

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Рязанова Татьяна Александровна

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И
ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ЖИРОВОЕ ДЕПО У ТУЧНЫХ БОЛЬНЫХ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор И.В. Логачева

Ижевск 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Висцеральное ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	14
1.2. Роль висцерального и подкожного жира.....	17
1.3. Метаболически здоровый и метаболически нездоровый фенотип.....	20
1.4. Атерогенная дислипидемия и висцеральное ожирение.....	22
1.5. Висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.....	23
1.6. Ремоделирование сердца.....	25
1.7. Сосудистое ремоделирование.....	30
1.8. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) у тучных больных.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика контингента обследованных больных	37
2.2. Характеристика специальных методов.....	42
2.2.1. Оценка клинического состояния больных.....	42
2.2.2. Антропометрические показатели	44
2.2.3. Толщина подкожного и висцерального жира.....	44
2.2.4. Центральная гемодинамика по результатам ЭХО-и доплер-ЭХО-кардиографии.....	46
2.2.5. Определение вазомоторной функции эндотелия и величины комплекса интима-медиа.....	50
2.2.6. Параметры углеводного профиля.....	51
2.2.7. Основные показатели липидного спектра.....	52
2.2.8. Клиническая и инструментальная диагностика НАЖБП.....	52
2.3. Статистическая обработка данных.....	55

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНОМАЛЬНОГО ФЕНОТИПА

3.1. Клиническая характеристика больных. Оценка основных метаболических показателей.....	59
3.2. Оценка толщины подкожного жира и висцеральных жировых депо (интраабдоминального – ТИЖ и эпикардального ТЭЖ).....	70
3.3. Ассоциация показателей висцерального ожирения (ТИЖ, ТЭЖ) и основных метаболических факторов риска.....	73

ГЛАВА 4. КАРДИОВАСКУЛЯРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

4.1. Результаты количественной оценки структуры и функции камер сердца.....	78
4.2. Диастолическая функция левого желудочка при метаболически нездоровом фенотипе.....	81
4.3. Корреляция показателей ремоделирования левого желудочка и основных метаболических факторов риска.....	85
4.4. Анализ показателей сосудистого ремоделирования. Предикторы нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации.....	91

ГЛАВА 5. МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫЙ ФЕНОТИП И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. ФАКТОРНЫЙ И МНОЖЕСТВЕННЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ И ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

5.1. Ультразвуковая характеристика жировой инфильтрации печени при сопутствующих метаболических нарушениях.....	97
5.2. Прогностическая модель вероятности развития НАЖБП по данным множественного регрессионного и дисперсионного анализа.....	104
5.3. Клинические примеры.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114

ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АО – абдоминальное ожирение

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВО – висцеральное ожирение

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГП_н – глюкоза плазмы натощак

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЖБС – индекс жира брюшной стенки

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИОТ – индекс относительной толщины стенки ЛЖ

КДР/КДО – конечный диастолический размер/объем

КМР – кардиометаболический риск

КСР/КСО – конечный систолический размер/объем

КИМ – комплекс интима-медиа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МЗФ – метаболически здоровый фенотип

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МН – метаболические нарушения

МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

МС_д – диастолический миокардиальный стресс

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОШ – отношение шансов

САД – систолическое артериальное давление

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТЗС – толщина задней стенки

ТИЖ – толщина интраабдоминального жира

ТР – трикуспидальная регургитация

ТЭЖ – толщина эпикардального жира

УЗИ – ультразвуковое исследование

МЗ условно – условно метаболически здоровые

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФК МК – фиброзное кольцо митрального клапана

ФР – факторы риска

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЩФ – щелочная фосфатаза

Эхо-КГ – эхокардиография

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ДТЕ – время замедления раннего диастолического наполнения

Е/è – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к средней скорости движения ФК МК в фазу раннего наполнения

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

IVRT – время изоволюмического расслабления

VAI – индекс висцерального ожирения

$V_{\text{лп}}$ – объем левого предсердия

V ТК – максимальная скорость трикуспидальной регургитации

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) называют эпидемией XXI века. В течение последних десятилетий они являются причиной смерти населения не только в России, но и во всем мире. В Европе от ССЗ ежегодно умирает более 4 млн человек. В нашей стране около 1 млн. смертей произошло по причине ССЗ, 84% из которых обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговым инсультом [10]. Среди факторов риска (ФР), определяющих прогрессирование и преждевременную смертность от ИБС, выделяются артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела и ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [51, 88, 91, 96]. Результаты эпидемиологических исследований (как отечественных, так и зарубежных) свидетельствуют о сочетании ИБС и АГ в 87 – 90 % случаев [9, 69, 93, 98].

По оценке ВОЗ за последние 40 лет число людей с ожирением возросло больше чем в 3 раза [18]. Ассоциация роста ССЗ и ожирения рассматривается в многочисленных исследованиях [99, 210, 221, 237, 342].

По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ за истекшие два десятилетия (1993 – 2013 гг.) отмечается двойное увеличение распространенности ожирения у мужчин (с 11,8 до 26,6 %) [66]. В национальных рекомендациях по ожирению (2017) предлагается, наряду со стратификацией пациентов по риску осложнений ожирения, кардио-метаболическому риску (КМР), оценивать метаболический фенотип. Для формирования метаболически нездорового фенотипа (МНЗФ) необходимо наличие висцерального ожирения и, как минимум, двух аномальных метаболических маркеров [52, 103]. Кроме того, в рекомендациях в качестве заболеваний, ассоциирующихся с ожирением, рассматриваются артериальная гипертензия (АГ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [40]. В то же время известно, что АГ и НАЖБП могут быть независимыми ФР развития атеросклероза, увеличивая риск ССЗ [5, 45, 67, 88].

Таким образом, проблема коморбидности ФР в кардиологии приобрела глобальный характер, увеличивая риск развития осложнений в 3 – 4 раза [70,

81]. Тем не менее, крупные эпидемиологические и клинические исследования, посвященные проблемам коморбидности, весьма малочисленны. Остается недостаточно изученной роль висцеральной жировой ткани в прогрессировании дисфункции сердца, сопровождающейся геометрической трансформацией миокарда. Отсутствие единой трактовки параметров, определяющих метаболический фенотип, актуализирует изучение ассоциативных связей между структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, метаболическими ФР и висцеральными жировыми депо. Также в литературных источниках остается дискуссионным вопрос о вовлеченности НАЖБП в прогрессировании ССЗ. Являясь ассоциированным состоянием при ожирении, не ясно, является ли НАЖБП маркером избыточных висцеральных депо или непосредственно участвует в патогенезе ССЗ, воздействуя на процессы атерогенеза, липидного и углеводного обмена. Таким образом, представляется актуальным изучение роли висцеральных жировых отложений в формировании кардиоваскулярного ремоделирования и их взаимодействие с основными ФР у больных, страдающих ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Цель исследования

Выявить структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у мужчин ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с избыточной массой тела/ожирением и определить наличие ассоциаций с параметрами висцерального ожирения и неалкогольной жировой болезнью печени.

Задачи исследования

1. Оценить клинико-метаболические особенности больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с равноценным коморбидным статусом и различной массой тела в зависимости от величины эктопического

висцерального жира и изучить взаимосвязь эпикардиального и интраабдоминального жира с параметрами углеводного и липидного спектра.

2. Изучить особенности ремоделирования левого желудочка у коморбидных кардиологических больных и определить "вклад" патологического увеличения эктопических жировых депо в изменение структурно-функционального статуса сердца. Выявить наличие ассоциаций между маркерами висцерального ожирения и патологической трансформацией сердца.

3. Определить вовлеченность неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза в процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы больных ИБС и АГ и установить влияние жирового гепатоза на основные показатели метаболической дисфункции.

4. Оценить вазомоторную функцию эндотелия и установить предикторы дисфункции эндотелия у больных ИБС и АГ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

5. Разработать математическую модель для оценки раннего развития неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза у больных кардиальной патологией.

Научная новизна

Установлено, что у больных ИБС и АГ с оптимальной массой тела интраабдоминальное жировое депо не имеет отличий от группы контроля, тогда как эпикардиальный жир определяется в избыточном количестве и ассоциируется с метаболическими факторами риска.

У больных ИБС и АГ висцеральная жировая ткань играет значительную роль в прогрессировании ремоделирования сердца и сосудов. Установлена прямая связь между маркерами висцерального ожирения и патологической трансформацией сердца. Эпикардиальный и интраабдоминальный жир служит предиктором дисфункции эндотелия.

Впервые у больных ИБС и АГ проведена сравнительная оценка и установлена ассоциация между главными параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования и признаками стеатоза печени. По результатам факторного анализа неалкогольная жировая болезнь печени явилась ведущим фактором, связывающим основные показатели метаболической дисфункции.

Предложен для практической деятельности у больных ИБС и АГ способ прогнозирования развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении (решение о выдаче патента RU 2018127134 А от 21.11.19), представляющий возможность определить ранний риск развития неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Расширено представление о влиянии висцеральных жировых отложений (толщина эпикардального, интраабдоминального жира) на параметры липидного и углеводного спектра, кардиоваскулярного ремоделирования, морфометрические показатели печени у больных с ИБС и АГ. В качестве предиктора эндотелий-зависимой вазодилатации у кардиологических больных выступила толщина эпикардального и интраабдоминального жира.

