 0,575-0,770). При этом предиктивная значимость, а соответственно диагностическая приемлемость трансторакальной ЭхоКГ для выявления перикардального ожирения имеет специфичность 79% и чувствительность 52,6%.

Для уточнения причин относительно невысокой чувствительности трансторакальной ЭхоКГ для выявления избыточной ПКЖТ была проведена оценка характера распределения перикардальной жировой ткани. Так, преимущественно переднее распределение ПКЖТ имели 54,1% обследованных пациентов, циркулярное (равномерное вокруг сердца) – 45,9%. Это может быть объяснением меньшей чувствительности трансторакальной ЭхоКГ при выявлении перикардального ожирения с циркулярным типом распределения жировой ткани. При этом, при проведении корреляционного анализа толщины и объема ПКЖТ в группе пациентов с передним распределением жировой ткани коэффициент корреляции составил 0,73 ($p < 0,05$).

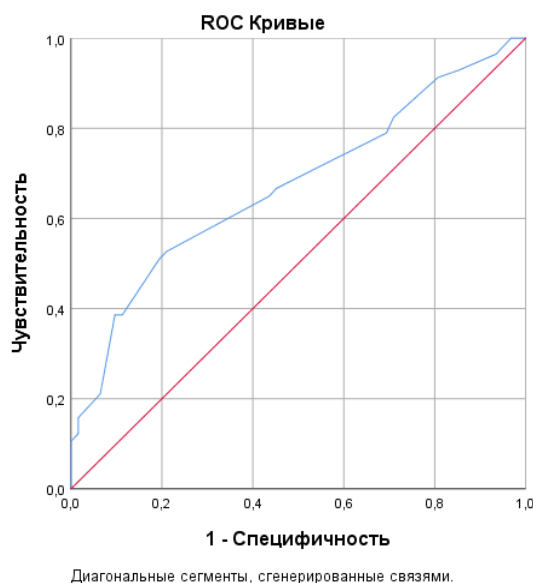


Рисунок 23 – ROC-кривая предиктивной значимости толщины ПКЖТ, выявленной при трансторакальной ЭхоКГ, для выявления перикардиального ожирения

Таким образом, трансторакальная ЭхоКГ представляет собой более дешевый и доступный по сравнению с МСКТ метод выявления ПКЖТ со специфичностью 79% и чувствительностью 52,6%. Ограничением этого метода является тип распределения ПКЖТ.

3.5. Связь эктопической жировой ткани с сывороточными маркерами воспаления и фиброза

3.5.1. Связь эктопической жировой ткани с сывороточной концентрацией МСР1

Медиана концентрации провоспалительного адипоцитокина МСР1 в обследованной группе составила 180 [108,5; 330] пг/мл. Проведено сопоставление уровней МСР1 в зависимости от наличия ожирения и в зависимости от различных типов ожирения. Статистически значимых различий уровней МСР1 у пациентов с ожирением и без него выявлено не было: 225 [120; 305] и 150 [90,1; 330] пг/мл у пациентов с ожирением, хотя уровень значимости находился в пределах статистической тенденции ($p=0,0889$). Достоверные различия концентрации МСР1 был выявлены внутри группы пациентов с ожирением.

Более высокий уровень оказалась в группе с изолированным эктопическим ожирением: 280 [101; 450] пг/мл по сравнению с 101 [79; 160] пг/мл в группе с изолированным абдоминальным ожирением ($p=0,03$) (рисунок 24). Помимо этого,

выявлены достоверные корреляционные связи между концентрацией МСР1 в сыворотке крови и объемами ПКЖТ и ПВЖТ (рисунок 25), что, по-видимому, отражает гуморальную активность эктопической жировой ткани.

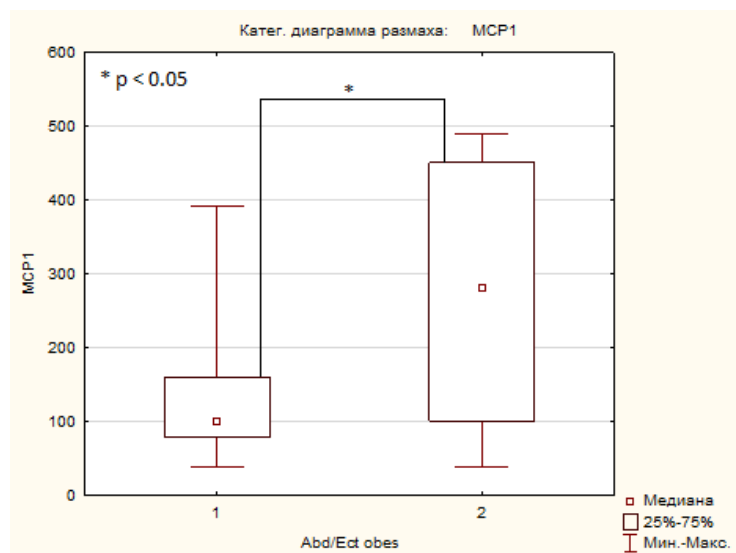


Рисунок 24 – Концентрация МСР-1 у пациентов с изолированным абдоминальным ожирением (1) и изолированным эктопическим ожирением (2)

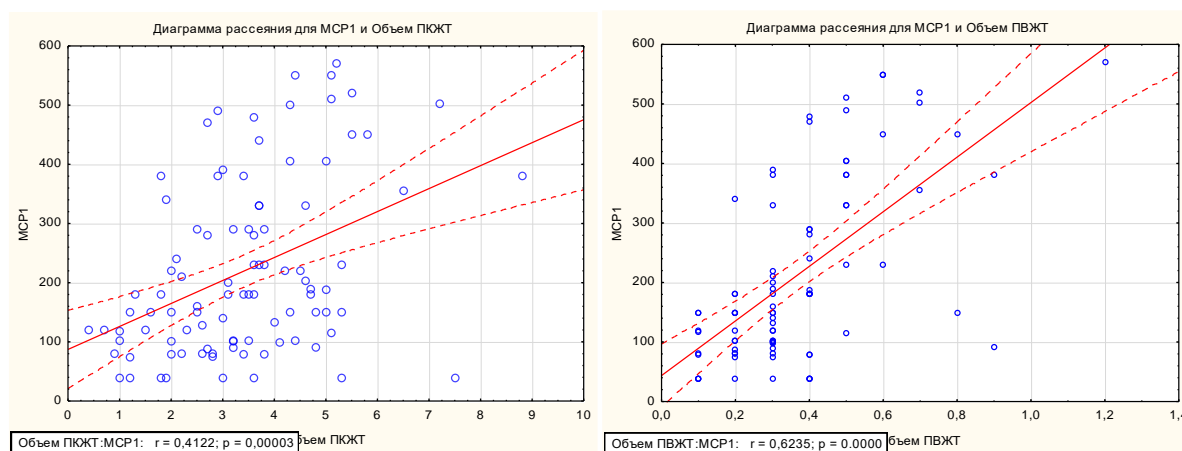


Рисунок 25 – Корреляционная связь уровня МСР-1 в сыворотке крови с объемом ПКЖТ (слева) и ПВЖТ (справа)

3.5.2. Связь эктопической жировой ткани с сывороточными маркерами фиброза

В обследованной группе были оценены концентрации MMP9 и TIMP1, которые рассматриваются в качестве маркеров процессов фиброза, пролиферации и ремоделирования сосудистой стенки и миокарда. Помимо абсолютных значений концентраций этих веществ в сыворотке крови значение имеет соотношение MMP9 и ее

антагониста TIMP1, которое отражает нарушение баланса в данной системе, что также анализировалось в нашей работе.

Средние показатели, полученные в обследованной группе, составили: MMP9 143,0 [89,6; 219,3] нг/мл, TIMP1 156,25 [106,9; 324,5] нг/мл, отношение MMP9/TIMP1 0,8 [0,6; 1,2]. Выявлено статистически значимая корреляционная связь между уровнями провоспалительного адипоцитокина MCP1 и TIMP1 (рисунок 26).

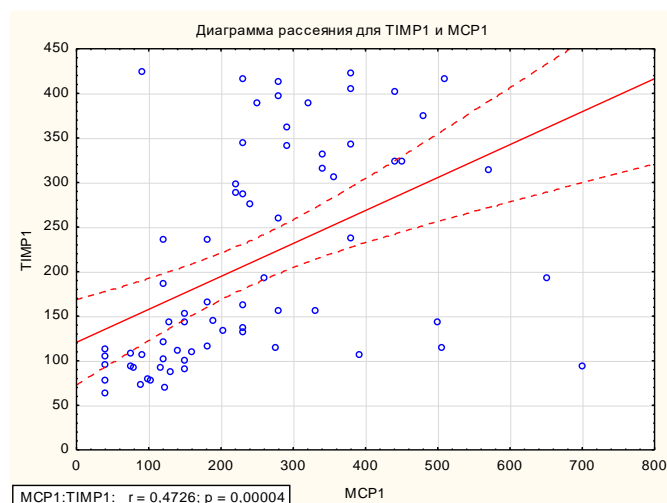


Рисунок 26 – Корреляционная связь уровней MCP-1 и TIMP1

Проведено сравнение концентраций MMP9 и его антагониста TIMP1 при различном распределении жировой ткани: изолированном абдоминальном и изолированном эктопическом. У пациентов с абдоминальным ожирением концентрации MMP9 и TIMP1 оказались статистически значимо ниже по сравнению с лицами с эктопическим ожирением ($p < 0,05$). Уровень MMP9 составил 84,6 [80,2; 157,8] и 149,5 [109,7; 221,3] нг/мл и TIMP1 108,8 [94,2; 236,7] и 349,6 [324,5; 374,6] нг/мл соответственно (рисунок 27). Это может свидетельствовать об особом гуморальном статусе эктопических жировых депо в отличие от подкожного отложения жировой ткани.

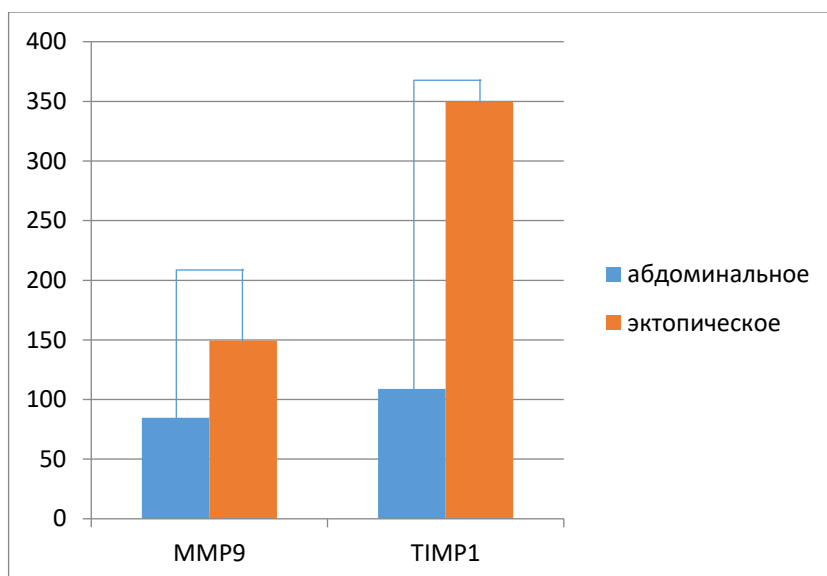


Рисунок 27 – Уровни MMP9 и TIMP1 в плазме крови у пациентов в зависимости от распределения жировой ткани

Проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязей между объемами эктопических жировых депо и концентрациями MMP9 и TIMP1. Выявленные статистически значимые корреляционные связи представлены на рисунках 28-30.

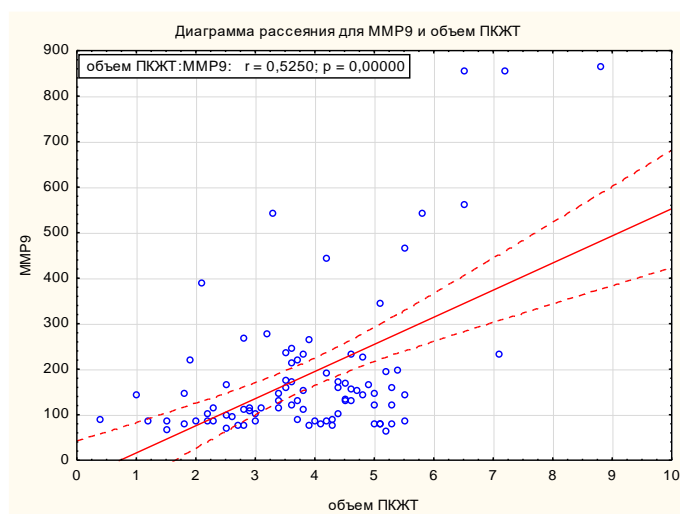


Рисунок 28 – Корреляционные связи объема ПКЖТ и концентрации MMP9

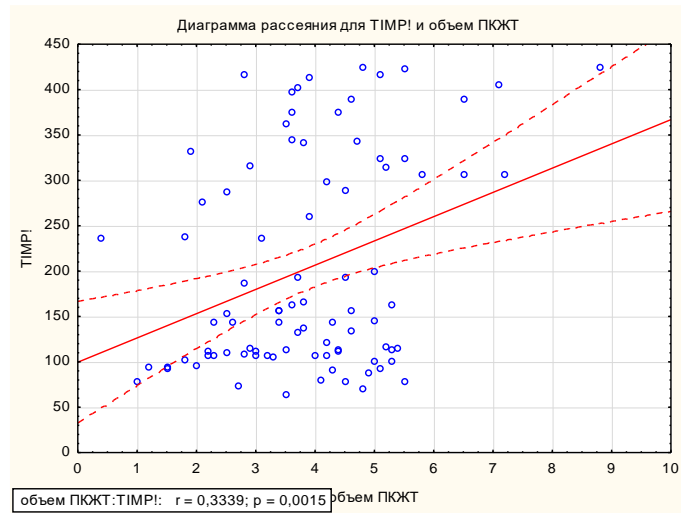


Рисунок 29 – Корреляционные связи объема ПКЖТ и концентрации TIMP1

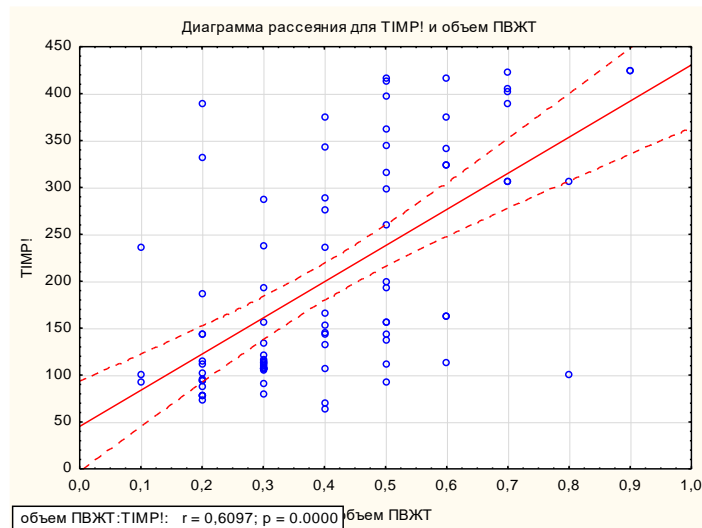


Рисунок 30 – Корреляционные связи объема ПВЖТ и концентрации TIMP1

Для оценки статистической значимости зависимости концентрации TIMP1 от ряда факторов (возраст, ИМТ, ОТ, ОкрШ, фенотип ожирения, объем ПВЖТ) использовался множественный линейный регрессионный анализ. Результаты анализа свидетельствовали о значимости модели ($R=0,57$, $R_2=0,32$, $p<0,001$). Из всех включенных факторов статистически значимая взаимосвязь концентрации TIMP1 была с объёмом ПВЖТ ($\beta \pm SE$ $0,66 \pm 0,16$, $p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с изолированным эктопическим депо жировой ткани выявляется достоверно более высокая активность провоспалительного адипоцитокина MCP1 и компонентов системы MMP9-TIMP1 по сравнению с пациентами с изолированным подкожным (абдоминальным) его распределением, что подтверждает высокую гуморальную активность эктопической жировой ткани.

Корреляционные связи между объемами ПКЖТ и ПВЖТ с уровнями сывороточных маркеров воспаления и фиброза могут отражать процессы воспаления, нарушения процессов коллагенообразования и эластолиза, развивающимися у пациентов с околоорганными депозитами жировой ткани.

3.6. Связь эктопической жировой ткани и состояния сосудистой стенки

В нашем исследовании состояние сосудистой стенки оценивалось по уровню САVI, определяемому фотоплетизмографическим методом, а также толщине КИМ и величине эндотелий-зависимой вазодилатации, рассчитанным на основании результатов УЗИ.

Показатель САVI в среднем составил 8,1 [7,25; 9,05]. При этом его повышенный уровень ($>9,0$) был выявлен у 87 (26,9%) пациентов, что свидетельствует об увеличении у них жесткости сосудистой стенки. Объем ПВЖТ был статистически значимо выше у лиц с повышенным уровнем САVI при сравнении с пациентами с нормальными значениями показателя жесткости сосудистой стенки: 0,4 [0,3;0,5] см³ по сравнению с 0,3 [0,25; 0,3] см³ ($p=0,02$) (рисунок 31) [22]. Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь между объемом ПВЖТ и показателем САVI ($r=0,54$, $p<0,05$) (рисунок 32).

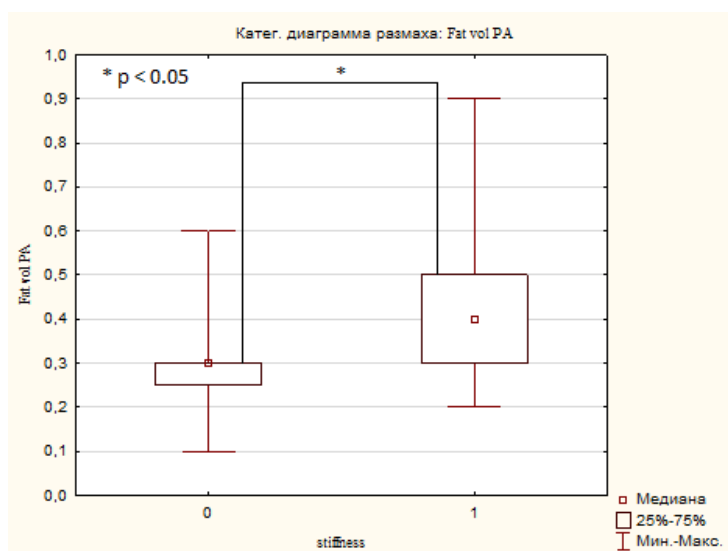


Рисунок 31 – Средние значения объема ПВЖТ в зависимости от уровня САVI

Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, 0 – пациенты с нормальным уровнем САVI, 1 – пациенты с повышенным уровнем САVI.

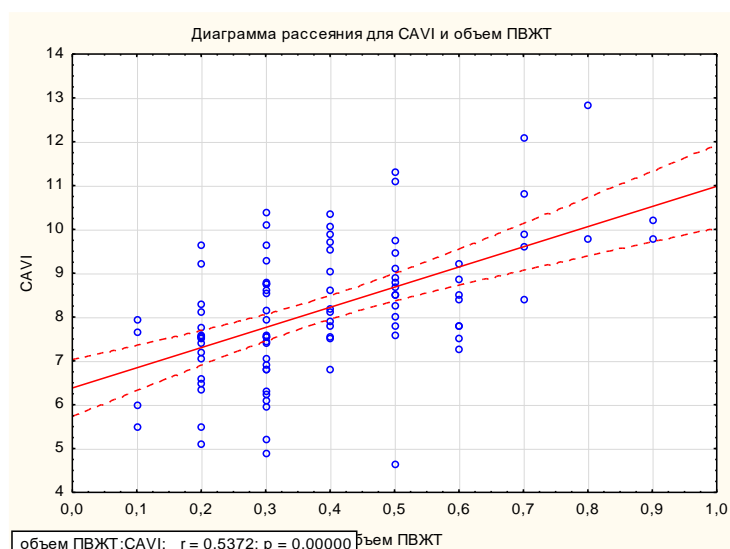


Рисунок 32 – Корреляционные связи объема ПЖТ и уровня CAVI

У пациентов с наличием ПВО (ПЖТ $\geq 0,4\text{см}^3$) выявлен достоверно более высокий уровень CAVI: 9,33 [8,18; 9,98] по сравнению с 7,6 [7,05; 8,8] у пациентов без ПВО ($p < 0,05$) (рисунок 33)

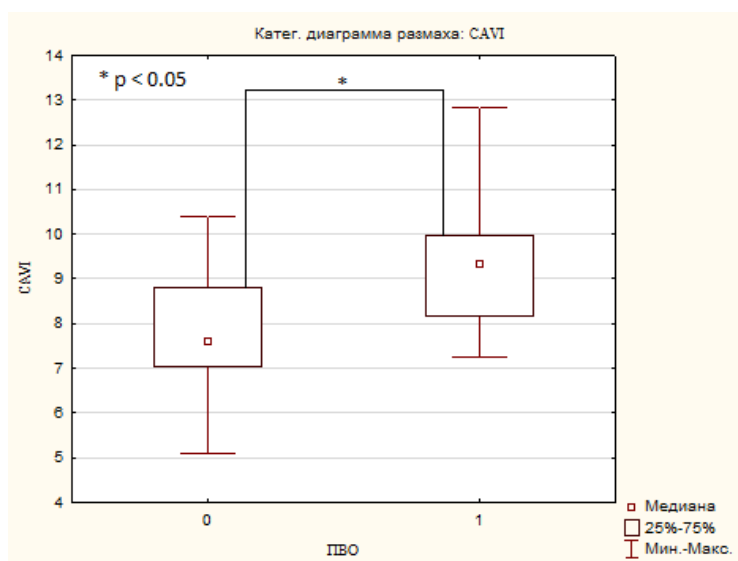


Рисунок 33 – Значение CAVI в зависимости от наличия и отсутствия ПВО

При изучении объема ПЖТ в зависимости от показателя жесткости сосудистой стенки, установлено, что у пациентов с синдромом раннего сосудистого старения также отмечается более высокий объем ПЖТ: $3,7[2,7; 5,1]$ см^3 по сравнению с лицами с нормальными значениями CAVI $2,65[1,85; 3,8]$ ($p = 0,02$) (рисунок 34). Также выявлена положительная корреляционная связь между объемом ПЖТ и показателем CAVI ($r = 0,42$, $p < 0,05$) (рисунок 35).

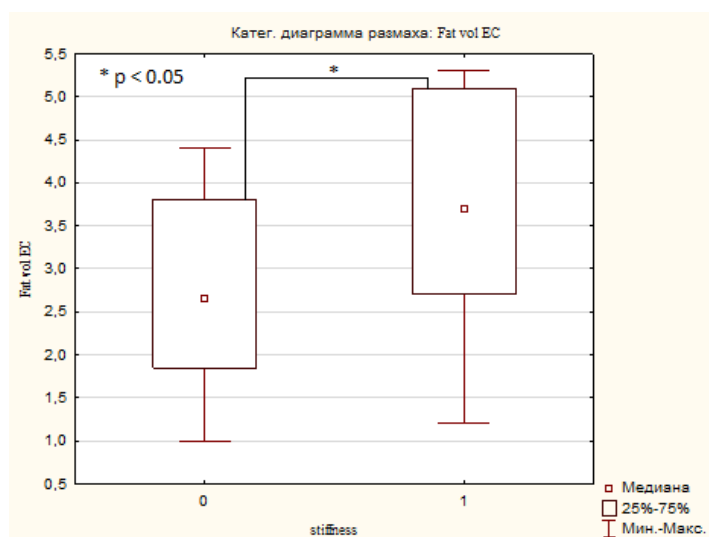


Рисунок 34 – Средние значения объема ПКЖТ в зависимости от уровня САVI
 Примечание: ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, 0 – пациенты с нормальным уровнем САVI, 1 – пациенты с повышенным уровнем САVI.

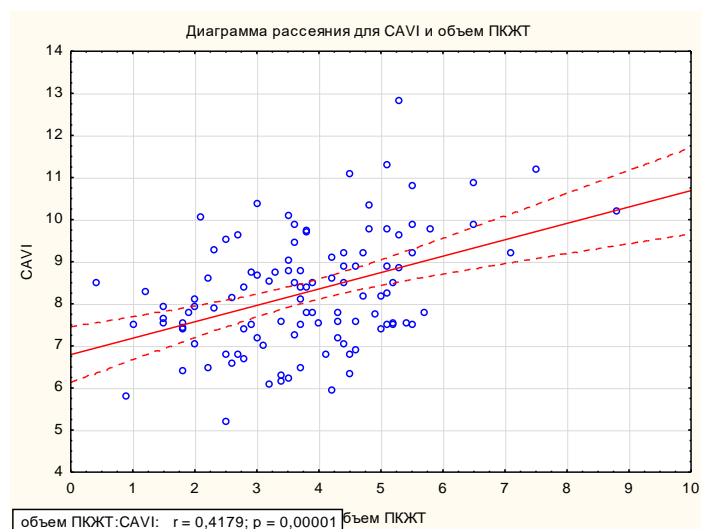


Рисунок 35 – Корреляционные связи объема ПКЖТ и уровня САVI

Тем не менее, достоверных различий уровня САVI в зависимости от наличия ПКЖТ (ПКЖТ $\geq 3,2\text{см}^3$) выявлено не было: 8,8 [7,55; 9,75] по сравнению с 7,95 [7,4; 9,3] у пациентов без ПКЖТ ($p > 0,05$) (рисунок 36)

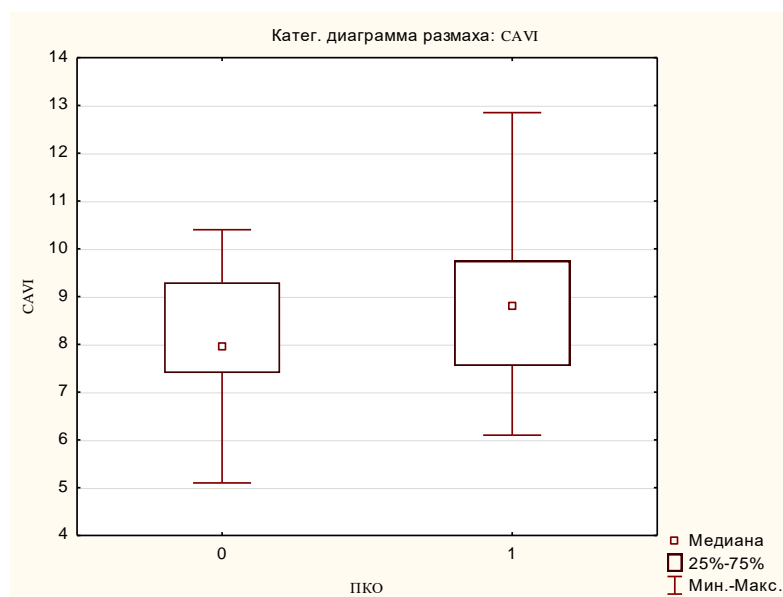


Рисунок 36 – Значение САVI в зависимости от наличия и отсутствия ПКО

Средние значения показателя толщины КИМ в исследуемой группе составили 0,95[0,8;1,0]. При этом у 211 (66%) пациентов выявлено увеличение толщины КИМ $\geq 0,9$ мм. При анализе объёмов ПВЖТ и ПКЖТ в зависимости от толщины КИМ статистически значимых различий выявлено не было. При изучении взаимосвязи между толщиной КИМ и показателем САVI, корреляционные связи не установлены.

Нарушение ЭЗВД плечевой артерии выявлено у 48 (15,1%) обследованных пациентов. При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая корреляционная связь между объёмом ПВЖТ и величиной ЭЗВД ($r=0,38$, $p<0,05$).

Для оценки статистической значимости зависимости показателя жесткости сосудистой стенки (САVI) от ряда факторов (возраст, ИМТ, фенотип ожирения, наличие АГ, объем ПВЖТ) использовался множественный линейный регрессионный анализ. Результаты анализа свидетельствовали о значимости модели ($R=0,71$, $R_2=0,51$, $p<0,001$). Из всех включенных факторов статистически значимая взаимосвязь показателя САVI была с возрастом ($\beta \pm SE$ 0,51 \pm 0,15 $p=0,002$) и объёмом ПВЖТ ($\beta \pm SE$ 0,41 \pm 0,13 $p=0,005$).

3.6.1. Связь сывороточных маркеров воспаления и фиброза и жесткости сосудистой стенки

Проведена оценка сывороточной концентрации провоспалительного адипоцитокина MCP1 у пациентов с признаками сосудистого ремоделирования. Выявлено, что у пациентов с жесткой сосудистой стенкой ($САVI \geq 9,0$) уровень MCP1 достоверно не отличается от показателей в группе пациентов с нормальной жесткостью сосудистой

стенки: 150 [102; 240] пг/мл и 133 [90; 230] пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов с утолщением КИМ ($\geq 0,9$ см) уровень МСР1 был несколько выше, чем в группе с нормальной толщиной КИМ: 180 [102; 330] и 120 [80; 160] пг/мл соответственно, однако эти различия достигали только уровня статистической тенденции ($p = 0,066$). Наиболее значимые и достоверные различия уровня МСР1 были выявлены при сопоставлении пациентов с нарушением ЭЗВД и без нее. Выявлено, что у пациентов с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия уровень МСР1 достоверно выше, чем у лиц с нормальной ЭЗВД ($p = 0,022$) (рисунок 37).

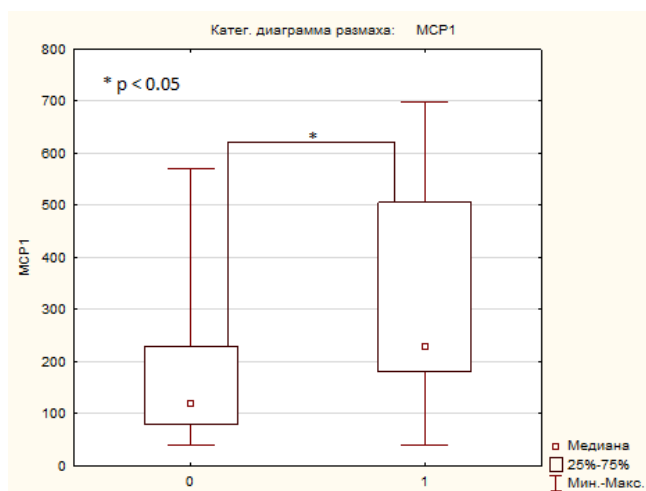


Рисунок 37 – Концентрация МСР-1 у пациентов с нормальной (0) и нарушенной (1) ЭЗВД

При корреляционном анализе получена достоверная связь между концентрацией МСР1 и степенью ЭЗВД (рисунок 38).