Жировая инфильтрация печени оказалась показателем высокого порядка ($r=0,972$; $p<0,0001$), влияющим на другие параметры метаболизма.

Разработана система прогноза для выявления пациентов с риском формирования неалкогольной жировой болезни печени, позволяющая в дальнейшем снизить частоту развития стеатоза.

Основные положения, выносимые на защиту

Избыточное отложение интраабдоминального жира, в отличие от эпикардального, отсутствует у больных ИБС и АГ с нормальной массой тела; эпикардальный жир определяется в избыточном количестве и ассоциируется с метаболическими факторами риска. При общем ожирении величина эктопического эпикардального и интраабдоминального жира наивысшая;

висцеральный жир прямо коррелирует с параметрами липидного и углеводного спектра.

Висцеральное ожирение, ассоциируясь с процессами кардиоваскулярного ремоделирования, ухудшает структурно-геометрические и функциональные показатели сердца.

У тучных больных ИБС и АГ патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и основные нарушения метаболизма взаимосвязаны с признаками жировой инфильтрации печени.

У больных ИБС и АГ при висцеральном ожирении на основании множественного регрессионного и дисперсионного анализа предлагается модель развития неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России» (Москва, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (Санкт-Петербург, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям» (Екатеринбург, 2019); V международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2017); 19, 21, 23 Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2013, 2015, 2017); VII Международном форуме кардиологов и терапевтов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» (Москва, 2018).

Публикации

Опубликовано 17 печатных работ, из них 5 в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Принято решение о выдаче патента RU 2018127134 А от 21.11.19 «Способ прогнозирования развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении».

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 37 рисунками. Указатель литературы включает 381 библиографический источник (104 отечественных и 277 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ожирение и избыточный вес определяются как аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести ущерб здоровью (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ [18]. В новых национальных клинических рекомендациях по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, ожирение определяется как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск (КМР), специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [103]. В 2016 году в мире 39% взрослых людей имели избыточный вес и 13% – ожирение [18, 105]. Данные российского эпидемиологического исследования ЭССЕ – РФ указывают на двойное увеличение распространенности ожирения у мужчин (с 11,8 до 26,6 %) за 1993 – 2013 гг. [66].

Международным стандартным показателем избыточного веса и ожирения является индекс массы тела (ИМТ), утвержденный в 1997 году ВОЗ и представляющий отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2). В тех случаях, когда ИМТ составляет 25 kg/m^2 и выше, говорят об избыточной массе тела, при значениях ИМТ 30 kg/m^2 и более – об ожирении. Высокие показатели частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности у тучных пациентов являются следствием совокупности нескольких факторов риска (ФР) – (висцерального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, гипергликемии) и нозологий (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета – СД 2 типа [9, 15, 17, 26, 65, 98, 99, 116, 127, 175, 182, 247, 291]. Повышенный ИМТ, как ФР сердечно-сосудистых заболеваний, подтвержден результатами многих мета-анализов

проспективных исследований [143, 260]. Так, во Фрамингемском исследовании при наблюдении в течение 12 лет за 5 127 мужчинами и женщинами было доказано, что ожирение является независимым ФР развития СС-осложнений [221]. Изучение взаимосвязи между ожирением (ИМТ) и смертностью проводилось в исследовании «The Nurses' Health Study» («Исследование здоровья медицинских сестер») в США. В исследование было включено 115 195 женщин без ССЗ. Среди наблюдавшихся в течение 8 лет женщин, повышение веса значительно увеличивало риск возникновения ИБС, а через 16 лет более высокая смертность от ИБС и других заболеваний оказалась у женщин со средним и высоким ИМТ [260]. Наименьшая смертность наблюдалась у женщин, имевших массу тела на 15% меньше, чем у женщин того же возраста [210, 261]. Дальнейшие исследования доказывали важность ожирения как предиктора возникновения ИБС [20, 132, 242, 271, 286, 297, 297]. Результаты исследования NHANES III показали, что распространенность АГ среди населения увеличивается с возрастанием ИМТ – от 15% при нормальном весе до 42% при ИМТ >30 кг/м² [144].

Однако в 2013 году был опубликован мета-анализ на основании 97 исследований с общей выборкой 2,88 млн. человек, по результатам которого был сделан вывод, что избыточный вес связан с более низкой летальностью от всех причин по отношению к нормальной весовой категории, а ожирение при ИМТ от 30 до 35 кг/м² не ассоциировано с более высокой смертностью. Лишь ожирение при ИМТ >35 кг/м² сопровождалось высоким риском смертности [182]. Данный «парадокс ожирения» также был описан для пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [115, 146, 152, 164, 240, 275, 286]. В мета-анализе (89 исследований, $n = 1300794$) у больных ИБС анализировалась краткосрочная (<6 месяцев) и долгосрочная (>6 месяцев) смертность. Избыточный вес и ИМТ до 35 кг/м² ассоциировался с низким риском смерти. При ожирении >35 кг/м² продемонстрирован низкий риск смертности в краткосрочной перспективе, но с более высоким риском после 5 лет наблюдения [380]. В исследовании Cooperative Cardiovascular Project с 17

летним наблюдением (124 981 пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда – ИМ), отдаленный прогноз выживаемости был лучше при избыточном весе и ожирении [146]. В мета-анализе 20 исследований из баз данных PubMed и Embase сделан вывод, свидетельствующий о том, что ожирение не связано с изменением прогноза летальности у пациентов после острого ИМ по сравнению с пациентами с избыточным весом [359].

«Парадокс ожирения» пытаются объяснить с точки зрения распределения жировых отложений [11, 151, 164, 174, 207, 241, 357]. Известно 2 типа ожирения: андроидное и гиноидное. При гиноидном (периферическое, глутеофemorальное) типе избыточная жировая ткань сконцентрирована на бедрах и ягодичной области. Андроидное (центральное, висцеро-абдоминальное, туловищное) ожирение характеризуется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища, на животе и увеличением висцерального жира. Еще в 1947 году J.Vague заметил, что андроидное ожирение чаще, чем гиноидное сочетается с сердечно-сосудистой патологией, подагрой, СД [351]. Следующая работа показала связь между окружностью талии (ОТ) и соотношением ОТ и окружностью бедер (ОТ/ОБ) (как косвенных маркеров абдоминального ожирения) и высоким кардиоваскулярным риском. Mexican Americans in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III и NHANES 1999 – 2010 определило, что ОТ связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [208]. Аналогичные результаты получены при прогнозе риска ССЗ у 920 больных с ожирением в течение 20 лет [282]. В исследовании National Heart Foundation в Австралии выявлена более значимая степень корреляции ОТ и ОТ/ОБ с риском ССЗ, чем ИМТ [195]. Использование ОТ, как предиктора ИБС у больных с АГ, продемонстрировано у мужчин Японии при шестилетнем наблюдении. Корреляционных связей ИМТ и ОТ/ОБ с развитием ИБС получено не было [237]. Из публикации клиники Мэйо, у пациентов старше 65 лет с ИБС, следует, что самый высокий риск сердечно-сосудистой смертности был выявлен у пациентов с признаками

абдоминального (висцерального) ожирения при нормальных значениях ИМТ, при этом показатели ОТ, ОТ/ОБ показали высокую прогностическую значимость [330]. Однако, ОТ, являясь косвенным маркером абдоминального (висцерального) ожирения, не может отображать содержание жира в других депо. Кроме того, ОТ представляет собой совокупность компонентов подкожного, висцерального жира и мышечного слоя передней брюшной стенки и поясничной области. Прямая визуализация висцерального жира позволяет более точно интерпретировать его количество [23, 51, 82, 95, 96].

Таким образом, результаты длительных крупных и порой неоднозначных проспективных исследований свидетельствуют о том, что помимо избыточной массы тела, в диагностике ожирения ключевую роль играют метаболические нарушения, которые формируют кардио-метаболический риск.

1.2. РОЛЬ ВИСЦЕРАЛЬНОГО И ПОДКОЖНОГО ЖИРА

Общее ожирение (тучность) характеризуется увеличением количества жира в жировых депо. Жировая ткань представлена подкожной жировой клетчаткой и висцеральной жировой тканью, которая состоит из интраабдоминального жира (включая предбрюшинный жир) и внеабдоминальных эктопических жировых депо (эпикардиальный жир, периваскулярная жировая ткань и др.) [23, 46, 95].

Интраабдоминальный жир и эпикардиальный жир – это «белая висцеральная жировая ткань», которая метаболически более активна, чем подкожный жир [85, 96, 341]. Адипоциты висцеральной жировой ткани при ожирении подвержены гипертрофии, в отличие от метаболически здоровой гиперплазии адипоцитов подкожно-жировой клетчатки. Данный механизм приводит к гипоксии адипоцитов висцерального жира, которая запускает процесс ремоделирования и дисфункции висцеральной жировой ткани. Дисфункциональные адипоциты висцерального жира обладают нейрогуморальной активностью и способны вырабатывать до 250 адипокинов,

обладающих провоспалительными, тромбогенными, атерогенными эффектами [206, 219, 266, 335, 344]. Метаболические нарушения при висцеральном ожирении (ВО) могут наблюдаться при любых значениях индекса массы тела [29].