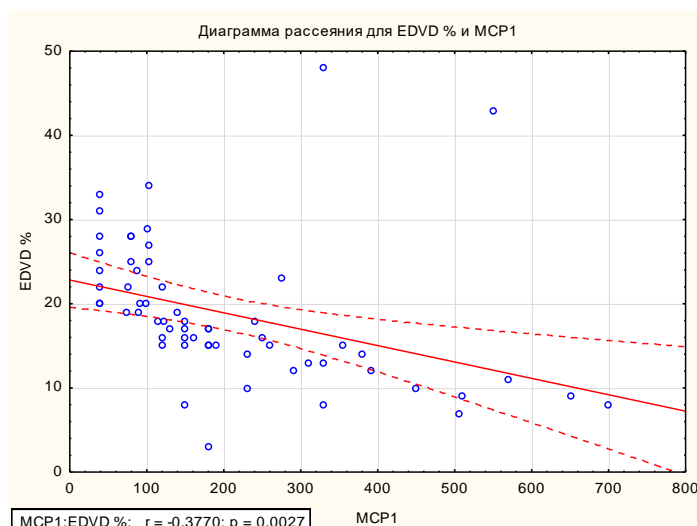


Рисунок 38 – Корреляционная связь уровня МСР-1 и степени ЭЗВД

Проведено сравнение концентраций компонентов системы MMP9-TIMP1 в зависимости от жесткости сосудистой стенки, оцененной по уровню индекса САVI.

Выявлено, что у пациентов с жесткой сосудистой стенкой ($CAVI \geq 9,0$) уровни MMP9 и TIMP1 в плазме крови статистически значимо выше, чем у лиц с $CAVI < 9,0$. Так, концентрация MMP9 составила 171,3 [112,5; 266,5] и 110,3 [86,8; 165,6] нг/мл, TIMP1 307,2 [113,6; 374,6] и 115,7 [95,6; 163,1] нг/мл соответственно (рисунок 39). Уровни MMP9/TIMP1 достоверно не различались: 0,93 [0,81; 1,7] у пациентов с $CAVI < 9,0$ и 0,79 [0,63; 1,4] с $CAVI \geq 9,0$ ($p=0,08$).

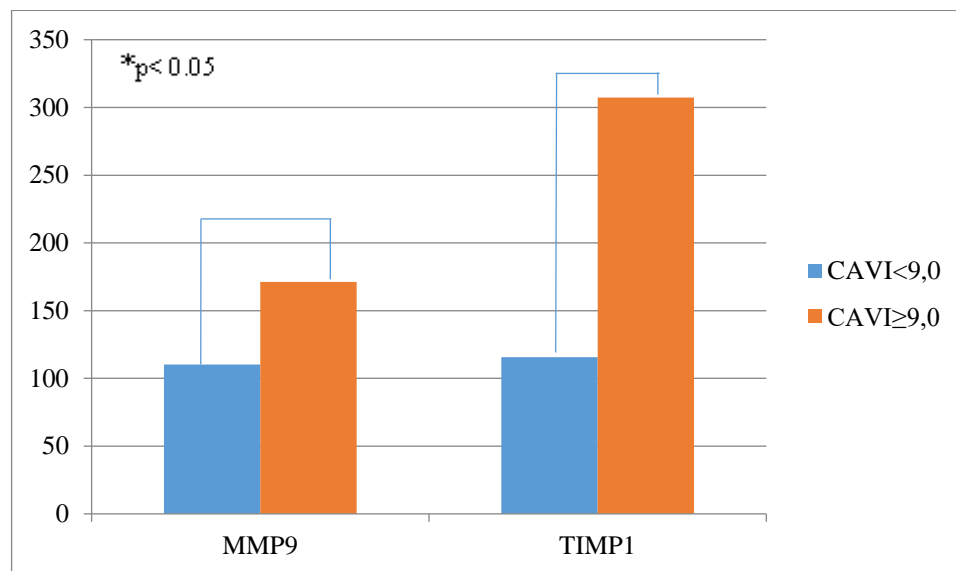


Рисунок 39 – Уровни MMP9 и TIMP1 в плазме крови у пациентов в зависимости от уровня индекса CAVI

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи концентраций MMP9 и TIMP1 с уровнем CAVI: $r=0,35$ и $r=0,42$ соответственно ($p < 0,05$).

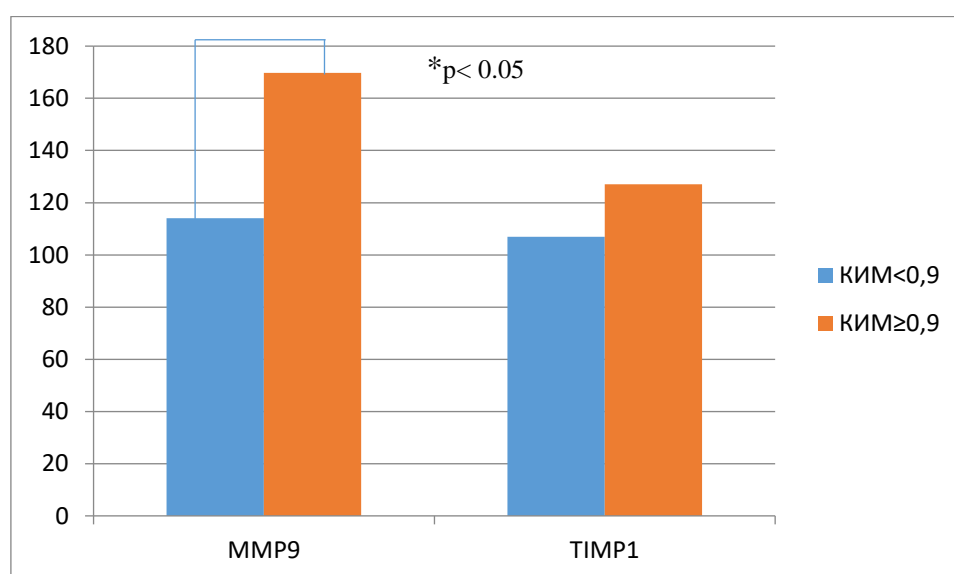


Рисунок 40 – Уровни MMP9 и TIMP1 в плазме крови у пациентов в зависимости от толщины КИМ

При сопоставлении уровней маркеров фиброза в зависимости от толщины КИМ была выявлена достоверно более высокая концентрация MMP9 у лиц с КИМ $\geq 0,9$ см: 169,7 [120,2; 226] нг/мл по сравнению с 114,1 [87,7; 145,6] нг/мл у пациентов с нормальной толщиной КИМ ($p=0,04$). Уровни TIMP1 в этих группах достоверно не различались: 127,1 [96,6; 235,6] нг/мл и 106,9 [94,8; 115,7] нг/мл соответственно (рисунок 40). Помимо этого, имелись достоверные различия соотношения MMP9/TIMP1: 1,59 [0,85; 2,19] и 0,88 [0,69; 1,12], соответственно ($p=0,04$).

При сопоставлении уровней маркеров фиброза в зависимости от сосудодвигательной функции эндотелия была выявлена достоверно более высокая концентрация TIMP1 у лиц с нарушением ЭЗВД: 145,3 [114,7; 161] нг/мл по сравнению с 104,8 [90,6; 115,8] нг/мл у пациентов с нормальной ЭЗВД ($p=0,015$). Уровни MMP9 в этих группах достоверно не различались: 131,1 [105,6; 156,5] нг/мл и 116,5 [79,7; 169,7] нг/мл соответственно (рисунок 41). Достоверные различия соотношения MMP9/TIMP1 также отсутствовали: 0,95 [0,82; 1,88] и 0,88 [0,68; 1,26] соответственно.

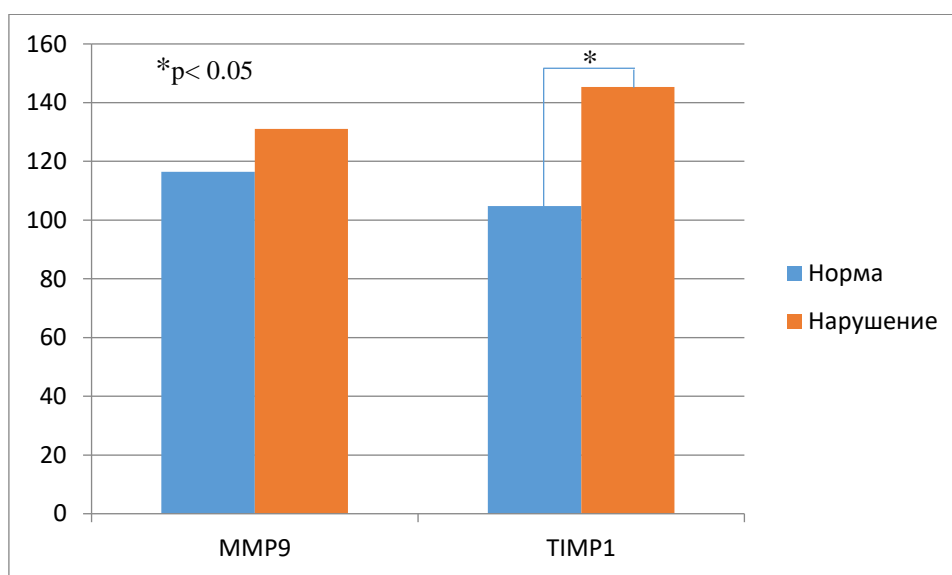


Рисунок 41 – Уровни MMP9 и TIMP1 в плазме крови у пациентов в зависимости от состояния ЭЗВД

Таким образом, субклиническое поражение сосудистой стенки в виде ее повышенной жесткости связано с наличием эктопических жировых депо и особенно периваскулярного распределения жировой ткани. Складывается впечатление, что влияние ПВЖТ реализуется не столько через системное влияние на метаболизм (в том числе обмен липидов), сколько посредством местной активации в сосудистой стенке синтеза провоспалительных и профибротических веществ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ожирение является глобальной проблемой современной медицины за счет его существенного влияния на качество жизни, показатели заболеваемости и смертности. Ожирение выступает в качестве фактора риска множества как острых, так и хронических заболеваний [102]. Особое место оно занимает в патогенезе ССЗ, в том числе АГ, атеросклеротического поражения сосудистой стенки, нарушений ритма и хронической сердечной недостаточности.

Во всех клинических рекомендациях, в том числе по сердечно-сосудистой профилактике подчеркивается диагностическая значимость не только ожирения как такового, но и его висцерального типа с преимущественным отложением жировой ткани в области брюшной полости [224]. Доказана его роль в качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Широкое внедрение визуализирующих методик, в том числе высокоточной ЭхоКГ, МСКТ и магнитно-резонансной томографии, показало, что помимо накопления жировой ткани под кожей и в сальнике имеются эктопические жировые депо, окружающие органы и сосуды [169]. Показано, что эти жировые отложения обладают гуморальной активностью и представляют собой не менее важные компоненты сердечно-сосудистого ремоделирования [214].

В нашей работе изучено два вида эктопических депо: ПКЖТ и ПВЖТ. Эктопическая висцеральная жировая ткань сердца представлена скоплением адипоцитов на поверхности миокарда под эпикардом (эпикардальная жировая ткань), а также вне сердечной сумки в средостениях (паракардиальная жировая ткань). Эти два депо развиваются из разных эмбриональных закладок, имеют анатомические и биохимические особенности [148]. Единая терминология в отношении этих структур к настоящему моменту полностью не сложилась. В зарубежных работах совокупность обоих жировых депо, как правило, называют перикардиальной [84,148,168], в российских – паракардиальной жировой тканью [12]. Нами используется термин перикардиальная жировая ткань – ПКЖТ, который описывает комплекс эпикардальной и паракардиальной жировой ткани [148,188,214]. Показана связь этого жирового депо с наличием коронарного атеросклероза, нарушений ритма и развитием сердечной недостаточности [221].

Эктопические отложения ПКЖТ и ПВЖТ можно рассматривать как компонент висцерального ожирения, что подтверждается результатами нашего исследования. Так, в обследованной нами выборке пациентов без клинически значимых ССЗ получены данные, свидетельствующие о достоверно более высоком объеме жировой ткани в обоих депо у пациентов с ожирением, а также при более высоких степенях ожирения при сравнении с

лицами с нормальной массой тела и избыточным весом. Выявлены достоверные корреляционные связи с антропометрическими критериями ожирения (ИМТ и ОТ) и факторами, сопутствующими висцеральному ожирению (АГ, уровни ТГ, ХС-ЛПВП и мочевой кислоты).

Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными. Так, в ряде исследований установлена взаимосвязь между объемами ПКЖТ, эпикардиальной жировой ткани и наличием висцерального ожирения [140,221,225], у 356 пациентов с ишемической болезнью сердца выявлено наличие связи эпикардиальной жировой ткани с ИМТ и ОТ. Аналогичные результаты получены в работе WangTzung-Dau с соавт, на примере 148 пациентов с ишемической болезнью сердца [225]. Авторами была установлена достоверная взаимосвязь между антропометрическими данными (ИМТ, ОТ) и объемами ПКЖТ. В исследовании Ueda Yoko с соавт, в выборке из 300 пациентов продемонстрирована связь между эктопической жировой тканью, в частности ПКЖТ, с метаболическими параметрами, наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий и его тяжестью [221]. Однако, следует отметить особый отбор пациентов во всех этих исследованиях, отличающихся от обследованной нами группы, а именно включение пациентов с ишемической болезнью сердца. Помимо этого, в двух исследованиях были включены лица без ожирения [140] или с его низкой частотой (11%) [225], что существенно ниже показателей, имеющих в российской и европейской популяциях. И наконец, в обоих исследованиях участвовали представители китайского и японского этноса, что указано авторами в ограничениях исследования, в связи с антропометрическими особенностями.

С другой стороны, имеются результаты мета-анализа RabkinSW, который включил 38 исследований и показал взаимосвязь эпикардиальной жировой ткани с критериями ожирения и метаболического синдрома [189], что оценивалось и в нашем исследовании. Однако, основным параметром, изученным в данном мета-анализе, была эпикардиальная жировая ткань в отличие от ПКЖТ, явившейся объектом изучения в нашей работе. Особенностью данного мета-анализа было включение исследований с разнородными выборками пациентов, в том числе пациентов с морбидным ожирением, подвергшихся бариатрической терапии, что автором указывается в ограничениях работы. Взаимосвязь ПКЖТ и ПВЖТ с рядом метаболических параметров показана по результатам субисследования в рамках Framingham Heart Study [142,219], однако мало изучена в российской популяции.

В литературе имеются и противоположные данные об отсутствии связи между толщиной висцеральной жировой ткани сердца и ИМТ. Так, в работе Özer S. с соавт. [179]

у пациентов с фибрилляцией предсердий, толщина эпикардальной жировой ткани была значительно выше в группе обследуемых с неэффективно проведенной кардиоверсией при сравнении с пациентами с успешно восстановленным ритмом. При этом средние значения ИМТ в данных группах достоверно не различались. С одной стороны, разнородность литературных данных можно объяснить тем, что ИМТ не всегда отражает истинную картину висцерального ожирения. С другой стороны, представленные результаты подтверждают предположение о том, что объём ПКЖТ может быть не только проявлением общего ожирения, но и быть независимым от ИМТ фактором.