Избыточное накопление интраабдоминального жира, независимо от массы тела, ведет к дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ, увеличивает риск ИБС, неалкогольной жировой болезни печени [192, 250]. Увеличение объема интраабдоминального жира и преобладание его над подкожным ассоциировалось с показателями кардиоваскулярного ремоделирования [16, 20, 68, 132, 233, 242]. Интраабдоминальный жир, визуализируемый при компьютерной томографии (КТ) и ультразвуковом исследовании (УЗИ), связывают с риском возникновения ССЗ и КМР. Так, увеличение объема абдоминального жира у 1 106 мужчин и женщин, взятых из когорты третьего поколения Framingham Heart Study, было прямо связано с АГ и гипертриглицеридемией [245]. Абдоминальный жир коррелировал с ССЗ у 3 086 участников исследования при анализе влияния жировых депо на заболеваемость и смертность от разных причин [143]. Данные исследования Reykjavik Study (11 лет наблюдения) показали увеличение риска смертности при преобладании висцерального жира над подкожно-жировой клетчаткой передней брюшной стенки [233].

Эпикардиальный жир многие авторы склонны рассматривать в качестве маркера ВО, который коррелирует с объемом интраабдоминальных жировых масс, выявленных при КТ, и может быть использован для прогноза кардиоваскулярного риска [23, 51, 95, 197]. Эпикардиальное жировое депо является эндокринным органом, продуцирующим воспалительные цитокины, приводящие к сосудистому воспалению, вазоспазму, повреждению интимы, нестабильности бляшек [133, 184, 211, 366]. Объем эпикардиального жирового депо связан с параметрами липидного обмена [321]. Обнаружена корреляция между уровнем глюкозы в плазме крови и толщиной эпикардиального жира [163]. Доказана связь между увеличением объема эпикардиального жира,

развитием инсулинорезистентности и НАЖБП [129]. При увеличении эпикардиального жирового депо наблюдалось прямо пропорциональное возрастание индекса массы миокарда (ИММ) и объема левого желудочка (ЛЖ) [152]. Эпикардиальный жир был связан с параметрами диастолической дисфункции ЛЖ [179]. При исследовании влияния избыточных эпикардиальных жировых отложений на сосудистую функцию было выявлено преобладание вазоконстрикторных реакций у пациентов с ИБС [113]. Взаимосвязь между ТЭЖ и состоянием коронарных бляшек доказана в исследовании, где бляшки были оценены с использованием оптической когерентной томографии. ТЭЖ коррелировала с маркерами нестабильности бляшек и являлась предиктором острого коронарного синдрома у пациентов с ИБС [349]. В нескольких проведенных исследованиях получены результаты, показывающие ассоциацию ТЭЖ с ОТ, но не было получено зависимости ТЭЖ от ИМТ [96, 280]. Эпикардиальная жировая ткань рассматривается как фактор прогрессирования атеросклероза и развития ИБС [265, 274, 317, 322, 365]. Так, следующий мета-анализ показал, что ТЭЖ связана с прогрессированием ИБС [362, 363]. У больных с ИБС (мета-анализ 13 исследований) ТЭЖ оказалась достоверно больше, чем у лиц без ИБС [117]. Популяционное когортное исследование Heinz Nixdorf Recall (8 лет наблюдения) позволило сделать вывод о наличии связи увеличения ТЭЖ и частоты сердечно-сосудистых осложнений [257].

Подкожное жировое депо (включает жировую и соединительную ткань) имеет больший объем для хранения, чем висцеральная жировая ткань. Существует гипотеза «о расширяемости подкожной жировой ткани», предложенная Danforth, которая предполагает, что подкожная жировая ткань может увеличиваться до определенного предела, после которого избыточный циркулирующий триацилглицерин осаждается в эктопических жировых депо [158]. Подкожный жир является относительно «защитным», поскольку адипоциты подкожного жира накапливают больше липидов, способствующих уменьшению эктопических липидов и снижению секреции

провоспалительных цитокинов [318, 341]. Проведенные недавно исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ВО имеется пониженное содержание липопротеиновой липазы жировой ткани и ограниченная емкость для накопления липидов в подкожных адипоцитах, что приводит к увеличению интраабдоминальных и внеабдоминальных жировых депо [327]. Подкожный жир имеет незначительный вклад в развитие КМР, а в некоторых случаях снижает его [197, 266]. Распределение жира в брюшной области связано с развитием заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также – с увеличением смертности от всех причин [338].

Таким образом, на увеличение КМР оказывает влияние разновидность и характер распределения жировой ткани, то есть, прежде всего – скопление висцерального жира в жировых депо (интраабдоминальном и эпикардальном). Подкожный жир не оказывает существенного воздействия на увеличение сердечно-сосудистых осложнений.

1.3. МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫЙ ФЕНОТИП

В национальных клинических рекомендациях по ожирению ИМТ не рассматривается как единственный критерий диагностики ожирения; было предложено формирование метаболических фенотипов ожирения [103]. Установлено, что КМР при ожирении обусловлен гетерогенностью распределения жировой ткани [30, 222, 302, 360]. В результате комбинирования афункционального подкожного жира и висцерального жира с активной нейрогуморальной активностью выделяются различные метаболические фенотипы. Висцеральная жировая ткань (абдоминальная, эпикардальная) и ее дисфункция (адипозопатия) предопределяют развитие **метаболически нездорового фенотипа (МНЗФ)**. Для МНЗФ характерно ВО и наличие, как минимум, двух аномальных метаболических маркеров (окружность талии – ОТ >94 см, ОТ/ОБ >0,9, уровень ТГ $\geq 1,70$ ммоль/л, глюкоза крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс НОМА-IR >2,52, ХС ЛВП <1,04

ммоль/л, повышение АД >130/85 мм. рт. ст.) [103, 256, 354]. Маркером дисфункции жировой ткани может считаться индекс висцерального ожирения (VAI, visceral adiposity index), косвенно отражающий распределение и функцию жировой ткани [56, 109]. Для определения VAI используются антропометрические и метаболические параметры (см. главу II). То есть при МНЗФ наблюдается преобладание висцеральных жировых отложений (интраабдоминальное, эпикардальное), ассоциированных с развитием дислипидемии, инсулинорезистентности, атеросклероза, повышением риска ССЗ [71, 78, 313]. Проспективное когортное исследование Nurses Health Study, проводимое в течении 30 лет (n = 90 257) подтвердило суждение о том, что риск развития ССЗ был значительно выше при МНЗФ. Наблюдения показывают, что у больных с МНЗФ при ИМТ <25 кг/м² риск кардиометаболических осложнений такой же, как и у пациентов с МНЗФ и ИМТ >25 – 30 кг/м² [171].

Накопление жира в ягодично-бедренной области, напротив, ассоциировано со снижением параметров метаболического профиля и частотой возникновения ССЗ, что характеризует **метаболически здоровый фенотип – МЗФ** [194, 235, 254]. Ожирение при МЗФ характеризуется преобладанием подкожных жировых отложений, одновременно наблюдаются нормальные показатели углеводного и липидного обмена, артериального давления. МЗФ пытаются объяснить особенностями распределения жировой ткани и кардиопротективными свойствами подкожно-жировой клетчатки. Актуальным является вопрос о сохранении МЗФ при ожирении. Так, при мета-анализе 22 проспективных исследований был доказан повышенный сердечно-сосудистый риск у лиц с МЗФ ожирения в долгосрочной перспективе [172]. В исследовании продемонстрировано, что МЗФ при ожирении является временным фенотипом у 30 % субъектов [193]. Аналогичные результаты получены и в других работах: МЗФ в большинстве случаев трансформировался в МНЗФ в течении 20 лет. Результаты исследования

свидетельствовали о том, что МЗФ в сочетании с ИМТ >30 кг/м² являлся ФР ССЗ [325].

1.4. АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ И ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

Висцеральное ожирение может выступать в роли фактора, который инициирует атерогенную дислипидемию [214, 229, 292, 333, 345, 381]. Висцеральный жир является источником свободных жирных кислот (СЖК), увеличивается их концентрация в крови. СЖК поступают в портальную вену и печень, где утилизируются с образованием триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), обладающих выраженными атерогенными свойствами [79, 232, 339]. При повышенном содержании атерогенных липопротеидов в плазме крови, они откладываются в виде холестерина (ХС) и его эфиров на стенках артерий, вызывая их деструкцию [205]. Липидный спектр при избыточном весе и ожирении характеризуется гиперхолестеринемией, повышенным уровнем ХС ЛНП, снижением концентрации липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышением уровня ТГ и СЖК, которые участвуют в развитии атеросклероза [47, 75, 79, 199, 200]. Доказана связь между уровнем ТГ, ХС ЛНП и наличием коронарного и периферического атеросклероза [100, 141]. В приведенном ниже исследовании установлено, что гипертрофия адипоцитов сальника (но не подкожно-жировой клетчатки) сопровождалась изменениями липидного спектра пациентов [336]. В следующем популяционном исследовании описана модель многомерной логистической регрессии и раскрыта связь формирования дислипидемии в зависимости от наличия абдоминального ожирения. Объем висцерального жира имел прямую корреляцию с уровнем ХС ЛНП, отрицательную – с ХС ЛВП, что обуславливало повышение СС-риска [167]. Дислипидемия при избыточном весе и ожирении коррелирует в большей степени с ОТ, чем с ИМТ, что предполагает зависимость метаболических нарушений от распределения жировых масс. Кроме того,

данные регрессионного анализа показали увеличение риска возникновения дислипидемии при наличии ВО [292]. ФР развития дислипидемии изучались у 13 869 участников исследования (Henan Province, China). Логистический регрессионный анализ показал, что независимыми ФР дислипидемии являлись избыточный вес, ожирение, увеличение ОТ [381]. Аналогичные результаты получены у больных с АГ: высокие показатели липидного статуса оказались у больных с повышенным ИМТ [375]. Подобные результаты подтверждаются многими исследованиями [239, 307, 319, 379]. Таким образом, доказано, что висцеральное ожирение является иницирующим фактором атерогенной дислипидемии.