Известно, что висцеральное ожирение тесно связано с формированием АГ. В нашей работе выявлены достоверно более высокие средние значения ПКЖТ и ПВЖТ у пациентов с АГ при сравнении с обследуемыми с нормальными цифрами АД. Кроме того, установлена положительная корреляционная взаимосвязь между объёмами ПКЖТ, ПВЖТ и АГ, что согласуется с данными литературы [14,120,195]. Так, в работе [14] с участием 526 исходно нормотензивных мужчин показано, что толщина эпикардальной жировой ткани может использоваться при прогнозировании вероятности развития АГ у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением. В другом исследовании [195], с участием 1155 пациентов, взаимосвязь между объёмом эпикардальной жировой ткани и САД была выявлена только у женщин.

Оценка объёма ПКЖТ у обследованных нами пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE, показала достоверные различия в различных стратах риска, а также связь уровня риска с ПКЖТ, подтвержденные результатами корреляционного и регрессионного анализа. Прогностическая значимость ПКЖТ в развитии ишемической болезни сердца также продемонстрирована в исследовании MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с участием 1119 пациентов, которые случайным образом были отобраны из 6814 участников исследования. Было показано, что объём висцеральной жировой ткани сердца является независимым предиктором развития ишемической болезни сердца [84]. Нами ранее показана связь жировой ткани сердца с развитием фибрилляции предсердий [23].

В нашем исследовании, по данным проведенного корреляционного анализа, объём ПКЖТ и ПВЖТ оказался значимо связан не со всеми метаболическими факторами. Получены достоверные коэффициенты корреляции с ИМТ, ОТ, уровнями ТГ и мочевой кислоты, а для ПКЖТ еще и с уровнем ХС-ЛПВП. Эти результаты имеют подтверждение в литературе [14,168,195]. Так, в исследовании [168] с участием 623 пациента без ССЗ была установлена взаимосвязь объёма эпикардальной жировой ткани с возрастом, ИМТ и ТГ. В исследовании S. Bertoli с соавт. [58], включившем 2414 пациентов в возрасте от 18 до 66

лет, установлена достоверная связь между наличием абдоминального висцерального ожирения и гипертриглицеридемией. В широком спектре исследований продемонстрирована связь эктопических жировых депо с нарушениями углеводного обмена [145,189,219,221]. Нами подобный анализ не проводился в связи с тем, что в нашем исследовании сахарный диабет был одним из критериев исключения.

Обращали на себя внимание более низкие коэффициенты корреляции ИМТ и ОТ с объемом ПВЖТ ($r=0,25$ и $0,36$) по сравнению с ПКЖТ ($r=0,49$ и $0,58$). Сходные данные о невысоких, однако достоверных корреляционных коэффициентах получены в других работах, в том числе в субисследовании Framingham Heart Study, в котором у 100 пациентов была измерена ПВЖТ вокруг грудной и брюшной части аорты. Оба показателя имели сильную корреляционную связь с массой висцерального абдоминального жира ($r=0,65$ и $0,77$) и умеренную с подкожным жиром ($r=0,39$ и $0,42$), ОТ ($r=0,49$ и $0,57$) и ИМТ ($r=0,47$ и $0,58$) [198].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о связи ПКЖТ и ПВЖТ с основными диагностическими критериями ожирения и его висцеральной формы, а также с важнейшими маркерами метаболически нездорового фенотипа ожирения, такими как АГ и нарушения липидного обмена. Эти факты, а также наличие взаимосвязи объема ПКЖТ и ПВЖТ с уровнем риска, оцененным по шкале SCORE, поднимает вопрос необходимости дальнейшего изучения их вклада в формирование риска развития ССЗ.

Применение любого диагностического метода требует решения вопроса о нормативах используемых показателей. На сегодняшний день не существует единых подходов к выявлению и описанию эктопических жировых депо. В доступной литературе имеются работы с определением толщины (в мм) и объема (в мм³ или мл) жировой ткани, измерения проводятся в одном или нескольких срезах, на ограниченной или всей протяженности органа. В связи с этим отсутствуют и единые нормативы размеров жировых депо. Попытки определения норм интраоракальной, интраабдоминальной, перикардиальной жировой ткани и т.д. проводились в крайне ограниченном количестве исследований, например, в рамках субисследования Framingham Heart Study [142,219] по методикам отличающимся от используемой нами, в связи с чем сопоставление полученных данных не представляется возможным. Даже при применении более стандартизованного ультразвукового способа оценки ПКЖТ в ходе ЭхоКГ и одинакового статистического метода для расчета точек отсечения (свыше 75 перцентиля) абсолютные значения ее толщины отличаются в различных исследованиях. Так, в работе, выполненной в Корее Jeong JW с соавт. в 2007г., на примере 203 пациентов с ишемической болезнью

сердца в качестве границы нормального уровня была определена толщина эпикардиальной жировой ткани $\geq 7,6$ мм [130]. В отечественном исследовании Дружилова М.А. и Кузнецовой Т.Ю. 2019г., в котором были обследованы 526 мужчин с абдоминальным ожирением, но без АГ, сахарного диабета и ССЗ, пограничная толщина эпикардиального жира составила 4,8 мм у лиц в возрасте 35-45 лет и 5,8 мм в возрастной группе 46-55 лет [14].

Однако, следует отметить существенные расхождения исходных характеристик пациентов (гендерных, соматических), включенных в эти исследования, что может определять различия в полученных данных. Помимо этого, немаловажным фактором могут быть расовые различия, определяющие в свою очередь антропометрические.

В нашей работе использовалась методика определения объема жировой ткани, измеренного в см^3 в одном срезе. Группа, включенная в наше исследование, представлена как мужчинами, так и женщинами различного возраста без клинически значимых ССЗ и сахарного диабета, но с наличием широкого спектра сердечно-сосудистых ФР, в том числе АГ, дислипидемии, ожирения, курения. Для определения ориентировочных нормативов объема ПКЖТ и ПВЖТ нами был проведен отбор относительно здоровых пациентов путем исключения из общей группы лиц с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), с АГ и/или получающих антигипертензивные препараты, с дислипидемией ($\text{TГ} \geq 1,7 \text{ ммоль/л}$, с ХС-ЛПВП $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин или $< 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин) и/или получающих гиполипидемическую терапию. Таким образом, группа здоровых лиц составила 38 человек (11,9% от обследованных). За высокий уровень был принят объем ПКЖТ и ПВЖТ, превышающий 90^{ый} перцентиль в отобранной группе здоровых лиц. Объем ПКЖТ и ПВЖТ менее 90^{го} перцентиля рассматривался, как «нормальный» и составил соответственно $3,2 \text{ см}^3$ и $0,4 \text{ см}^3$. Ограничением нашей работы является отсутствие полового и возрастного анализа объемов эктопических депо, что обусловлено относительно небольшой для этих целей выборкой.

Исходя из полученных нами ориентировочных нормативов ПКЖТ и ПВЖТ перикардиальное ожирение имели 146 человек (42,9%), периваскулярное – 134 (39,4%). Эти показатели частоты несколько отличаются от результатов, полученных Thanassoulis G. с соавт. в 2010г., по данным которых избыточное ПКЖТ встречалась у 29,3% [219]. Однако, следует подчеркнуть, что в данное исследование были включены существенно более молодые пациенты с достоверно более низкой частотой сердечно-сосудистых ФР, в том числе ожирения, что, по-видимому, и послужило причиной подобных различий. С другой стороны, в работе Дружилова М.А. среди лиц с развившей в процессе наблюдения

АГ частота перикардиального ожирения была ближе к полученным нами цифрам – 58% [14].

Интересным представляется тот факт, что периорганное ожирение не всегда сочетается с абдоминальным и наоборот. Показано, что даже у лиц без избыточной массы тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) может встречаться перикардиальное и периваскулярное ожирение (в 17,5 и 28,6% случаев), а у немалой части пациентов с 3 степенью ожирения ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$) могут отсутствовать эктопические депо (в 12,5 и 43,7% соответственно). Эти результаты согласуются с данными Thanassoulis G. с соавт. [219], однако впервые показаны в нашей популяции.

Таким образом, в обследованной нами выборке, а вероятно и в популяции в целом, имеются лица с изолированным абдоминальным и изолированным эктопическим ожирением. В нашем исследовании на долю таких пациентов пришлось 23,5%, что согласуется с результатами Thanassoulis G. с соавт. [219], по данным которых дискордантное распределение жировой ткани встречается у 23,1% мужчин и 20,9% женщин. Однако, принципиальным является идентичность изолированного абдоминального и изолированного эктопического ожирения с метаболической точки зрения. В обеих группах пациентов с одинаковой частотой встречалась АГ (71 и 72%), дислипидемия (51 и 48%), достоверно не различались концентрации липидов и мочевой кислоты. **По-видимому, пациенты обеих групп имеют одинаковую степень нагрузки сердечно-сосудистыми ФР, а соответственно и схожий прогноз при отсутствии внешних антропометрических стигм ожирения.** Высокая метаболическая и гуморальная активность эктопической жировой ткани, в том числе способность продуцировать провоспалительные адипоцитокينات, продемонстрирована в большом количестве исследований [189,161,169,163,219,225,236], в связи с чем ее предлагают рассматривать в рамках еще одного диагностического критерия метаболического синдрома и ожирения [169].

Таким образом, наличие эктопического ожирения сопровождается метаболическими нарушениями (липидного, пуринового обмена) и АГ, аналогичными абдоминальной форме распределения жировой ткани. Тем не менее, выявление данной формы ожирения представляется затруднительным, поскольку может не сопровождаться увеличением таких стандартных маркеров ожирения, как ИМТ и ОТ. Это поднимает вопрос о поиске наиболее приемлемого маркера, позволяющего заподозрить наличие эктопического ожирения.

Одним из наиболее доступных методов диагностики ожирения является определение антропометрических индексов. В настоящее время разработан широкий спектр подобных

показателей, преимущества и недостатки которых представлены в таблице (из обзора литературы). Исходя из полученных нами результатов и литературных данных о сочетании и дискордантности абдоминального и эктопического ожирения был проведен анализ чувствительности и специфичности различных критериев ожирения. Нами использовались как строго антропометрические критерии такие, как ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост, SAD, BAI, BFP, так и показатель, включающий в расчет биохимические параметры (VAI). По нашим данным значения всех перечисленных индексов были достоверно выше в группах с изолированным абдоминальным и смешанным (абдоминальным и эктопическим) ожирением.

Большинство из индексов имели достоверные корреляционные связи с объемами ПКЖТ и ПВЖТ за исключением ОТ/ОБ и BAI. Наиболее сильные корреляционные связи с уровнем коэффициента корреляции более 0,6 были получены между ПКЖТ и такими индексами как ОТ и SAD, а также ПВЖТ и ОкрШ. При проведении ROC-анализа AUC для ОТ и SAD для выявления перикардального ожирения и ОкрШ для периваскулярного ожирения были больше 0,8, что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Ранее проводились попытки сравнения антропометрических индексов у различных категорий пациентов. В работе Elizalde-Barrera CI с соавт. с участием 268 пациентов показано, что уровень триглицеридов и показатель ОТ/рост представляют собой более точные маркеры нарушения толерантности к глюкозе, чем VAI и BAI [90]. Сходная критика индекса BAI содержится в исследовании Freedman DS с соавт, в котором проанализированы данные более 1000 человек. Ими было показано, что этот показатель менее точен по сравнению с ИМТ, ОТ и ОБ для выявления ожирения [99].

В исследовании Lemieux S. с соавт., выполненном в Канаде, были получены данные, согласующиеся с нашими. Были обследованы 213 мужчин и 190 женщин со сходными антропометрическими данными. Было выявлено, что наиболее приемлемым индексом для выявления висцеральных депо жира является ОТ в отличие от ОТ/ОБ и SAD. Отличие от нашей работы является оценка интраабдоминальных депо жировой ткани [143]. В исследовании бразильских ученых на примере 101 пациента сходной с нашей возрастной группы (66,3 года) наиболее высокие коэффициенты корреляции интраабдоминальных жировых депо, оцененных как КТ, так и ультразвуковым методом, также были получены для ОТ по сравнению с ИМТ и ОТ/ОБ [162]. В мета-анализе Rabkin S.W. также показано, что висцеральная жировая ткань эктопических депо имеет наиболее высокую корреляцию с ОТ [189].

В работе японских ученых проведено сопоставление ряда антропометрических индексов для выявления интраабдоминальной жировой ткани на основании расчета ROC-кривых и AUC. Авторами изученные методы расположены в порядке убывания чувствительности и специфичности: SAD > ОТ > ИМТ > ОТ/ОБ > BFP [46], что в целом совпадает с нашими данными. Ограничениями этой работы является этническая и возрастная составляющая: все участники исследования – дети-японцы, что может оказывать влияние на полученные данные.

Данных о связи ОкрШ с эктопическими депо жира существенно меньше. Имеются многочисленные подтверждения связи данного индекса с метаболическими факторами, висцеральным ожирением и уровнем сердечно-сосудистого риска в разных этносах [222,244], в том числе по данным крупномасштабного китайского исследования, в котором приняли участие 9366 пациентов [245], и бразильского Brazilian Metabolic Syndrome Study с участием 1053 пациентов [208]. Более того, в ряде работ показано, что ОкрШ можно считать более надежным антропометрическим маркером висцерального ожирения по сравнению с такими стандартными индексами, как ИМТ, ОТ и BFP [132].

В нашем исследовании ОкрШ оказалась связана с объемами обоих изученных эктопических депо, однако достоверно более высокая AUC получена для связи с объемом ПВЖТ. Данные о тесной связи ОкрШ с объемом межмышечной и интраабдоминальной висцеральной жировой ткани были получены на примере 142 женщин в исследовании Arias Tellez, M.J. с соавт [44]. В исследовании, выполненном в Великобритании, в небольшой группе 18 пациентов с ожирением 3 степени без СД была показана достоверная корреляция ОкрШ с объемом интраабдоминальной жировой ткани, измененным методом КТ, и уровнем инсулинорезистентности, оцененным на основании расчета НОМА-IR. В тоже время корреляционный анализ выявил связи ОТ только с объемом жировой ткани. При этом коэффициент корреляции ОкрШ с объемом жировой ткани был очень близок к полученному нами и составил 0,67 [240]. Сходные данные были получены в существенно более крупном одномоментном исследовании Brazilian Metabolic Syndrome Study [208]. При обследовании 1053 пациентов была выявлена сильная корреляция ОкрШ с висцеральной абдоминальной жировой тканью, измеренной ультразвуковым методом. Высокая AUC была получена для ОкрШ в отношении наличия инсулинорезистентности у женщин и метаболического синдрома у пациентов обоих полов. Связь ОкрШ с измеренной с помощью КТ висцеральной интраабдоминальной жировой тканью была показана в субисследовании Framingham Heart study (3307 пациентов) [184].

И, наконец, связь ОкрШ с эктопическим депо грудной клетки была изучена только в одном исследовании, выполненном в Турции [138]. На примере 100 здоровых мужчин

была продемонстрирована достоверная умеренная связь (коэффициент корреляции 0,474) ОкрШ с толщиной эпикардальной жировой ткани, измеренной ЭхоКГ. Исследования по изучению связи ОкрШ с периваскулярной жировой ткани в доступной литературе отсутствуют.

Таким образом, не все антропометрические индексы демонстрируют достоверные связи с изученными эктопическими депо жировой ткани. Наиболее чувствительными и специфичными для выявления избыточного объема ПКЖТ являются ОТ и SAD, для ПВЖТ – ОкрШ.

Золотым стандартом в изучении эктопической жировой ткани являются МСКТ и МРТ [169]. Тем не менее, эти методы трудоемки, дорогостоящи, сопряжены с лучевой нагрузкой. Более доступным способом оценки, по крайней мере, ПКЖТ является ЭхоКГ. Методика определения впервые описана в 2003г. Iacobellis G. с соавт [124], которые показали высокую корреляцию результатов измерения эпикардальной жировой ткани методами ЭхоКГ и МРТ у 72 здоровых пациентов. С другой стороны, многими авторами указывается на недостатки ЭхоКГ при измерении жировой ткани вокруг сердца. К ним относятся линейный характер измерения только из двух проекций, что позволяет определить только толщину жировой ткани в одном месте без возможности оценки ее объема, отсутствие данных о прямых сопоставлениях толщины и объема жировой ткани, индивидуальный характер распределения жировой ткани, который может влиять на точность определения жировой ткани методом ЭхоКГ и, наконец, ограничения использования ультразвукового метода у пациентов с ожирением ввиду недостаточной визуализации [35,57,83,111,197].

В нашей работе ПКЖТ была измерена двумя способами: толщина методом ЭхоКГ и объем методом МСКТ. Показано, что у пациентов с перикардальным ожирением толщина ПКЖТ достоверно выше, чем у пациентов с нормальным объемом ПКЖТ. Это подтверждает возможность обнаружения эктопического ожирения при ЭхоКГ. Нами впервые проведено сопоставление результатов измерения ПКЖТ этими двумя методами. Корреляционный анализ выявил достоверную, но несильную связь между толщиной и объемом ПКЖТ ($r=0,49$). Нами проведен анализ распределения жировой ткани вокруг сердца, которая у части пациентов располагается преимущественно перед сердцем, а у части равномерно вокруг сердца, что условно обозначено нами как передний и циркулярный тип ПКЖТ (рисунок 42). Эти данные находят подтверждение в литературе о высоко индивидуальном распределении ПКЖТ, что является ограничением применения ЭхоКГ с этой целью [83].

По нашим данным передний и циркулярный тип ПКЖТ встречаются с одинаковой частотой (54,1 и 45,9% соответственно), то есть примерно половина пациентов имеют циркулярный тип распределения жировой ткани, что, по-видимому, снижает диагностическую точность ЭхоКГ для выявления эктопических жировых депо. При проведении корреляционного анализа толщины и объема ПКЖТ у пациентов с передним типом распределения жировой ткани коэффициент корреляции составил 0,73. Сходный уровень корреляционной связи был получен в работе Mauad FM с соавт, однако авторами проводилось сопоставление толщины и объема висцеральной жировой ткани в брюшной полости, определенных также методами УЗИ и КТ [162].

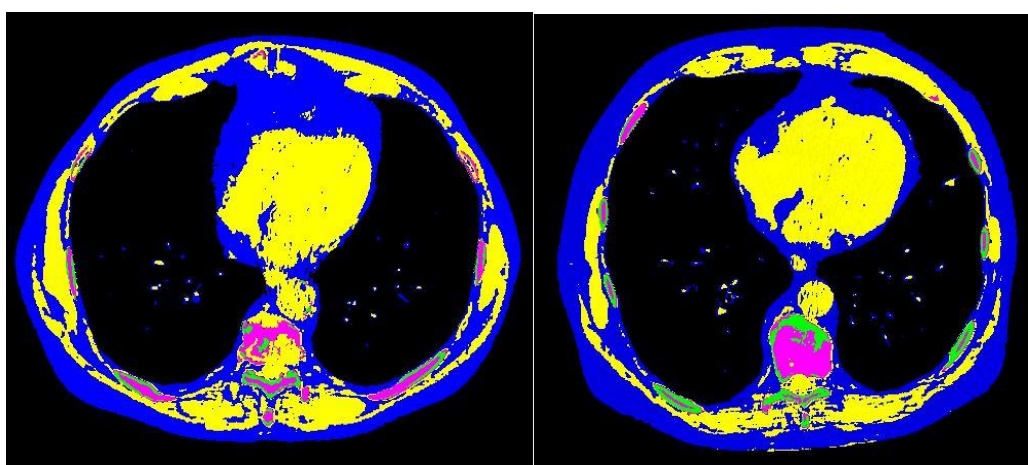


Рисунок 42 – Примеры распределения ПКЖТ: слева – переднее, справа – циркулярное

Нами проведена оценка чувствительности и специфичности ЭхоКГ для выявления перикардального ожирения. Исходя из результатов логического регрессионного анализа и расчета ROC-кривой предиктивная значимость, а соответственно диагностическая приемлемость трансторакальной ЭхоКГ для выявления ПКЖТ имеет специфичность 79% и чувствительность 52,6%. Ограничением для применения ЭхоКГ, по-видимому, является тип распределения жировой ткани.

Существенная роль в патогенезе АГ и поражении сердечно-сосудистой системы при ожирении отводится дисфункциональной висцеральной жировой ткани, которая характеризуется высокой гуморальной активностью со сдвигом адипокин/цитокинового баланса в сторону синтеза вазоконстрикторных, провоспалительных и профибротических веществ [67,82,173,178,185,238]. Нами показано, что наличие эктопической жировой ткани независимо от наличия подкожных жировых депо (абдоминального ожирения) и величины ИМТ сочетается с метаболическими нарушениями и АГ, что согласуется с имеющимися литературными данными и представлениями о дисфункциональной жировой ткани.

Для оценки гуморальной активности изученных эктопических депо жировой ткани нами были изучены сывороточные концентрации провоспалительного цитокина МСР-1, матриксной металлопротеазы ММР9 и ее ингибитора ТИМР1. В группе пациентов с эктопическим ожирением выявлены достоверно более высокий уровень МСР1, который находился в корреляционной связи с объемом как ПВЖТ, так и ПКЖТ. Повышение уровня МСР-1 и его связь с эпикардальной жировой тканью продемонстрировано в ряде исследований. Так, в работе Mazurek T. с соавт. у 42 пациентов, которым было проведено аорто-коронарное шунтирование, была выявлена высокая экспрессия ряда провоспалительных цитокинов в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и МСР-1 в эпикардальной жировой ткани [163]. Еще в одном исследовании Grosso AF с соавт со сходной методологией было выявлено достоверное повышение уровня лептина, резистина, ИЛ-6, ФНО α и МСР-1 у пациентов с метаболическим синдромом и многососудистым коронарным атеросклерозом [110]. Корреляционные связи уровня МСР-1, ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена 1, висфатина и адипонектина с толщиной эпикардальной жировой ткани были также продемонстрированы в исследовании Iacobellis G с соавт. [125].

Исходя из экспериментальных данных МСР-1 секретируется преимущественно преадипоцитами и макрофагами висцеральной, а не подкожной жировой ткани. При изучении *in vivo* его концентрации в крови и лимфе, оттекающих из различных жировых депо было показано, что этот адипокин существенно активнее секретируется висцеральной жировой тканью по сравнению с подкожной [158,167]. Сходные данные были получены в исследовании *in vitro*, свидетельствующие о том, что ПВЖТ продуцирует МСР-1 в 50 раз активнее, чем подкожная [76].

МСР-1 является одним из ключевых агентов дисфункциональной жировой ткани, в первую очередь расположенной вокруг сосудов. ПВЖТ представляет собой активную структуру, непосредственно прилегающую к сосудистой стенке, которая участвует в поддержании сосудистого гомеостаза посредством синтеза большого количества биологически активных молекул, в том числе адипокинов (лептина, адипонектина, оментина, висфатина, резистина, апелина), цитокинов (ИЛ-6, ФНО α , МСР-1), активных молекул (NO и H₂S), простаглицлина, ангиотензина 1-7, ангиотензина II, метилпальмитата и реактивных форм кислорода [39,108,211,217]. Таким образом, биологически активные вещества, синтезируемые ПВЖТ, оказывают существенное вклад в регуляцию сосудистого тонуса и АД. В эксперименте показано, что трансплантация ПВЖТ на сонную артерию у животных приводит к ускорению сосудистого ремоделирования вследствие развития воспалительных процессов в адвентиции и стимуляции ангиогенеза [159].

Таким образом, увеличение объема ПВЖТ, как и любого другого эктопического депо, сопровождается трансформацией его в дисфункциональную ткань [76,112,154]. Воспалительный процесс в ПВЖТ запускается паракринно активацией секреции ряда цитокинов, в том числе MCP-1, который стимулирует миграцию в ткань моноцитов и макрофагов. Выделение ими ИЛ-6 и ФНО α приводит к повреждению эндотелия и повышению экспрессии клетками сосудистой стенки молекул адгезии (VCAM-1 и ICAM-1), что в свою очередь запускает процесс формирования неоинтимы и атеросклеротической бляшки [155,244].

Синтез дисфункциональной ПВЖТ провоспалительных адипокинов, способствует выделению провоспалительных цитокинов, в первую очередь MCP-1, с последующей инфильтрацией моноцитами субэндотелиального слоя интимы [54,70,245], синтезом провоспалительных цитокинов, повреждением эндотелия, формированием активных форм кислорода, окислением ЛПНП, накоплением их в макрофагах, которые трансформируются в пенистые клетки [212]. Инаконец, накопление в неоинтима супероксид-анионов способствует активации NF- κ B сигнального пути с дальнейшей активацией генов MCP-1, VCAM-1 и ICAM-1, накоплением экстрацеллюлярного матрикса, трансформацией и гипертрофией ГМК [103]. Описана роль MCP-1 не только в формировании эндотелиальной дисфункции, но и собственно повышения АД [75], а применение в эксперименте препаратов, блокирующих его рецептор CCL2, сопровождается снижением инфильтрации сосудистой стенки и снижением АД [73].

Помимо повышения уровня MCP-1 нами выявлены сдвиги в системе матриксных металлопротеиназ. У пациентов с эктопическим ожирением обнаружены достоверно более высокие уровни как самой MMP9 (желатиназы), так и ее ингибитора TIMP1, а их концентрации оказались достоверно связаны с объемами изученных эктопических депо (ПКЖТ и ПВЖТ). Сходные данные о повышении уровня MMP2, MMP9, TIMP1 и TIMP2 у 90 больных с ожирением и метаболическим синдромом описаны в работе Norrs E. с соавт [122]. Выявлены достоверные корреляции MMP и их ингибиторов с ИМТ и ОТ, что свидетельствует об их связи с метаболическими нарушениями. Еще в одном исследовании получены сходные с нашими результаты о нарушении соотношений компонентов системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у пациентов с ожирением [62]. На примере выборки из 496 пациентов был показан более высокий уровень TIMP1 и разнонаправленные уровни различных MMP и их ингибиторов у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Многие из исследованных маркеров находились в корреляционных связях с антропометрическими данными – ИМТ и ОТ [62].

Повышение сывороточной концентрации ММР9 и соотношения ММР9/ТИМР1 было выявлено еще в одном исследовании у детей и подростков с ожирением [41].

Желатиназа (ММР9) представляет собой протеолитический фермент, разрушающий компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также множество цитокинов и ростовых факторов. Повышение ее концентрации рассматривают в качестве независимого маркера нестабильности атеросклеротической бляшки [118], предиктора неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда [207] и сердечно-сосудистых заболеваний в целом [59]. При ожирении и ССЗ описано повышение уровня ряда ММР, в том числе ММР1, ММР2, ММР3, ММР7, ММР9, ММР10, ММР11 и ММР12, что рассматривалось в качестве проявлений атеросклеротического процесса [52]. В работе Гриценко О.В. с соавт также выявлено повышение уровня ММР3 и других маркеров фиброза (коллагена и ростовые факторы) у пациентов с эпикардальным ожирением, определенным ЭхоКГ [8]. Ограничением данного исследования было включение пациентов с показаниями к плановой коронароангиографии, то есть с подозрением на клинически значимый коронарный атеросклероз.

Однако, данных о состоянии системы ММР у пациентов с АГ без клинически значимых ССЗ существенно меньше, и они противоречивы. Повышенные уровни ряда ММР при АГ могут вызывать избыточный эластолиз и накопление продуктов деградации коллагена в сосудистой стенке. Высказывается мнение о том, что повышение активности ММР может приводить к избыточному разрушению эластина со сдвигом соотношения эластин/коллаген в сторону коллагена, что может приводить к снижению эластичности сосудистой стенки [175]. С другой стороны, снижение активности ингибитора ММР – ТИМР1 – может приводить к накоплению в тканях слабо связанных незрелых и нестабильных продуктов деградации фибрина и хаотичному отложению коллагена [175]. В некоторых исследованиях были выявлены корреляции между уровнями ММР и АГ. В других исследованиях при АГ, особенно на ее ранних стадиях, были обнаружены низкие уровни ММР и высокие ТИМР1, что позволило высказать предположение о том, что снижение деградации коллагена 1 типа может играть роль в развитии АГ и фиброза сосудистой стенки [226].

В литературе имеются данные о связи провоспалительного цитокина МСР1 и системы ММР. Так, в работе Werle M с соавт. показано, что МСР1 стимулирует синтез ММР2 в человеческих эндотелиоцитах [230], а в работе Tang CH с соавт – о стимуляции МСР-1 синтеза ММР9 в клетках хондросаркомы человека [216]. Еще в одной экспериментальной работе Chiao YA с соавт показано, что совместное повышение концентрации ММР9 и МСР-1 у мышей можно рассматривать в качестве маркеров

старения сердца [79]. Механизмы, связывающие МСР-1 и систему ММР, раскрыты в работе Yang CQ с соавт, которые показали, что у пациентов с аневризмой брюшной аорты МСР1 активирует синтез ММР9 посредством митоген-активируемых протеинкиназ ГМК. Авторами делается вывод о потенциальной возможности лечения аневризмы аорты путем блокады данных форм протеинкиназ [239].

Эти экспериментальные данные согласуются с полученными нами данными о наличии достоверной корреляционной связи МСР-1 с компонентом системы матричных металлопротеиназ – TIMP1. Именно эти два маркера (МСР-1 и TIMP1) находятся в достоверной корреляционной связи с ПВЖТ, в то время как ММР9 связан с обоими эктопическими депо. Имеются многочисленные данные о том, что МСР-1 продуцируется преимущественно в ПВЖТ (в 50 раз интенсивнее, чем в других тканях), инициируя процессы сосудистого ремоделирования [76,183,213,238].

В нашем исследовании проведено изучение взаимосвязи между объемами ПВЖТ и ПКЖТ и скрининговыми маркерами синдрома раннего сосудистого старения: повышенным уровнем САVI и нарушением ЭЗВД. При этом выявлены достоверно более высокие средние значения ПВЖТ и ПКЖТ у пациентов с повышением САVI при сравнении с лицами с его нормальными значениями. Кроме того, установлены положительные корреляционные взаимосвязи между объемами ПВЖТ и ПКЖТ и показателями САVI. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых была выявлена взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и биологически активными веществами, вырабатываемыми ПВЖТ [119,147,205]. В работе Schnabe IR. et al. (2008) [199], с участием 2409 пациентов, выявлено, что повышение уровня ИЛ-6, продуцируемого ПВЖТ, сопряжено с повышением артериальной жесткости. В исследовании Lieb W. et al. (2009) [Lieb W 2009] у 2000 пациентов продемонстрирована роль повышения синтеза ингибитора плазминогена-1 в развитии ригидности сосудистой стенки. Кроме того, в работе Korkmaz L. Et al. (2014) [137] с участием 155 пациентов с бессимптомной АГ, установлена взаимосвязь между толщиной эпикардиальной жировой ткани и показателем жесткости сосудистой стенки (САVI).