1.5. ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ

Основными метаболическими нарушениями у больных с ожирением являются инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия [97, 149, 177, 287]. ИР – это снижение реакции инсулин-чувствительных тканей (скелетных мышц, жировой ткани, печени) на инсулин при его достаточной концентрации в крови [209]. ИР при ожирении, в первую очередь, регистрируется в печени и мышцах. Впоследствии, при накоплении большого количества липидов в адипоцитах, формируется ИР жировой ткани [57, 64, 209, 361]. При гипертрофии адипоцитов в висцеральных жировых депо наблюдается их гипоксия, воспалительные реакции, секреция провоспалительных цитокинов, которые способствуют увеличению резистентности к инсулину в жировой клетке. В результате клеточного воспаления СЖК элиминируются из адипоцитов в кровотока и поглощаются эктопическими жировыми депо (печень, скелетные мышцы), что приводит к развитию ИР в этих органах [130, 162, 168, 228, 251, 255]. В результате снижения биологического эффекта инсулина, увеличивается синтез глюкозы печенью [86, 145]. Для преодоления ИР и поддержания нормального гомеостаза глюкозы происходит компенсаторное увеличение синтеза и выделения инсулина β -клетками

поджелудочной железы, что характеризуется избытком инсулина в периферической крови – гиперинсулинемией [320]. За счет гиперинсулинемии концентрация глюкозы в крови сначала поддерживается на нормальном уровне. В дальнейшем развивается гипергликемия после пищевой нагрузки (нарушение толерантности к глюкозе) [57, 64, 74, 97].

ИР и гиперинсулинемия являются независимыми ФР ИБС [101, 111, 243]. Инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза [57]. Гиперинсулинемия увеличивает активность рецепторов ХС ЛНП, синтез эндогенного ХС и коллагена в клетках сосудистой стенки, приводя к развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса, что доказано в лабораторных исследованиях с введением инсулина на мышинных моделях [268, 320].

Результаты многочисленных исследований показали четкую взаимосвязь между ожирением и ИР [244, 325]. Абдоминальное ожирение (висцеральный жир) служит основой для развития ИР [367]. Доказано, что ИР значительно чаще развивается при висцеральном ожирении [105]. В исследовании NHANES выявлена корреляция между ОТ и НОМА-ИР [208]. В экспериментальных условиях (на лабораторных крысах) при хирургическом удалении висцерального жира, наблюдалось уменьшение резистентности к инсулину [121]. Вклад висцеральных жировых депо в развитие ИР показан у афроамериканцев: обнаружена прямая связь между объемом абдоминального жира и ИР у мужчин. Напротив, у женщин ИР коррелировала с объемом подкожного жира [111]. Половые различия в распределении жировой ткани и КМР описаны и в других исследованиях. Висцеральные жировые депо у худых мужчин имеют больший объем жира, которые тесно связаны с ИР [291]. При множественном регрессионном анализе предиктором ИР являлись висцеральные жировые массы, но не подкожный жир [250]. Снижение выраженности гиперинсулинемии способствует снижению риска развития

ССЗ [219]. В ряде исследований анализируется увеличение ИР в связи с развитием сердечной недостаточности (нарушение метаболизма в миокарде, его дисфункция и ремоделирование) [154]. Метаболические нарушения при ИР вызывают дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, апоптоз и фиброз миокарда [353]. Генерализованная ИР в условиях перегрузки объёмом и давлением ускоряет ремоделирование ЛЖ, приводя к увеличению индекса массы миокарда (ИММ) и концентрической гипертрофии [121, 152, 154, 310]. Происходит накопление жира в эпикардальном жировом депо [169]. При ИР толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии превышает данный параметр у лиц без ИР [48]. ИР вызывает воспаление и вазоконстрикцию гладких мышц сосудов [131]. Продукция эндотелина-1 (оказывающего вазоконстрикторное и проатерогенное действие), являющегося маркером эндотелиальной дисфункции, усиливается при ИР [306]. Напротив, уменьшение висцеральных жировых масс (абдоминальный и эпикардальный жир) ассоциируется с улучшением резистентности тканей к инсулину [252]. То есть, ИР является одним из основных механизмов развития атеросклероза.

Таким образом, висцеральное ожирение является базисом для развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, оказывающим атерогенное воздействие на сердце и сосуды и формирующим КМР.

1.6. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

При МНЗФ ожирение сопряжено с развитием структурно-функциональных изменений в сердце [20, 23, 26, 51, 132, 242]. Ожирение способствует формированию метаболических, гемодинамических расстройств, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию. Атерогенное повреждение миокарда проявляется в интрамиокардиальном накоплении липидов, приводящих к гибели кардиомиоцитов [213]. Другими словами, при ожирении наблюдается прямое липотоксическое повреждение миокарда [223, 334]. У тучных больных избыточный вес и ожирение приводит к увеличению массы миокарда ЛЖ и размера его полости [106, 107, 108, 293].

В работах последних лет указывается на то, что ожирение является независимым ФР **гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)**. Данные многоэтнического когортного исследования MESA свидетельствуют о том, что ИМТ и ОТ тесно коррелируют с массой миокарда ЛЖ и конечным диастолическим объемом (КДО), причем у мужчин данные связи оказались наиболее тесными [273, 284]. Далее, ИМТ явился независимым предиктором увеличения ИММ ЛЖ: при уменьшении ИМТ на 1 ед. происходило снижение ИММ на 1 ед. [234]. В исследовании ECHO-SOL доказано, что увеличение ОТ и ИМТ на 5 единиц сопровождалось ГЛЖ и увеличением вероятности развития концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ [304]. Повышение объема циркулирующей крови (ОЦК) и сердечного выброса (СВ) при ожирении приводило к дилатации ЛЖ. При расширении полости ЛЖ наблюдалось увеличение напряжения его стенок, в результате чего развивалась эксцентрическая ГЛЖ, которая провоцировала развитие диастолической дисфункции (ДД) и являлась предиктором нарушения систолической функции [190, 279]. Полученные данные анализа 22 исследований показали, что распространенность ГЛЖ у пациентов с ожирением составила 56%; мета-регрессионный анализ (14 исследований) показал прямую корреляцию между ИМТ и массой ЛЖ [165, 189]. Подчеркнуто, что с увеличением степени ожирения формируются аномальные типы геометрии ЛЖ с преобладанием эксцентрической ГЛЖ. Среди больных с ожирением и ГЛЖ, эксцентрическая гипертрофия встречалась чаще (66%), чем концентрическая (34%) [157]. В ряде работ рассмотрена взаимосвязь между ТЭЖ и параметрами геометрической трансформации ЛЖ. Являясь гормонально активной тканью и вызывая липотоксические эффекты, висцеральный жир (эпикардальный) воздействовал на миокард и коронарные артерии [23, 119]. В исследовании Dallas Heart Study при изучении влияния ВО на ремоделирование сердца, были сделаны выводы о связи абдоминального жира, концентрической ГЛЖ и повышении диастолического объема ЛЖ [190]. Исследование CARDIA продемонстрировало связь степени ожирения с

развитием концентрической ГЛЖ [311]. Обнаружена корреляция ТЭЖ с толщиной стенок и объемом ЛЖ [187, 211, 290, 366]. При гистологическом исследовании образцов эпикардального жира 39 пациентов (полученных интраоперационно при АКШ) и дальнейшем тестировании материала в модели атриомы крысы установлено, что эпикардальный жир ускоряет формирование фиброза миокарда и является морфологическим субстратом ремоделирования ЛЖ [355].

Важным звеном в механизме ремоделирования миокарда ЛЖ является миокардиальный стресс (МС), который выступает в роли предиктора ГЛЖ [21]. Данный показатель характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. При дилатации ЛЖ значение МС увеличивается [37].