Оценка объемов ПВЖТ и ПКЖТ в зависимости от толщины КИМ у обследованных пациентов, показала отсутствие статистически значимых различий. Также не были установлены взаимосвязи между толщиной КИМ и показателями жесткости сосудистой стенки. Результаты ряда исследований [135] свидетельствуют о наличии взаимосвязи между толщиной КИМ и эпикардиальной жировой ткани. Так, в работе Kocaman S.A. et al. (2017) [71,135] с участием 252 пациентов с АГ, сахарным диабетом и дислипидемией, установлена положительная корреляционная связь между толщиной эпикардиальной

жировой ткани и КИМ. При этом, при проведении регрессионного анализа, авторами выявлено, что толщина ЭЖТ является независимым предиктором увеличения толщины КИМ. В другом исследовании [71] с участием здоровых женщин в возрасте 40-59 лет с эндотелиальной дисфункцией, выявлено статистически значимое повышение показателей артериальной жесткости, толщины КИМ и эпикардальной жировой ткани у пациенток в постменопаузальном периоде при сравнении с женщинами в пре- и перименопаузе. Авторами выявлено, что независимо от возраста, толщина эпикардальной жировой ткани является предиктором повышения артериальной жесткости [71]. В нашем исследовании связь между толщиной КИМ и объемами эктопического жира, а также жесткостью сосудистой стенки не прослеживалась, что может быть обусловлено отбором в исследование пациентов без клинически значимых ССЗ.

При изучении взаимосвязи между объемом ПВЖТ и нарушением ЭЗВД плечевой артерии, нами выявлена достоверная положительная корреляционная связь между этими показателями. Это может быть объяснено имеющимися данными о снижении синтеза адипонектина, оксида азота и повышении эндотелина-1 в дисфункциональной ПВЖТ, что приводит к эндотелиальной дисфункции [65,104] и, как следствие, нарушению ЭЗВД артерий [30].

В нашем исследовании, по данным проведенного регрессионного анализа, выявлены взаимосвязи показателя жесткости сосудистой стенки с возрастным фактором и объемом ПВЖТ. Эти данные перекликаются с исследованием Pavlovska I. с соавт. (2020) [180], в котором у 1934 пациентов без ССЗ в возрасте 25-65 лет, при проведении бинарного регрессионного анализа, продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем триглицеридов и показателем САVI. Кроме того, в данной работе показано, что более высокие показатели САVI отмечались у лиц мужского пола, пожилых пациентов, лиц с АГ, абдоминальным ожирением, а также с высокими уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. При этом, связь между показателем жесткости сосудистой стенки и статусом курения, а также с холестерином липопротеидов высокой плотности отсутствовала [180].

Одним из возможных механизмов реализации связи эктопических жировых депо с сосудистым ремоделированием и синдромом раннего сосудистого старения является адипокин/цитокиновый дисбаланс, развивающийся в дисфункциональной жировой ткани. Исходя из наших данных сывороточная активность провоспалительного цитокина MCP1 и системы матриксных металлопротеиназ MMP9/TIMP1 связаны с такими маркерами поражения сосудистой стенки, как уровень САVI, толщина КИМ и состояние ЭЗВД. Так, концентрация провоспалительного цитокина MCP1 оказалась достоверно выше в группе с

нарушением ЭЗВД и была достоверно отрицательно связана с ее степенью. Сходные данные о связи адипокина хемерина с сосудистой реактивностью в ответ на сосудосуживающие стимулы получены в экспериментальной работе Lobato NS с соавт. [153]. В исследовании Tan C с соавт. было показано, что уровень MCP-1 независимо связан с толщиной КИМ [215], однако, в нашей работе подобная связь отсутствовала, что может быть обусловлено особенностями отбора пациентов. Помимо связи нами выявлены достоверно более высокие уровни MMP9 и TIMP1 у пациентов с признаками жесткости сосудистой стенки, а также достоверные положительные корреляционные связи между их концентрациями и показателем CAVI. В исследовании Yasmin с соавт. также была продемонстрирована связь системы матричных металлопротеиназ с жесткостью сосудистой стенки, оцененной другим методом [241]. В исследовании приняли участие 116 пациентов с изолированной систолической АГ, но без ССЗ и 114 здоровых молодых лиц без АГ. Было выявлено увеличение уровней MMP9, MMP2 и сывороточной активности эластазы, а также скорости пульсовой волны у пациентов с изолированной систолической АГ. При этом достоверные положительные корреляционные связи MMP9 со скоростью пульсовой волны как в аорте, так и на плечевом сегменте были выявлены как в группе пациентов с АГ, так и в контрольной группе здоровых лиц.

Патофизиологическое обоснование взаимосвязи MMP9 с состоянием сосудистой стенки на ранних стадиях формирования АГ предложено в экспериментальной работе на животных Flamant M. с соавт [95]. Авторами высказаны предположения о том, что, во-первых, развитие экспериментальной АГ у животных сопровождается повышением уровня MMP9, во-вторых, отсутствие активности MMP9 у животных приводит к быстрому формированию жесткости сосудистой стенки и повышению пульсового давления, в-третьих, повышение активности MMP9 на ранних стадиях АГ представляет собой защитный механизм, предотвращающий повреждение сосудистой стенки и развитие АГ. Полностью экстраполировать эти экспериментальные данные не представляется возможным. Однако, наши данные о совместном повышении как самой MMP9, так и ее ингибитора TIMP1 у пациентов без клинически значимых ССЗ, то есть без далеко зашедших стадий АГ, могут также свидетельствовать о компенсаторном характере данных изменений.

Помимо этого, в нашем исследовании выявлен достоверно более высокий уровень MMP9 и соотношения MMP9/TIMP1 у пациентов с увеличением КИМ, а также более высокий уровень TIMP1 у лиц с нарушением ЭЗВД. Это согласуется с результатами описанного выше исследования Boumiza S. с соавт. в котором у пациентов с различными степенями ожирения была выявлена корреляционная связь MMP3, MMP9 и их

соотношения с TIMP1 с уровнем АД и величиной ЭЗВД [62]. Еще в одном исследовании Tan C с соавт. представлены данные о независимой связи уровня MMP9 с толщиной КИМ, количеством и морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек в сонных артериях [215]. Еще в одном исследовании у детей и подростков с ожирением были выявлены связи толщины КИМ и сывороточных концентраций MMP9 и MMP9/TIMP1 [41]. В небольшом исследовании MMP9 у пациентов после инсульта и в контрольной бессимптомной группе не было выявлено достоверных связей исследуемого показателя с возрастом и различными биохимическими факторами, но подтверждены достоверные связи MMP9 с толщиной КИМ общей сонной артерии в обеих группах сравнения [26].

Таким образом, результаты нашей работы и анализ литературных данных свидетельствуют о явной вовлеченности изученных гуморальных компонентов (провоспалительного адипоцитокина MCP-1, матриксной металлопротеиназы 9 и ее ингибитора TIMP1) в процессы ремоделирования сосудистой стенки, что, по-видимому, является одним из механизмов паракринного воздействия ПВЖТ на сосуд у пациентов с метаболическими нарушениями и АГ.

ВЫВОДЫ

1. Объем перикардиальной и периваскулярной жировой ткани достоверно связан с индексом массы тела и окружностью талии, а также с маркерами метаболически нездорового фенотипа ожирения, такими как АГ, нарушения липидного и пуринового обмена и уровнем сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE.

2. На основании рассчитанных пороговых значений объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани, определенных при МСКТ грудной клетки, выявлено, что частота эктопического ожирения у пациентов с АГ достоверно выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД (61,5% по сравнению с 18,9%).

3. Наличие эктопического ожирения не зависит от наличия абдоминального ожирения: у лиц с нормальной массой тела изолированное перикардиальное ожирение встречается в 17,5%, изолированное периваскулярное ожирение – в 28,6%. Уровни липидов, глюкозы и мочевой кислоты, частота АГ и дислипидемии у пациентов с изолированным абдоминальным и эктопическим ожирением достоверно не различаются. Наиболее высокую чувствительность и специфичность для выявления эктопического ожирения имеют окружность талии, сагиттальный абдоминальный диаметр и окружность шеи.

4. У пациентов с АГ и повышенной жесткостью сосудистой стенки ($CAVI > 9,0$) выявлены достоверно большие объемы перикардиальной и периваскулярной жировой ткани по сравнению с лицами с нормальной жесткостью сосудов. Объем перикардиальной жировой ткани находится в корреляционной связи с уровнем индекса $CAVI$ ($0,42, p < 0,05$), объем периваскулярной жировой ткани с индексом $CAVI$ ($0,54, p < 0,05$) и степенью эндотелизависимой вазодилатации ($0,38, p < 0,05$). По результатам регрессионного анализа с индексом $CAVI$ у больных АГ достоверно связаны возраст и объем периваскулярной жировой ткани.

5. У пациентов с изолированным эктопическим депо жировой ткани выявлены достоверно более высокие уровни $MSP-1$, $MMP9$ и $TIMP1$ по сравнению с лицами с изолированным абдоминальным распределением жировой ткани. У пациентов с признаками жесткости сосудистой стенки ($CAVI > 9$) выявлена достоверно более высокая концентрация $MMP9$ и $TIMP1$, при толщине $KIM \geq 0,9$ см – $MMP9$, при нарушении ЭЗВД – $MSP-1$ и $TIMP1$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ориентировочными нормативами объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани у лиц без ССЗ при измерении методом МСКТ грудной клетки в одном срезе следует считать уровень более $3,2 \text{ см}^3$ и $0,4 \text{ см}^3$ соответственно.

2. Наиболее диагностически значимыми антропометрическими маркерами наличия эктопического ожирения являются: окружность талии (специфичность 81,8%, чувствительность 61,4%) и сагиттальный абдоминальный диаметр (специфичность 81,7%, чувствительность 61,4%) для выявления избыточного объема перикардиальной жировой ткани и окружность шеи – для периваскулярной жировой ткани (специфичность 87,2%, чувствительность 73,1%).

3. Трансторакальная ЭхоКГ представляет собой метод выявления перикардиальной жировой ткани со специфичностью 79% и чувствительностью 52,6%. Ограничением этого метода является тип распределения перикардиальной жировой ткани.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AUC – area under curve (площадь под кривой)
- BAI – body adiposity index (индекс ожирения тела)
- BFP – body fat proportion (процент жира в организме)
- CAVI – cardio-anklevascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)
- MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1)
- MMP – матриксная металлопротеиназа
- ROC – receiver operating characteristic
- SAD – sagittal abdominal diameter (сагиттальный абдоминальный диаметр)
- SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation
- TIMP1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа
- VAI – visceral adiposity index (индекс висцерального ожирения)
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГМК – гладкомышечные клетки
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ИЛ – интерлейкин
- КИМ – комплекс интима-медиа
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОБ – окружность бедер
- ОкрШ – окружность шеи
- ОТ – окружность талии
- ОТ/ОБ – индекс окружность талии/бедер
- ОХ – общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань
- ПВО – периваскулярное ожирение
- ПКЖТ – перикардальная жировая ткань
- ПКО – перикардальное ожирение

САД – систолическое артериальное давление

СО – стандартная ошибка

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УЗ - ультразвуковой

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФНО α – фактор некроза опухоли α

ФР – фактор риска

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС-нелПВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЗВД – эндотелизависимая вазодилатация

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова М.О., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 39–43. doi: 10.26442/2075-082X_2018.3.39-43
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., и др. Ожирение в Российской популяции –распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
4. Брель Н.К., Коков А.Н., Груздева О.В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(4): 3-8. doi: 10.14341/omet9510
5. Василькова Т.Н., Баклаева Т.Б., Матаев С.И., Рыбина Ю.А. Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии. Практическая медицина. 2013; 7(76): 117-122.
6. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):5-9.
7. Веселовская Н.Г. Клиническое и прогностическое значение эпикардального ожирения у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Алт. гос. мед. ун-т. Барнаул, 2014.
8. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 13–19. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-13-19
9. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Акбашева О.Е., и др. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда. Вестник РАМН. 2013; 7: 13-19
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18(1): 5-99. doi: doi: 10.14341/omet12714.
11. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная

- лига. Ассоциация клинических фармакологов. 2017: 3-164. Доступно на https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (10 июня 2021)
12. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (3): 287-91. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291.
 13. Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Толщина эпикардиального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал 2014; 3(107): 76-81
 14. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2019; (4): 7-12. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
 15. Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Погорелова О.А., и др. Состояние сосудистой стенки и его связь с периваскулярной жировой тканью и другими жировыми депо у пациентов молодого возраста с абдоминальным ожирением. Системные гипертензии. — 2019; 16(4): 80-86. doi: 10.26442/SG33559.
 16. Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., и др. Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2019; (4): 20-26. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-20-26.
 17. Миклишанская С. В., Соломасова Л. В., Мазур Н.А. Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2020;16(1):108-117. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-09.
 18. Милягин В.А, Милягина И.В, Пурыгина М.А. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N: методические рекомендации. Смоленск: СГМА; 2014.
 19. Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. Москва 2012 80с
 20. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва, МИА 2016. 426 с. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
 21. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(4): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-7-13

22. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Джафарова З.Б., и др. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(7): 2993. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2993.
23. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Джафарова З.Б. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2707. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2707.
24. Романцова Т.И. Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(4):5. doi:10.14341/ОМЕТ 201545-13.
25. Росстат данные. РБК 2019. Доступно на <https://www.rbc.ru/society/12/12/2019/5df209f59a79473d33ddd7c3> 25 марта 2022г.
26. Сваровская А. В., Гарганеева А. А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2746. doi:10.15829/1728-8800-2021-2746
27. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Артериальная гипертензия. 2016; 22 (4): 382-388.
28. Соловьева А.В., Ракита Д.Р. Клиническое значение висцеральных депо жировой ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; 12(4): С.358-361
29. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Сулова Т.Е., и др. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Бюллетень сибирской медицины. 2015; 14(5): 73-82.
30. Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):191-196. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196
31. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (4): 254–263.
32. Чумакова Г.А. Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике Российский кардиологический журнал. 2016; 4 (132): 89–96 doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-89-96 .

33. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. 2017: 3-164. Доступно на https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (10 June 2021)
34. Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; LXI(1): 113-125.
35. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multidetector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur. J. Radiol.* 2006; 57:417–422.
36. Abdelnaseer M, Elfayomi N, Esmail EH, Kamal MM, Hamdy A, Samie RMA, Elsayy E. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and common carotid artery intima media thickness. *Neurol Sci.* 2016;37(1):117-122. doi: 10.1007/s10072-015-2358-z.
37. Akoumianakis, I. & Antoniadou, C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovasc. Res.* 2017; 113, 999–1008.
38. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, et al, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention., National Heart, Lung, and Blood Institute., American Heart Association., World Heart Federation., International Atherosclerosis Society., International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16):1640-5.
39. Almagro T, Ewart M, Salt I, Kennedy S. Perivascular fat, AMP activated protein kinase and vascular diseases. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):595–617.
40. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011;10:183. doi:10.1186/1476-511X-10-183.
41. Andrade C, Bosco A, Sandrim V, Silva F. MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(3):198-203. doi:10.5935/abc.20170025

42. Anothaisintawee T, Sansanayudh N, Thamakaison S, et al. Neck Circumference as an Anthropometric Indicator of Central Obesity in Patients with Prediabetes: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4808541>
43. Antonopoulos, A. S. et al. Adiponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: the regulatory role of perivascular adipose tissue. *Diabetes* 2015; 64, 2207–2219.
44. Arias Tellez, M.J., Silva, A.M., Ruiz, J.R. et al. Publisher Correction: Neck circumference is associated with adipose tissue content in thigh skeletal muscle in overweight and obese premenopausal women. *Sci Rep* 2020; 10, 12013. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69150-4>
45. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, Sowers JR. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:161.
46. Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Kodera K, Uchida N, Nakane T, Araki T, Nakazawa S. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Feb;26(2):208-13. doi: 10.1038/sj.ijo.0801865..
47. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A & Kamenov Z. A comparison of the clinical usefulness of neck circumference and waist circumference in individuals with severe obesity. *Endocrine Research*, 2017; 42:1, 6-14, doi: 10.3109/07435800.2016.1155598
48. Aswathappa J., Garg S., Kutty K., and Shankar V. Neck circumference as an anthropometric measure of obesity in diabetics. *North American Journal of Medical Sciences*, 2013; 5(1): 28–31.
49. Ataie-Jafari, A., Namazi, N., Djalalinia, S. et al. Neck circumference and its association with cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 10, 72 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0373-y>
50. Ayala-Lopez, N., Thompson, J. M. & Watts, S. W. Perivascular adipose tissue's impact on norepinephrine-induced contraction of mesenteric resistance arteries. *Front. Physiol.* 2017; 8, 37.
51. Bachar G.N., Dicker D., Kornowski R., Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (4): 534–538. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.024
52. Back M, Ketelhuth DF, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis. *ProgCardiovascDis.* 2010;52(5):410–428

53. Barandier C, Montani J-P, Yang Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289:H1807–H1813.
54. Barton M. Prevention and endothelial therapy of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):226–41.
55. Ben-Noun L., Sohar E., and Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research.* 2001; 9(8): 470–477.
56. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A., Sumner A.E., Reynolds J.C., Sebring N.G., Xiang A.H., Watanabe R.M. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):1083-9. doi: 10.1038/oby.2011.38.
57. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):e18-e28. doi:10.5935/abc.20130138
58. Bertoli S, Leone A, Vignati L et al. Metabolic correlates of subcutaneous and visceral abdominal fat measured by ultrasonography: a comparison with waist circumference. *Nutr J* 2016;15(1):2. doi: 10.1186/s12937-015-0120-2.
59. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L, AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2003 Apr 1; 107(12):1579-85.
60. Blus E., Wojciechowska-Kulik A., Majewska E., Baj Z. Usefulness of New Indicators of Obesity (BAI and VAI) in Estimation of Weight Reduction. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(2):171-177. doi: 10.1080/07315724.2019.1630024.
61. Böhlen L, Bienz R, Doser M, Papiri M, Shaw S, Riesen W, Weidmann P. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27(6): 770–6.
62. Boumiza, S., Chahed, K., Tabka, Z. et al. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. *Sci Rep* 11, 2021; 20052 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99577-2>
63. Bragina AE, Tarzimanova AI, Osadchiy KK, Rodionova YN, Bayutina DA, et al. Relation of pericardial fat tissue with cardiovascular risk factors in patients without cardiovascular diseases *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2021; 19(9): 524-530. <http://doi.org/10.1089/met.2021.0045>
64. Bragina AE, Tarzimanova AI, Osadchiy KK, Rodionova YuN, Kudryavtseva MG, Jafarova ZB, Bayutina DA, Podzolkov VI. Ectopic fat depots: physiological role and impact on

- cardiovascular disease continuum. *Russian Open Medical Journal* 2022; 11: e0104. DOI: 10.15275/rusomj.2022.0104
65. Brakenhielm E, Veitonmaki N., Cao R. et al. Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 8: 2476-2481. DOI: 10.1073 / pnas. 0308671100.
66. Brasier A., Recinos A., Eledrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor *Principles of Molecular Cardiology. Contemporary Cardiology* 2005; VI: 577–604.
67. Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin Lipidol.* 2011;6(1):79-91. doi:10.2217/clp.10.89
68. Britton KA, Wang N, Palmisano J, Corsini E, Schlett CL, et al. Thoracic periaortic and visceral adipose tissue and their cross-sectional associations with measures of vascular function. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jul;21(7):1496-503. doi: 10.1002/oby.20166.
69. Browning, L.M.; Hsieh, S.D.; Ashwell, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr. Res. Rev.* 2010, 23, 247–269.
70. Brunetti ND, Salvemini G, Cuculo A, Ruggiero A, De Gennaro L, Gaglione A, et al. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):636–40
71. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler.* 2018; 30(1): 21-7. doi:10.1016/j.arteri.2017.07.006.
72. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-15.
73. Chan CT, Moore JP, Budzyn K, Guida E, Diep H, Vinh A, Jones ES, Widdop RE, Armitage JA, Sakkal S, Ricardo SD, Sobey CG, Drummond GR. Reversal of vascular macrophage accumulation and hypertension by a CCR2 antagonist in deoxycorticosterone/salt-treated mice. *Hypertension.* 2012;60(5):1207-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201251.
74. Chang, L., Xiong, W., Zhao, X., Fan, Y., Guo, Y., et al. Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen. *Circulation* 2018; 138: 67–79. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972>.
75. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res.* 2004 Oct 29;95(9):858-66. doi: 10.1161/01.RES.0000146672.10582.17.

76. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104(4):541–9.
77. Chen JMH, Heran BS, Wright JM et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007187
78. Chen JY, Tsai PJ, Tai HC, Tsai RL, Chang YT, et al. Increased aortic stiffness and attenuated lysyl oxidase activity in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 839–46.
79. Chiao YA, Dai Q, Zhang J, et al. Multi-analyte profiling reveals matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 as plasma biomarkers of cardiac aging. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):455-462. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959981
80. Cho N. H., Oh T. J., Kim K. M. et al. Neck circumference and incidence of diabetes mellitus over 10 years in the Korean genome and epidemiology study (KoGES). *Scientific Reports.* 2016; 5(1): Article ID 18565.
81. Coelho, M.; Oliveira, T.; Fernandes, R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch. Med. Sci.* 2013, 2, 191–200.
82. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. *Front Physiol.* 2018; 9: 253. doi: 10.3389/fphys.2018.00253.
83. Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012;2(2):85-93. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.04.03
84. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B., Liu Y., Kritchevsky S.B., Szklo M. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90 (3): 499–504. doi: 10.3945/ajcn.2008.27358
85. Du, B., Ouyang, A., Eng, J.S., Fleenor, B.S. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Am. J. Physiol.* 2015; 308, H1382–H1390. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00712.2014>.
86. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40-66. doi: 10.1159/000496183
87. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep;6(9):714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.

88. Ei Khaing N, Shyong TE, Lee J, Soekojo CY, Ng A, Van Dam RM. Epicardial and visceral adipose tissue in relation to subclinical atherosclerosis in a Chinese population. *PLoS One*. 2018 Apr 25;13(4):e0196328. doi: 10.1371/journal.pone.0196328.
89. El Husseni M.W., Mamdouh M.,Shaban S.et al. Adipokines potential therapeutic targets for vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus and obesity. *J. Diabetes Res*. 2017 . Vol. 2017 . Article ID 8095926.
90. Elizalde-Barrera CI, Rubio-Guerra AF, Lozano-Nuevo JJ, Olvera-Gomez JL. Triglycerides and waist to height ratio are more accurate than visceral adiposity and body adiposity index to predict impaired fasting glucose. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;153:49-54. doi: 10.1016/j.diabres.2019.05.019
91. Endes S, Caviezel S, Schaffner E, et al. Associations of novel and traditional vascular biomarkers of arterial stiffness: results of the SAPALDIA 3 cohort study. *PLOS one* 2016; 11 (9): e0163844. doi: 10.1371/journal.pone.0163844
92. Fantin F, Comellato G, Rossi AP, Grison E, Zoico E, Mazzali G, Zamboni M. Relationship between neck circumference, insulin resistance and arterial stiffness in overweight and obese subjects. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1532-1540. doi: 10.1177/2047487317721655.
93. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF et al. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 1–8. DOI: 10.1155/2013/402053.
94. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JWR., et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favourable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and health longitudinal study. *J Clin Endocrinol metab*. 2004; 89: 2632-39.doi:10.1210/jc.2003-031619.
95. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension*. 2007;50(1):212-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089631.
96. Fleenor BS, Eng JS, Sindler AL, Pham BT, Kloor JD, Seals DR. Superoxide signaling in perivascular adipose tissue promotes age-related artery stiffness. *Aging Cell*. 2014;13:576–8.
97. Flüchter S, Lindert AS, Vos AM, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity* 2007; 15: 870-8.
98. Fox CS, Massaro JM, Schlett CL, Lehman SJ, Meigs JB, et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):515-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.958884.

99. Freedman DS, Thornton JC, Pi-Sunyer FX, et al. The body adiposity index (hip circumference \div height^{1.5}) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference. *Obesity* (Silver Spring). 2012;20(12):2438-2444. doi:10.1038/oby.2012.81
100. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307: 426–430. DOI: 10.1126/science.1097243.
101. Gao Y.J. Dual modulation of vascular function by perivascular adipose tissue and its potential correlation with adiposity/lipoatrophy-related vascular dysfunction. *Curr Pharm Des*. 2007;13: 2185-2192. DOI: 10.2174/138161207781039634.
102. GBD 2015 Obesity Guidelines. Health effect of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Eng J Med* 2017; 177: 13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
103. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058–70.
104. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, García-Prieto CF, et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e95312. doi:10.1371/journal.pone.0095312.
105. Gil-Ortega M., Somoza B., Huang Y., Gollasch M., Fernández-Alfonso M.S. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(7):367-375. DOI: 10.1016/j.tem.2015.04.003.
106. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*. 2014 Apr 10;170(5):R159-71. doi: 10.1530/EJE-13-0945. PMID: 24468979.
107. Golabi S, Ajloo S, Maghsoudi F, Adelipour M, Naghashpour M. Associations between traditional and non-traditional anthropometric indices and cardiometabolic risk factors among inpatients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2021;49(10):3000605211049960. doi:10.1177/03000605211049960
108. Gollasch M. Vasodilator signals from perivascular adipose tissue. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):633–42.
109. Gonzales N., Moreno –Villegas Z., Gonzales –Bris A., Edigo J. and Lorenzo O. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 44. DOI: 10.1186/s 12933-017-0528-4.

110. Grosso AF, de Oliveira SF, Higuchi Mde L, Favarato D, Dallan LA, da Luz PL. Synergistic anti-inflammatory effect: simvastatin and pioglitazone reduce inflammatory markers of plasma and epicardial adipose tissue of coronary patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6(1): 47. doi: 10.1186/1758-5996-6-47.
111. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, Pontone G. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis.* 2021; 321: 30-38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008.
112. Guzik T, Skiba D, Touyz R, Harrison D. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–23.
113. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The Obesity Paradox: Fact or Fiction?. *The American Journal of Cardiology.* 2006; 98 (7): 944–8. doi:10.1016/j.amjcard.2006.04.039.
114. Haluzik M, Haluzikova D. The Role of Resistin in Obesity-Induced Insulin Resistance. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006; 7(4): 306-11.
115. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. Vol. 36. *Dt Gesundh Wesen.;* 1981. pp. 545–551.
116. Harvard, T.H. Chan School of Public Health. Ethnic Differences in BMI and Disease Risk. Available online: <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/ethnic-differences-in-bmi-and-disease> (accessed on 6 October 2021).
117. Henrichot, Knudson JD, Dick GM, Tune JD. Adipokines and coronary vasomotor dysfunction. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232:727–736.
118. Heo S.H. Cho C.H. Kim H.O.et al. Plaque rupture is a determinant of vascular events in carotid artery atherosclerotic disease: involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Clin Neurol.* 2011; 7: 69-76
119. Ho-Pham L.T, Lai T.Q., Nguyen M.T.T., Nguyen T.V. Relationship between Body Mass Index and Percent Body Fat in Vietnamese: Implications for the diagnosis of obesity. *PLoS ONE* 2015, 10, e0127198.
120. Homsy R, Kuetting D, Sprinkart A, et al. Interrelations of Epicardial Fat Volume, Left Ventricular T1-Relaxation Times and Myocardial Strain in Hypertensive Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Thorac Imaging.* 2017;32(3):169-175. doi: 10.1097/RTI.0000000000000264
121. Hopps E, Lo Presti R, Caimi G. Matrix Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(2):347-357. doi: 10.1159/000477785.

122. Hopps E, Lo Presti R, Montana M, Noto D, Averna MR, Caimi G. Gelatinases and their tissue inhibitors in a group of subjects with metabolic syndrome. *J Investig Med*. 2013;61(6):978-83. doi: 10.2310/JIM.0b013e318294e9da.
123. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11: 304-10..
124. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5163e8.
125. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(12): 1311-9; quiz 1417-8. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
126. Ito T, Nasu K, Terashima M et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13 (5): 408-15.
127. Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, et al. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol*. 2017;75:1185-91. doi:10.5603/ KP.a2017.0149.
128. Javed, A.; Jumean, M.; Murad, M.H.; Okorodudu, D.; Kumar, S.; Somers, V.K.; Sochor, O.; Lopez-Jimenez, F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: A systematic [SEP]review and meta-analysis. *Pediatr. Obes*. 2015, 10, 3234–3244.[SEP]
129. Jensen MD., Ryan DH., Apovian CM., Ard JD., Comuzzie AG., et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014;129:S102–S138<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
130. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007; 71(4): 536-9. doi: 10.1253/circj.71.536.
131. Kaplan NM The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989 Jul; 149(7):1514-20.
132. Kaumudi J, Muñoz-Torres F, Vergara J, Palacios C, Pérez CM. Neck Circumference May Be a Better Alternative to Standard Anthropometric Measures. *Journal of Diabetes Research*, 2016; Article ID 6058916, 8 pages,. <https://doi.org/10.1155/2016/6058916>
133. Kesztyüs D, Lampl J, Kesztyüs T. The Weight Problem: Overview of the Most Common Concepts for Body Mass and Fat Distribution and Critical Consideration of Their Usefulness

- for Risk Assessment and Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11070. doi:10.3390/ijerph182111070
134. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5): 1197-1202.
135. Kocaman SA, Baysan O, Çetin M, et al. An increase in epicardial adipose tissue is strongly associated with carotid-intima media thickness and atherosclerotic plaque, but LDL only with the plaque. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(1):56-63. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6885.
136. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):951-968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
137. Korkmaz L, Cirakoglu OF, Ağaç MT, et al. Relation of epicardial adipose tissue with arterial compliance and stiffness in patients with hypertension. *Angiology*. 2014;65(8):691-5. doi:10.1177/0003319713502120
138. Küçük U, Küçük HO, Cüce F, Balta S. Relationship Between Neck Circumference and Epicardial Fat Thickness in a Healthy Male Population. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Sep;107(3):266-270. doi: 10.5935/abc.20160112.
139. Kylin E. Hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrome. Vol. 42. *Zentralblatt für innere Medizin.*; 1921. pp. 873–877.
140. Lai Y.H, Yun C.H, Su C.H, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract*. 2016;3(1):5-15. doi:10.1530/ERP-15-0031.
141. Laurikka A, Vuolteenaho K, Toikkanen V, Rinne T, Leppänen T, Tarkka M. Adipocytokine Resistin Correlates With Oxidative Stress and Myocardial Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46(4):729-36. DOI: 10.1093/ejcts/ezt634
142. Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):656-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.
143. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr*. 1996 Nov;64(5):685-93. doi: 10.1093/ajcn/64.5.685.