Ожирение у больных с ИБС и АГ связано с нарушением **диастолической функции ЛЖ** [264, 276, 324]. Диастолическая дисфункция (ДД) при ожирении обусловлена структурно-геометрической трансформацией ЛЖ вследствие перегрузки объемом и увеличением пред- и постнагрузки [305]. ДД ЛЖ характеризуется нарушениями растяжимости, жесткости, релаксации миокарда ЛЖ. Морфологическим субстратом ДД ЛЖ является интерстициальный фиброз, гипертрофия миоцитов, увеличение количества коллагена в миокарде, участки ишемии или воспаления, которые образуются пропорционально степени ожирения [316]. Стандартная эхокардиография позволяет диагностировать этапы ДД через параметры, характеризующие структурные изменения миокарда ЛЖ (скорость расслабления, растяжимость, эластичность, жесткость, гипертрофия, наличие участков фиброза, ишемии, воспаления) [63, 77]. Показатели трансмитрального кровотока позволяют анализировать характер диастолического наполнения. Снижение пика E при нарушении релаксации миокарда обусловлено снижением давления в ЛЖ в диастолу, в результате чего объем наполнения и скорость сокращения ЛП увеличивается (пик A). Временные показатели DTE и IVRT отражают

соответственно раннее диастолическое наполнение и изоволюмическое расслабление миокарда ЛЖ [14, 31, 37, 50, 63, 68]. Для диагностики ДД рекомендовано использовать показатели тканевого доплера – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в латеральной и септальной позиции, используемые для оценки продольного движения миокарда ЛЖ. Применение импульсно-волнового тканевого доплера позволяет анализировать скорость движения миокарда, что более точно определяет степень нарушения диастолической функции и дифференцирует истинную ДД от физиологических и возрастных изменений [43, 201].

При избыточном весе и ожирении распространенность ДД миокарда ЛЖ соответственно в 2 и в 3 раза выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ [186]. Доказано прямое влияние увеличенного объема эпикардального жира на функциональную трансформацию миокарда, ведущую к развитию ДД ЛЖ в результате секреции медиаторов, влияющих на миокардиальную ткань [179].

Установлено, что повышенный ИМТ и ВО связаны с показателями ДД ЛЖ. Окружность талии, как косвенный показатель ВО, имела прямую корреляцию с отношением максимальных скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) [368]. Данные тканевого доплеровского исследования, которые были получены при исследовании пациентов с АГ, продемонстрировали, что при ожирении показатели скоростей движения ФК МК (ϵ) на септальной и латеральной части в фазу раннего наполнения, а также объем ЛП (V_{LP}) связаны с ИМТ [269]. Взаимосвязь между ВО, подкожным жиром (визуализация жира по КТ) и параметрами диастолической функции оценивалась в исследовании Baltimore Longitudinal Study of Aging. Корреляции между ВО, подкожным жиром с нарушением релаксации ЛЖ были получены только с объемом абдоминального жира [148]. Исследование влияния ВО на структуру и функцию ЛЖ в общей популяции (Korean Genome and Epidemiology Study) показало, что с увеличением ВО связано увеличение ИММ ЛЖ и ухудшение параметров диастолической функции [289]. Связь абдоминального ожирения с ДД была доказана и в других исследованиях

[343]. Исследование ARIRANG продемонстрировало связь ИМТ и ОТ с параметрами диастолической функции у мужчин, причем корреляция с ОТ была более тесной [266].

У тучных больных чаще всего наблюдается нарушение процессов расслабления миокарда ЛЖ [107, 328]. Доказательством этого явились бессимптомные пациенты с ожирением, которые продемонстрировали нарушение диастолической функции ЛЖ (снижение трансмитрального соотношения – $E/A \leq 0,8$, увеличение длительности изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT, времени замедления раннего диастолического наполнения – DTE) [120]. Далее было показано, что у пациентов с ожирением наблюдается снижение скорости E-волны (поток раннего диастолического наполнения ЛЖ) и увеличение скорости A-волны (трансмитрального потока позднего систолического наполнения ЛЖ), что свидетельствовало о снижении эластичности и релаксации стенок ЛЖ [156].

У тучных больных с ИБС и АГ в результате функциональных и геометрических изменений ЛЖ, увеличения массы тела, наличия системной гипертензии, перегрузки объемом и давлением наблюдается увеличение полости **левого предсердия** [96, 267, 270]. Трансформация размера и формы ЛП играет важную роль в патогенезе предсердных аритмий и является предиктором смертности при ССЗ [358].

Неоднозначно в работах исследователей трактуются изменения **систолической функции ЛЖ** при избыточной массе тела и ожирении. Так, в ранних сообщениях было выявлено увеличение камер сердца и снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка, что было квалифицировано как «кардиомиопатия ожирения». Позднее, в нескольких исследованиях, было показано, что у пациентов с ожирением определяется нормальная ФВ ЛЖ, или гипердинамическая реакция сердца с увеличением ФВ более 80% [106, 296]. Впоследствии эти результаты были объяснены тем, что у тучных больных на ранних этапах ремоделирования ЛЖ происходит рефлекторное увеличение экскурсии эндокарда, окруженного гипертрофированным слоем миокарда

[126]. В дальнейшем, очевидно, может происходить снижение систолической функции сердца [225]. В одной из последних работ показано, что на снижение систолической функции ЛЖ при ожирении влияет избыточный эпикардиальный жир [181].

Таким образом, избыток жировой ткани с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ. Чем больше степень ожирения, тем значительнее дополнительная гемодинамическая нагрузка на миокард и тем выше разрыв между физиологическими возможностями миокарда и потребностями увеличивающейся сосудистой сети, питающей жировую ткань, в связи с чем становится правомочным термин «кардиомиопатия ожирения», характеризующаяся увеличением размеров сердца, диастолической и систолической дисфункцией.

1.7. СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

При метаболических нарушениях, сопровождающих избыточный вес и ожирение, прогрессирует **эндотелиальная дисфункция**, проявляющаяся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и вазоконстрикторными реакциями [8, 12, 137, 155, 176, 191, 198, 281, 306, 347]. Именно висцеральная жировая ткань ассоциирована с сосудистой дисфункцией при ожирении [16, 138, 160, 332, 356]. На развитие эндотелиальной дисфункции при ВО влияют воспаление в избыточной висцеральной жировой ткани, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уменьшающих доступность NO и приводящих к увеличению выработки эндотелина [112, 153, 176]. Избыточная циркуляция липидов при ожирении (ТГ, ХС ЛНП, незатерифицированные жирные кислоты) приводит к липотоксичности, вызывающей повреждение сосудистой стенки и нарушение ее функции [308].

Связь ВО с наличием дисфункции эндотелия показана в исследовании с оценкой толщины брыжеечного жира и дилатации плечевой артерии. В результате множественного линейного регрессионного анализа выявлено, что

объем брыжеечного висцерального жира является независимым прогностическим фактором для ЭЗВД [336]. Значение висцеральных жировых депо в развитии эндотелиальной дисфункции было доказано в исследовании на мышинной модели ожирения, индуцированного диетой с высоким содержанием жиров. Производство оксида азота у мышей с абдоминальным ожирением было достоверно снижено по сравнению с контрольной группой без ВО [364]. Влияние диеты с повышенным содержанием жиров изучалось на лабораторных самцах крыс в течении 24 недель. Через 6 недель наблюдения регистрировалось снижение продукции NO, а через 12 недель увеличилось перекисное окисление липидов [283]. В эксперименте в лабораторном исследовании с применением эндотелиальных клеток пупочной вены человека при ожирении наблюдалось повышенное содержание СЖК, которое провоцировало воспаление и дисфункцию эндотелия [376]. Негативное влияние СЖК усиливало продукцию активных форм кислорода, модуляцию воспаления, что подтверждалось в других исследованиях [122, 248]. Доказано влияние гиперинсулинемии и ИР на развитие эндотелиальной дисфункции [113]. При проведении мета-анализа, на основании данных трех когорт (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health, the Framingham Heart Study, and the Gutenberg Heart Study), был сделан вывод, что при МНЗФ имеется более выраженная сосудистая дисфункция, чем при МЗФ [137].

Толщина **комплекса интима-медиа (КИМ)** общей сонной артерии связана с развитием атеросклероза и является маркером ССЗ [36, 346]. При ультразвуковой оценке КИМ (ультразвуковой метод), ремоделирование сосудов определяется как нарушение дифференциации слоев, утолщение медиального слоя, уменьшение сосудистого просвета. При морфологическом изучении выявляются гипертрофия, гиперплазия, апоптоз гладкомышечных клеток среднего слоя, деформация внеклеточного матрикса, дефекты эндотелиального слоя, признаки атеросклеротического процесса. Большую роль в формировании ремоделирования сосудов играют следующие факторы: гемодинамические нарушения (увеличение скорости кровотока и

внутрисосудистого давления при АГ и ожирении, приводящие к гипертрофии сосудистой стенки), нейрогуморальные факторы (ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатическая нервная система), эндотелиальная дисфункция, приводящие к вазоконстрикции и повышению сосудистого тонуса [12, 13, 16, 19, 36, 42, 277].