144. Li HX, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo SQ, et al. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC Public Health*. 2014 Apr 4;14:311. doi: 10.1186/1471-2458-14-311.
145. Li Y, Liu B, Li Y, Jing X, Deng S, Yan Y, She Q. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jan 10;18(1):3. doi: 10.1186/s12933-019-0807-3.
146. Liang J., Teng F., Li Y. et al. Neck circumference and insulin resistance in Chinese adults: The cardiometabolic risk in chinese (CRC) study. *Diabetes Care*. 2013; 36(9): e145–e146.
147. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(1):37-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.
148. Lim C., Ahn M.I., Jung J.I., Beck K.S. Simple quantification of paracardial and epicardial fat dimensions at low-dose chest CT: correlation with metabolic risk factors and usefulness in predicting metabolic syndrome. *Japanese Journal of Radiology* 2018, 36(9):528-536 doi:10.1007/s11604-018-0752-1
149. Lim S, Meigs J.B. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34 (9): 1820-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303035
150. Lin S, Teng J, Li J, Sun F, Yuan D, Chang J. Association of Chemerin and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) With Diabetic Nephropathy. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 3209-14. DOI: 10.12659/msm.896781.
151. Lindsey ML. Assigning Matrix Metalloproteinase Roles in Ischemic Cardiac Remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2018; (8):471-479. DOI: 10.1038/s41569-018-0022-z
152. Liu PJ, Ma F, Lou HP, et al. Visceral adiposity index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in Chinese adults aged 20-50. *Ann. Nutr. Metab*. 2016; 68: 235-43. doi:10.1159/000446121.
153. Lobato N.S., Neves K.B., Filgueira F.P., Fortes Z.B., Carvalho M.H.C., Webb R.C. et al. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway. *Life Sciences*. 2012; 91(13-14): 600-6. DOI:10.1016/j.lfs.2012.04.013
154. Lohmann C, Schafer N, von Lukowicz T, Sokrates Stein MA, Boren J, Rutti S, et al. Atherosclerotic mice exhibit systemic inflammation in periadventitial and visceral adipose tissue, liver, and pancreatic islets. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):360–7.
155. Luc G, Bard JM, Juhan Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1255–61.

156. Macek, P.; Biskup, M.; Terek-Derszniak, M.; Stachura, M.; Krol, H.; Gozdz, S.; Zak, M. Optimal body fat percentage cut-off values $\overset{[1]}{\underset{[SEP]}{\leq}}$ in predicting the obesity-related cardiovascular risk factors: A cross-sectional cohort study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets* $\overset{[1]}{\underset{[SEP]}{\leq}}$ Ther. 2020, 13, 1587–1597.
157. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
158. Madani, R., Karastergiou, K., Ogston, N.C., Miheisi, N., Bhome, R., Haloob, N., Tan, G.D., Karpe, F., Malone-Lee, J., Hashemi, M., et al. RANTES release by human adipose tissue in vivo and evidence for depot-specific differences. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296, E1262–E1268.
159. Manka D, Chatterjee TK, Stoll LL, Basford JE, Konanah ES, Srinivasan R, et al. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(8):1723–30.
160. Margaritis, M. et al. Predictive value of telomere length on outcome following acute myocardial infarction: evidence for contrasting effects of vascular versus blood oxidative stress. *Eur. Heart J.* 2017; 38, 3094–3104.
161. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med.* 2005;5:34–39. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.04.028.
162. Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras.* 2017;50(3):141-147. doi:10.1590/0100-3984.2016.0023
163. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J.D., Diehl J.T. et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003; 108: 2460–2466. doi:10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5
164. McClain J, Hsu F, Brown E, et al. Pericardial adipose tissue and coronary artery calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):1056-1063. doi:10.1002/oby.20090
165. Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, van Hinsbergh VWM JS, Eringa EC. Perivascular Adipose Tissue and role in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Current Diabetes Reports* 2011; 11(3):211- 7 DOI:10.1007/s. 11892- 001-0186-y.
166. Miao CY, Li ZY. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):643-58. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x.

167. Miller NE, Michel CC, Nanjee MN, Olszewski WL, Miller IP, Hazell M, Olivecrona G, Sutton P, Humphreys SM, Frayn KN. Secretion of adipokines by human adipose tissue in vivo: partitioning between capillary and lymphatic transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(4): E659-67. doi: 10.1152/ajpendo.00058.2011.
168. Miyazawa I, Ohkubo T, Kadowaki S, et al.; SESSA Research Group. Change in pericardial fat volume and cardiovascular risk factors in a general population of Japanese men. *Circ J* 2018; 82: 2542–2548.
169. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(9): 715-725. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1).
170. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
171. O'Neill T, Guaraldi G, Orlando G. Combined Use of Waist and Hip Circumference to Identify Abdominally Obese HIV-Infected Patients at Increased Health Risk. *PLoS One* 2013; 5(8): 625-38.
172. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci.* 2001; 47:141-50.
173. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(2):83-99. doi: 10.1038/s41569-018-0097-6. PMID: 30287946.
174. Okorodudu, D.; Jumean, M.F.; Montori, V.; Romero-Corral, A.; Somers, V.K.; Erwin, P.J.; Lopez-Jimenez, F. Diagnostic performance ^{[[1]]}_{SEP} of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes.* 2010, 34, 791–799.
175. Onal IK, Altun B, Onal ED, Kirkpantur A, Gul Oz S, Turgan C. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. *Eur J Intern Med.* 2009; 20:369–372.
176. Onat A., Hergenç G., Yüksel H. et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clinical Nutrition.* 2009; 28(1): 46–51.

177. Orr A.W., Hastings N.E., Blackman B.R., Wamhoff B.R. Complex regulation and function of the inflammatory smooth muscle cell phenotype in atherosclerosis. *J Vasc Res* 47:168–180 DOI: 10.1159 / 000250095
178. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(9): 2223-2234. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01141.x
179. Özer S., Şahin M., Kutlu M. Relationship Between Epicardial Fat Thickness and Cardioversion Success in Patients with Atrial Fibrillation / Atrial Fibrilasyon Hastalarında Epikardiyal Yağ Kalınlığı ile Kardiyoversiyon Başarısı Arasındaki İlişki. *Sak Med J.* 2019;9 (1):125-130. doi: 10.31832/smj.486781.
180. Pavlovska I, Kunzova S, Jakubik J, et al. Associations between high triglycerides and arterial stiffness in a population-based sample: Kardiovize Brno 2030 study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):170. doi:10.1186/s12944-020-01345-0.
181. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, et al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C- β pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30:1711–1717.
182. Podzolkov V, Safronova T, Nebieridze N, Jafarova Z. Vascular age and cardio-ankle vascular index in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Georgian Med News [Internet].* 2020(301):86-92.
183. Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, et al. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1458–64.
184. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, Meigs JB, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3701-10. doi: 10.1210/jc.2009-1779.
185. Qi XY, Qu SL, Xiong WH, Rom O, Chang L, Jiang ZS. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Oct 10;17(1):134. doi: 10.1186/s12933-018-0777-x.
186. Queiroz M, Sena CM. ¹ Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease *Ageing Research Reviews* Volume 59, May 2020, 101040 <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101040>
187. Qureshi N, Hossain T, Hassan M, et al. Neck circumference as a marker of overweight and obesity and cutoff values for Bangladeshi adults. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):803. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_196_17

188. Rabkin S.W. Epicardial fat: properties, function, and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007; 8 (3): 253-261. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00293.x
189. Rabkin S.W. The Relationship Between Epicardial Fat and Indices of Obesity and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2014;12 (1): 31-42. doi: 10.1089/met.2013.0107.
190. Rademakers, T., Douma, K., Hackeng, T.M., Post, M.J., Sluimer, J.C., et al. Plaque-associated vasa vasorum in aged apolipoprotein E-deficient mice exhibit proatherogenic functional features in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. 33, 249–256. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300087>.
191. Reaven GM Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec; 37(12):1595-607.
192. Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am* 2009; 93: 733-51.
193. Riserus U., Arnlov J., Brisman K. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. *Diabetes Care* 2004; 27: 204176.
194. Rittig K., Dolderer J.H., Balletshofer B., Machann J., Schick F., Meile T., et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia.* 2012;55(5):1514-25. DOI: 10.1007/s00125-012-2481-9
195. Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(5):605-613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.
196. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens.* 2006; 24(4):621-6.,
197. Saura D, Oliva MJ, Rodríguez D, et al. Reproducibility of echocardiographic measurements of epicardial fat thickness. *Int. J. Cardiol.* 2008; 141:311–313.
198. Schlett CL, Massaro JM, Lehman SJ, Bamberg F, O'Donnell CJ, Fox CS, Hoffmann U. Novel measurements of periaortic adipose tissue in comparison to anthropometric measures of obesity, and abdominal adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2009 Feb;33(2):226-32. doi: 10.1038/ijo.2008.267.
199. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension.* 2008; 51(6): 1651-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105668.

200. Schroeter MR, Eschholz N, Herzberg S, et al. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 980-7. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301393.
201. Seifalian AM, Filippatos TD, Joshi J, Mikhailidis DP. Obesity and arterial compliance alterations. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8: 155–68.
202. Selcuk A, Bulucu F, Kalafat F, Cakar M, Demirbas S, Karaman M, Ay SA, Saglam K, Balta S, Demirkol S, Arslan E. Skinfold thickness as a predictor of arterial stiffness: obesity and fatness linked to higher stiffness measurements in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2013; 35: 459–64.
203. Shields, K.J., Stolz, D., Watkins, S.C., Ahearn, J.M. Complement proteins C3 and C4 bind to collagen and elastin in the vascular wall: a potential role in vascular stiffness and atherosclerosis. *Clin. Transl. Sci.* 2011; 4, 146–152. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00304.x>.
204. Si Y, Cui Z, Liu J, Ding Z, Han C, Wang R, Liu T, Sun L. Pericardial adipose tissue is an independent risk factor of coronary artery disease and is associated with risk factors of coronary artery disease. *J Int Med Res.* 2020 Jun;48(6):300060520926737. doi: 10.1177/0300060520926737.
205. Snijder MB, Flyvbjerg A, Stehouwer CDA et al. Relationship of adiposity with arterial stiffness as mediated by adiponectin in older men and women: the Hoorn Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:387-395. doi: 10.1530/EJE-08-0817.
206. Sommer, I.; Teufer, B.; Szelag, M.; Nussbaumer-Streit, B.; Titscher, V.; Klerings, I.; Gartlehner, G. The performance of anthropometric tools to determine obesity: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020, 10, 11–12.
207. Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2004; 10(4):328-33.
208. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, Geloneze B. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun;78(6):874-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04487.x. Epub 2013 Mar 25. PMID: 22804918.
209. Stefan N. Metabolically Healthy and Unhealthy Normal Weight and Obesity. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(3):487-493. doi:10.3803/EnM.2020.301
210. Stewart, A., Marfell-Jones, M., Olds, T. & Ridder, D. H. International Society for Advancement of Kinanthropometry. International standards for anthropometric

- assessment. Lower Hutt, New Zealand: International Society for the Advancement of Kinanthropometry, 2011: 50–53.
211. Szasz T, Webb R. Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clin Sci*. 2012;122(1):1–12.
212. Tabas I, Garcia Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015;209(1):13–22.
213. Takaoka M, Nagata D, Kihara S, et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res*. 2009; 105: 906–11.
214. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D., Meredith I.T., Seneviratne S.K., Wong D.T. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:416–29. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
215. Tan C, Liu Y, Li W, Deng F, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Hu C, Chen L. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):199-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.040.
216. Tang CH, Tsai CC. CCL2 increases MMP-9 expression and cell motility in human chondrosarcoma cells via the Ras/Raf/MEK/ERK/NF- κ B signaling pathway. *Biochem Pharmacol*. 2012 Feb 1;83(3):335-44. doi: 10.1016/j.bcp.2011.11.013.
217. Tano JY, Schleifenbaum J, Gollasch M. Perivascular adipose tissue, potassium channels, and vascular dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1827–30.
218. Thanassoulis G, Massaro JM, Corsini E, Rogers I, Schlett CL, et al Periaortic adipose tissue and aortic dimensions in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e000885
219. Thanassoulis G., Massaro J.M., Hoffmann U., et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 559–566. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.956706.
220. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, et al. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur. Heart J*. 2007; 28:1162–1169.
221. Ueda Y, Shiga Y, Idemoto Y, Tashiro K, Motozato K, et al. Association Between the Presence or Severity of Coronary Artery Disease and Pericardial Fat, Paracardial Fat, Epicardial Fat, Visceral Fat, and Subcutaneous Fat as Assessed by Multi-Detector Row Computed Tomography. *Int Heart J*. 2018;59(4):695-704. doi: 10.1536/ihj.17-234.
222. Valencia-Sosa, E., Chávez-Palencia, C., Romero-Velarde, E., Larrosa-Haro, A., Vásquez-Garibay, E., & Ramos-García, C. (2019). Neck circumference as an indicator of elevated

- central adiposity in children. *Public Health Nutrition*, 22(10), 1755-1761. doi:10.1017/S1368980019000454
223. Verma S. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine – Endothelial Interaction. *Circulation*. 2003; 108 (6) 736 -740. DOI: 10. 1161/ 01. cir.0000084503.91330.49.
224. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*. 2021; 42(34): 3227–3337 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
225. Wang T.D., LeeW.J., ShihF.Y. et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *JClinEndocrinolMetab*.2009;94(2):662-9. doi: 10.1210/jc.2008-0834.
226. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
227. Wang X., Zhang N., Yu C., and Ji Z. Evaluation of neck circumference as a predictor of central obesity and insulin resistance in Chinese adults. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8(10): 19107–19113.
228. Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004; 24:1997–2008.
229. Werle M, Schmal U, Hanna K, Kreuzer J. MCP-1 induces activation of MAP-kinases ERK, JNK and p38 MAPK in human endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2002 Nov;56(2):284-92. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00600-4.
230. Wharton S, Lau DC.W., Vallis M, Sharma AM., Biertho L, et al Obesity in adults: a clinical practice guideline *CMAJ* 2020, 192(31): E875-E891; DOI: 10.1503/cmaj.191707
231. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk-a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45(10): 2141-2155. doi: 10.1038/s41366-021-00858-7.
232. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

233. Wimalasundera R, Fexby S, Regan L, Thom S, Hughes A. Effect of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β on endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric resistance arteries in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 138:1285–1294
234. World Health Organization (WHO). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008. Available online: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/ (accessed on 7 July 2021).
235. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.
236. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, et al. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2017; 13: 20–24.
237. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol.* 2018; 9: 557. doi:10.3389/fphys.2018.00557
238. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3425–42.
239. Yang CQ, Li W, Li SQ, Li J, Li YW, Kong SX, Liu RM, Wang SM, Lv WM. MCP-1 stimulates MMP-9 expression via ERK 1/2 and p38 MAPK signaling pathways in human aortic smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem.* 2014;34(2):266-76. doi: 10.1159/000362997.
240. Yang L, Samarasinghe YP, Kane P, Amiel SA, Aylwin SJ. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73(2):197-200. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03772.x.
241. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Feb;25(2):372. doi: 10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41.
242. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721.
243. Zaciragic A, Elezovic M, Babic N, Avdagic N, Dervisevic A, Huskic J. Neck Circumference as an Indicator of Central Obesity in Healthy Young Bosnian Adults: Cross-sectional Study. *Int J Prev Med.* 2018;9:42. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_484_17

244. Zernecke A, Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2010;86(2):192–201.
245. Zhao L., Huang G., Xia F. et al. Neck circumference as an independent indicator of visceral obesity in a Chinese population. *Lipids Health Dis* 2018; 17, 85. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0739-z>