У больных с утолщением КИМ риск возникновения бляшек за четырехлетний период увеличивается в несколько раз [131]. Доказана тесная связь между утолщением КИМ с ФР ССЗ (возраст, ожирение, дислипидемия, ИР, АГ) [374]. В кросс-секционном исследовании была выявлена прямая корреляция между повышенным ИМТ и толщиной КИМ. В группах со значением ИМТ >30 кг/м² толщина КИМ регистрировалась достоверно на более высоких уровнях [323]. Показано, что увеличение объема висцерального жира является независимым ФР увеличения толщины КИМ [230, 373]. В работе Young Finns Study показатель толщины КИМ был тесно связан с объемом висцерального жира, но не с величиной подкожной жировой ткани [204]. При ожирении, но без метаболических нарушений, также обнаружена корреляция между толщиной КИМ с ИМТ и ОТ. Предикторами увеличения толщины КИМ у пациентов с метаболически здоровым ожирением при проведении регрессионного анализа явился мужской пол, возраст и ОТ. То есть, сам факт ожирения, приводил к структурно-геометрической трансформации общей сонной артерии [202]. Наличие МНЗФ ассоциировалось с более высокими значениями толщины КИМ и наличием каротидных бляшек [226].

Таким образом, получены доказательства прямого влияния ожирения и избыточных висцеральных масс на прогрессирование дисфункции эндотелия, утолщение КИМ общей сонной артерии, формирование атеросклеротического повреждения сосудов эластического типа.

1.8. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП) У ТУЧНЫХ БОЛЬНЫХ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью (ИР), характеризующееся жировой инфильтрацией более 5% гепатоцитов, при отсутствии злоупотребления алкоголем в гепатотоксичных дозах (более 40 г этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин) [40, 41]. Выделяют три клинико-морфологические формы НАЖБП: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП). Согласно российскому исследованию DIREG 2, НАЖБП была диагностирована у 37,3 % больных: НАС – у 75,6 %, НАСГ – у 24,4 % больных, при этом 80,5 % пациентов имели ИМТ >27 кг/м², абдоминальное ожирение (АО) – 67,2 % [39]. По сравнению с ранее проведенным эпидемиологическим исследованием НАЖБП (DIREG 1), распространенность НАЖБП выросла на 10,3 % [24, 53]. В мире распространенность НАЖБП среди взрослого населения составляет около 25 % [114]. В США число взрослых пациентов с НАЖБП увеличилась с 18% в 1988 – 1991 годах до 30 % в 2012 году, среди которых 80 – 90 % составляли больные с избыточным весом и ожирением [136, 267, 314]. Рост распространенности НАЖБП наблюдается и на Ближнем Востоке, в Южной Америке (до 31 – 32 %) [178, 253, 312, 315, 370].

По сводным данным мета-анализа (на основании 21 когортного исследования) установлено, что ожирение приводит к увеличению риска НАЖБП в 3,5 раза [249]. Висцеральное ожирение в 95 – 100 % случаев связано с развитием НАЖБП [40, 300]. При НАЖБП риск ССЗ увеличивается без наличия других ФР [139, 303, 337]. ССЗ являются наиболее частой причиной смерти у пациентов с НАЖБП [118, 173, 180, 352].

Ведущая роль в формировании НАЖБП при ожирении принадлежит инсулинорезистентности (ИР), которая сопровождается развитием гипергликемии, гиперинсулинемии и приводит к активации липолиза с образованием большого количества СЖК и формированием стеатоза печени.

В последующем, в результате оксидативного стресса, сопровождающегося избыточным количеством СЖК, истощения запаса АТФ, усиления микросомального окисления липидов с образованием активных форм кислорода и дальнейшей пероксидацией липидов, развивается НАСГ с некровоспалительными изменениями в гепатоцитах [5, 22, 32, 35, 38, 53, 62, 147, 216, 263, 294, 298, 299, 301, 348, 369]. Инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, увеличивает активность рецепторов ХС ЛНП, синтез эндогенного ХС и коллагена в клетках сосудистой стенки, приводя к развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [149, 194, 295, 350]. Атерогенная дислипидемия при НАЖБП проявляется повышением уровня ТГ, ХС ЛНП, уменьшением содержания ХС ЛВП.

Клинические наблюдения продемонстрировали, что НАЖБП может быть независимым ФР развития атеросклероза вследствие локальной избыточной экспрессии медиаторов воспаления с повреждением эндотелия [27, 35, 94, 220]. Установлена взаимосвязь между атеросклеротическим поражением сосудов и выраженностью НАЖБП, развитием эндотелиальной дисфункции и степенью гистологических изменений в печени [110, 185, 377, 378]. Маркеры атеросклероза (ВКИМ, эндотелиальная дисфункция) тесно коррелируют с развитием НАЖБП [180, 236]. Оказалось, что атеросклеротические бляшки выявляются у 57,8% больных с НАЖБП против 37,5% больных без НАЖБП ($p < 0,001$) [134].

НАЖБП сопровождается структурно-геометрическими и функциональными нарушениями сердца (ГЛЖ, ДД, дилатация камер сердца) [129, 203, 227, 288, 297]. Тяжесть структурно-функциональных нарушений сердца сопоставима с выраженностью поражения печени [215, 246, 297]. У больных с НАЖБП наблюдалось увеличение ТЭЖ. В единичных исследованиях обнаружена связь между ТЭЖ и степенью тяжести выраженности НАС, продемонстрирована корреляция стеатоза печени и гепатомегалии с толщиной интраабдоминального жира (ТИЖ) [326]. Таким

образом, НАЖБП при висцеральном ожирении является не только маркером, но и предиктором развития ССЗ.

В работах последних лет получены данные о применении статинов при НАЖБП [340]. В результате проведенных рандомизированных клинических испытаний доказано, что длительное использование статинов приводит к уменьшению риска СС-осложнений, снижению риска смертности от всех причин [1, 7, 33, 160]. В других работах установлено, что колебания печеночных ферментов могут быть проявлением естественного прогрессирования заболевания печени, а не статин-обусловленным эффектом [128]. Недавно проведенные клинические исследования внесли дополнительный вклад в поддержку безопасности применения статинов у пациентов с НАЖБП [124, 161]. Установлено, что у больных с НАЖБП, принимавших статины, отмечалось достоверно более выраженное снижение стеатоза печени, подтвержденное гистологически, в сравнении с больными НАЖБП, которые не получали статины [140]. В результате анализа рандомизированных исследований гистологически доказана безопасность применения статинов при НАЖБП [124, 125]. По-видимому, статины увеличивают биодоступность оксида азота эндотелием микрососудистого русла печени, защищая его от ишемии и оксидативного стресса [159, 224, 309]. Следовательно, назначение пациентам статинов при НАЖБП является безопасным и необходимым. Согласно мнению экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации, терапия статинами может быть рекомендована больным при НАЖБП [40].

РЕЗЮМЕ

Итак, проблема избыточного веса и ожирения при кардиальной патологии активно изучается в современном мире. ВО рассматривается как ФР СС-заболеваний. Выделены эктопические жировые депо (прежде всего эпикардальная и интраабдоминальная жировая ткань), являющиеся метаболически активными образованиями. Обозначены группы людей с

разными метаболическими фенотипами, ассоциированными с оценкой уровня КМР, сопровождающего ожирение. Появились все основания считать НАЖБП заболеванием, ассоциированным с ожирением, которое усугубляет течение жирового гепатоза.

Однако, несмотря на большое число исследований, обнаруживаются пробелы, касающиеся взаимосвязи главенствующих ФР у больных ИБС в сочетании с АГ на фоне ВО. Практически неизученным остается вопрос о возможной ассоциации у тучных больных между наличием НАЖБП и маркерами висцеральных жировых депо, а также – параметрами СС-ремоделирования при кардиальной патологии. Сказанное выше, позволило сформулировать цель и задачи настоящей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика контингента обследованных больных

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Обследование и лечение проводили на основе информированного добровольного согласия больного. В условиях стационара Республиканского клинико-диагностического центра УР обследовано 138 пациентов мужского пола. При отборе пациентов учитывались критерии включения и исключения.

Исследование было открытым проспективным сравнительным рандомизированным. Критерии включения: пациенты мужского пола с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения I – III ФК (Canadian Cardiovascular Society – ESC, 2013) и артериальной гипертензией (АГ) III стадии, 1 – 3 степени (Европейские рекомендации 2013, 2018) с метаболическими нарушениями – метаболически нездоровый фенотип (МНЗФ). АГ была верифицирована при наличии офисного АД $\geq 140/90$ мм. рт. ст. Измерение артериального давления (АД) выполнялось по методу Короткова. Критериями МНЗФ служили: нормальный или повышенный ИМТ (< 25 кг/м² или > 25 кг/м²), наличие не менее 2 аномальных метаболических маркеров: ОТ/ОБ $> 0,9$; ТГ $> 1,7$ ммоль/л; ХС-ЛВП $< 1,04$ ммоль/л; глюкоза плазмы натощак (ГПн) $> 5,6$ ммоль/л; индекс НОМА-IR $> 2,52$; АД $\geq 130/85$ мм. рт. ст.; индекс VAI $> 1,93$ (Национальные клинические рекомендации "Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний", 2017).

Критериями исключения из исследования являлся: острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда), симптоматическая АГ, ХСН IV ФК, сахарный диабет, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек, проведенные ранее инвазивные хирургические вмешательства сроком менее 6 месяцев, употребление алкоголя в токсической дозе (более 40 г/сут этанола – учитывались данные анамнеза, опросник AUDIT-C), гепатиты, фиброзы и

циррозы печени любой этиологии, обострение любого хронического заболевания, а также больные, не подписавшие информированного согласия на участие в исследовании. Анализ мощности исследования составил 90 %, что свидетельствовало о соответствии объема выборки для достижения надежных статистических результатов.

На первом этапе в стационарных условиях у 200 больных проведен анализ медицинской документации и первичное медицинское обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, включая антропометрический скрининг, рутинные анализы крови и мочи с определением уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мочевой кислоты, определение показателей липидного, углеводного спектра, инструментальные методы исследования (УЗИ почек, надпочечников, холтеровское мониторирование ЭКГ), рис. 1.

На втором этапе (исходя из критериев включения и исключения) выделена группа наблюдения, состоящая из 112 пациентов мужского пола (средний возраст $61,2 \pm 1,7$) с коморбидной кардиальной патологией (ИБС, АГ), которые в зависимости от ИМТ были распределены на три группы: первая – 29 человек с ИМТ до 25 кг/м^2 , вторая – 43 человека с ИМТ от 25 кг/м^2 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ (избыточный вес), третья – 40 человек с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ (ожирение I – II степени), табл. 2.1. Пациенты обследованы в первые дни поступления, когда уровень АД и липидный профиль были выше целевого. Далее, пациентам проводилось измерение толщины подкожного и висцерального жира (интраабдоминальный, эпикардиальный), ЭхоКГ, изучение вазомоторной функции эндотелия (за исключением больных со стабильной стенокардией напряжения ФК III и ХСН ФК III, которым назначались длительно действующие нитраты и мочегонные препараты), оценка ВКИМ. Для выявления НАЖБП было проведено УЗИ гепатобилиарной системы с оценкой морфометрических и качественных показателей печени. Были проанализированы показатели аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы.

Стадия ХСН оценивалась по классификации Стражеско – Василенко. Для оценки ФК ХСН использовалась Шкала оценки клинического состояния больного ХСН – ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева) и определение диастолической дисфункции ЛЖ (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2018). В настоящем исследовании оказались больные с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ – СНсФВ (>50%), которая диагностировалась на основании объективных признаков дисфункции сердца в покое (ЭхоКГ). При эхокардиографическом исследовании оценивались показатели структурных параметров ЛЖ, состояние клапанов, систолическая (модифицированный метод Симпсона) и диастолическая функция сердца ЛЖ (рекомендации EACVI и ASE по оценке диастолической функции, 2016). Натрийуретические гормоны не оценивались, поскольку их определение рассматривается как альтернативный диагностический подход для установления этиологии одышки и определения прогноза (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2018). Кроме этого известно, что содержание натрийуретических гормонов может быть снижено у лиц с ожирением (P. Daniele et al., 2015).

Согласно Российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике (РКО, 2018) пациенты основной группы относились к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска и по шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging) имели 4 стадию кардиометаболического риска [2, 10, 103]. Пациенты 1 – 3 групп получали стандартную однотипную терапию хронической ИБС согласно рекомендациям по лечению стабильной ИБС (ESC, 2013) и ХСН (РКО, 2018). В качестве препаратов 1 линии использовались β -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол) и нитраты короткого действия; у трех больных, при непереносимости БАБ, использовался блокатор медленных кальциевых каналов (верапамил). Больные стабильной стенокардией напряжения ФК III и ХСН ФК III (из 1 – 3 групп, суммарно составившие 12 человек) принимали нитраты длительного действия и диуретики, вследствие чего, в дальнейшем, для определения

эндотелий-зависимой вазодилатации указанные больные включены не были. В качестве препаратов второй линии иногда применялся триметазидин. Для лечения АГ и ХСН использовались ингибиторы АПФ (лизиноприл, рамиприл) и бета-адреноблокаторы. Пациенты 1 – 3 групп получали статины (розувастатин/ аторвастатин). У больных после ЧКВ в течение одного года применялась двойная антиагрегантная терапия (тикагрелол/клопидогрел+ ацетилсалициловая кислота), затем аспирин или клопидогрел [44, 272].

Группу контроля – 4 группу (n=26) составляли пациенты с АГ I стадии, 1 – 2 степени без метаболических нарушений (МН) – условно метаболически здоровые – МЗ (ИМТ <25 кг/м², ОТ/ОБ ≤0,9; ТГ <1,7 ммоль/л; ХС-ЛВП >1,04 ммоль/л; ГПн <5,6 ммоль/л; индекс НОМА-IR <2,52; индекс VAI<1,93) с умеренным – 2 степень риска (n=22) и высоким (n=4) сердечно-сосудистым риском (курение, возраст). Среди пациентов контрольной группы преобладали жалобы, свидетельствующие о наличии гипертензии; симптомов и признаков ХСН не регистрировалось. В качестве лечения использовалась, как правило, монотерапия ингибитором АПФ – лизиноприл, рамиприл (23 человека) или ее сочетание с тиазидным диуретиком. Пациентам группы контроля с умеренным сердечно-сосудистым риском липидснижающая терапия не назначалась, поскольку согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению нарушений липидного обмена (2017), липидснижающую терапию можно назначать или по усмотрению врача, или при уровне ХС ЛНП выше целевого, чего у данной категории больных не наблюдалось. Но пациентам с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском (n=4) назначался розувастатин.

Дизайн исследования

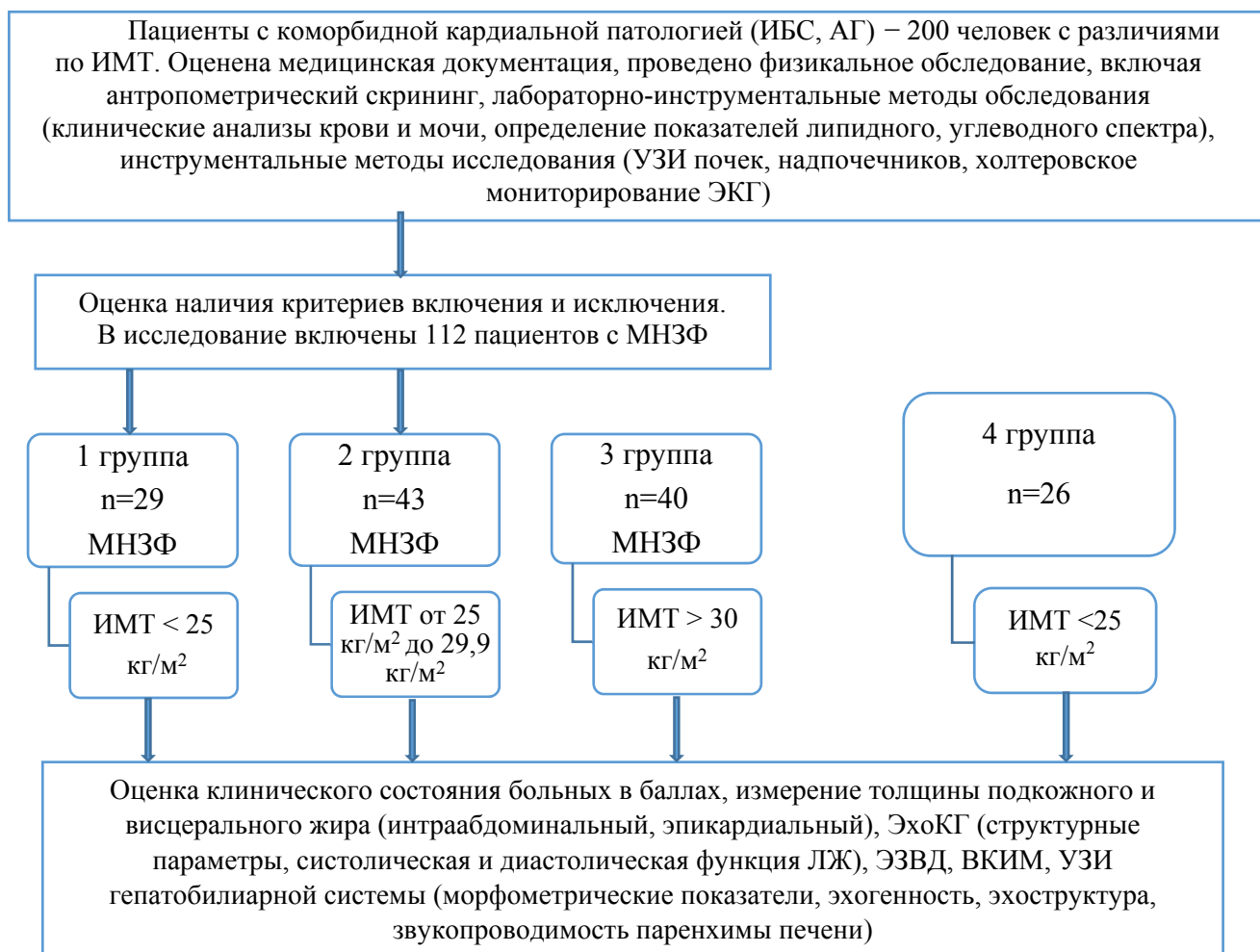


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 2.1.

Клиническая характеристика групп

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
Возраст (годы)	62,3±2,2	61,2±1,7	60,0±1,2	56,4±2,1	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ИМТ (кг/м ²)	22,6±1,9	27,3±1,1	34,2±2,8	22,5±2,5	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01
Окружность талии (см)	86,3±1,4	96,8±1,7	116,2±2,9	85,3±1,9	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ОТ/ОБ	0,89±0,01	0,95±0,01	1,04±0,02	0,88±0,01	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Ожирение I ст, n/ %	–	–	28/ 70%	–	–
Ожирение II ст n/ %	–	–	10/ 25%	–	–
Ожирение III ст n/ %	–	–	2/ 5%	–	–
Курение n/ %	9/ 31%	8/ 18,6%	9/ 22,5%	5/ 16,7%	–
Наличие АГ n/ %	29/ 100%	43/ 100%	40/ 100%	26/ 100%	–
Стабильная стенокардия напряжения, n/ %	29/ 100%	43/ 100%	40/ 100%	–	–
ХСН ФК II	27/93,1%	39/90,7%	35/87,5%	–	–
ХСН ФК III (n/ %)	2/6,9%	4/9,3%	5/12,5%	–	–
ИМ в анамнезе n/ %	8/27,6%	13/30,2%	15/ 37,5%	–	–
Реваскуляризация миокарда n/ %	6/ 20,7%	10/ 23,2%	11/ 27,5%	–	–

2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ

2.2.1. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ

Для количественного анализа симптомов АГ, ИБС и ХСН были использованы шкалы оценки клинического состояния больных, выраженные в баллах, адаптированные для настоящего исследования.

Шкала оценки клинического состояния больных АГ (баллы)

Максимальная выраженность симптомов составляла 13 баллов.

I. Церебральные жалобы

- Головная боль в затылочно-теменной области, связанная с повышением АД и купирующаяся приемом антигипертензивных средств:
 - отсутствие головной боли 0 баллов
 - слабо выраженная, не мешает заниматься основной деятельностью 1 балл
 - умеренная, затрудняет занятие основной деятельностью и требует приема антигипертензивных препаратов 2 балла
 - выраженная, не позволяет заниматься основной деятельностью и требует неотложной антигипертензивной терапии 3 балла
- Головокружение, связанное с повышением АД:
 - нет 0 баллов
 - легкое, не мешает заниматься основной деятельностью 1 балл
 - умеренное, требует определенных мер воздействия 2 балла
 - выраженное, требует неотложной помощи 3 балла

3. Тошнота:	
- нет	0 баллов
- присутствует	1 балл
II. Эмоциональная лабильность:	
- нет	0 баллов
- редко и слабо выраженная (1 – 2 раза в месяц)	1 балл
- регулярно (1 – 2 раза в неделю)	2 балла
- постоянно и сильно выраженная	3 балла
III. Нарушение работоспособности:	
- нет	0 баллов
- эпизодически (1 – 2 раза в неделю), связана с выполнением значительных и эмоциональных нагрузок	1 балл
- постоянно, даже без значительных нагрузок	2 балла
IV. Нарушение сна:	
- нет	0 баллов
- присутствует	1 балл

Шкала оценки клинических проявлений ИБС (баллы)

Максимальная выраженность симптомов - 12 баллов.

I. Выраженность стенокардитического синдрома:	
- боли возникают при экстремальном напряжении	1 балл
- боли возникают при обычных нагрузках (ходьба, подъем на 1-2 пролета)	2 балла
- боли возникают при незначительных нагрузках (ходьба <500 м)	3 балла
II. Длительность болевого синдрома:	
- 2-5 мин	1 балл
- до 10 минут	2 балла
- до 15-20 минут	3 балла
III. Медикаментозная терапия стенокардии:	
- купируется в покое	1 балл
- купируется после приема препаратов 1 линии (нитроглицерин, β-адреноблокаторы или антагонисты кальция)	2 балла
- препараты 1 и 2 линии (продолжительные нитраты или ивабрадин)	3 балла
IV. Аритмический синдром (градация желудочковых экстрасистол по В. Lown):	
- I и II градация - не более 30 экстрасистол или свыше 30 экстрасистол в любой час мониторирования	1 балл
- III - полиморфные одиночные экстрасистолы	2 балла
- пароксизмальная фибрилляция предсердий	3 балла

Шкала оценки клинического состояния больных ХСН, ШОКС (баллы)

Максимальная выраженность симптомов - 9 баллов.

I. Одышка:	
- нет	0 баллов
- при нагрузке	1 балл
- в покое	2 балла
II. Жалобы на перебои в работе сердца:	
- нет	0 баллов
- есть	1 балл
III. Венозный застой в легких:	

- нет	0 баллов
- есть	1 балл
IV. Печень:	
- не увеличена	0 баллов
- до 2 см	1 балл
V. Отеки:	
- нет	0 баллов
- пастозность	1 балл
- отеки	2 балла
VI. Уровень САД:	
- > 120	0 баллов
- 100 – 120	1 балл
- < 100	2 балла

0 баллов – отсутствие клинических признаков ХСН

I ФК – меньше или равно 3 баллам

II ФК – от 4 до 6 баллов

III ФК – от 7 до 9 баллов

2.2.2. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Определение окружности талии (ОТ) проводилось на уровне пупка вокруг живота в конце выдоха. Окружность бедер (ОБ) измеряли в положении стоя, на уровне самой выступающей части ягодиц, удерживая сантиметровую ленту параллельно полу. Критериями абдоминального ожирения (АО) у мужчин являются $ОТ > 94$ см и $ОТ/ОБ > 0,9$ [103]. Измерение роста (м) проводили с помощью ростомера в положении стоя. Масса тела (кг) определялась на медицинских весах натошак. Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использовали формулу Кетле: $ИМТ = m/h^2$ (кг/м²), где m – масса в кг, h – рост. ИМТ при избыточной массе тела = 25 – 29,9 кг/м², при ожирении 1 степени = 30,0 – 34,9 кг/м², при ожирении 2 степени = 35 – 39,9 кг/м², при ожирении 3 степени > 40 кг/м².

2.2.3. ТОЛЩИНА ПОДКОЖНОГО И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА

Для оценки количества висцеральных жировых отложений была проведена визуализация и измерение интраабдоминального (включая предбрюшинный) и внеабдоминального (эпикардального) жира методом

УЗИ. Исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson Antares, оснащенный мультичастотным абдоминальным конвексным датчиком УЗИ Siemens СН 6 – 2 (2,0 – 6,67 МГц). Визуализация и измерение толщины интраабдоминального жира (ТИЖ) проводилось между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямых мышц живота [95]. При УЗИ верхний порог ТИЖ при умеренном риске ССЗ находится на уровне 70 мм, при высоком риске – 90 мм. Для оценки индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) было проведено измерение толщины предбрюшинного жира в аксиальной плоскости между белой линией живота и брюшиной. Нормальным значением толщины предбрюшинного жира является величина 16,4 мм [238]. При УЗИ толщина подкожно-жирового слоя определялась в поперечном сечении на 5 см ниже мечевидного отростка по средней линии живота от внутренней поверхности кожи до наружной поверхности белой линии живота. ИЖБС рассчитывался как отношение максимальной толщины предбрюшинного жира к минимальному значению толщины подкожного жира. Считается, что при висцеральном ожирении ИЖБС >1, при преобладании подкожных жировых отложений – ИЖБС <1 [238].

Измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) проводилось на ультразвуковом диагностическом аппарате Siemens Acuson Antares в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы, перпендикулярно фиброному кольцу аортального клапана. По данным различных авторов этот показатель колеблется от 3 до 9 мм, но при его значении >6 мм он может являться предиктором коронарного атеросклероза [355].

Всем обследуемым производился расчет индекса висцерального ожирения (VAI, visceral adiposity index). Данный показатель (маркер нарушения функции и распределения жировой ткани, предиктор сердечно-сосудистого риска) рассчитывался по формуле:

$$VAI = OT / (39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times ТГ / 1,03 \times 1,31 / ЛВП$$

Нормативные показатели VAI для мужчин от 52 до 66 лет <1,93; от 67 лет и больше <2,00 [109].

2.2.4. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭХО- И ДОПЛЕР-ЭХО-КАРДИОГРАФИИ

Для количественной оценки камер сердца, их размеров, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) была проведена ЭхоКГ и Доплер–ЭхоКГ в импульсном и тканевом режиме. Для диагностики СНсФВ методом выбора является трансторакальная ЭхоКГ (Рекомендации по лечению и диагностике ХСН, 2018). Исследование выполнялось на ультразвуковом диагностическом аппарате Siemens Acuson Antares на мультисекторном фазированном секторном датчике УЗИ Siemens P 10 – 4 (4,0 – 10,0 МГц).

Для измерения внутренних размеров ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки получены изображения в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ на уровне створок митрального клапана в В-режиме или в М-режиме под контролем В-режима. Нормативные показатели линейных измерений ЛЖ для мужчин: конечно-систолический размер ЛЖ (КСР) – 25 – 41 мм; конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР) – 42 – 59 мм; конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО) – 67 – 155 мл; конечно-систолический объем ЛЖ (КСО) – 22 – 58 мл; ударный объем ЛЖ (УО) – 70 – 100 мл; толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу – 6 – 9 мм; толщина задней стенки (ЗС) – 6 – 9 мм [77]. Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) основан на линейных измерениях, полученных в М-режиме под контролем В-режима. Американское эхографическое общество (ASE) рекомендует для оценки ММЛЖ формулу, основанную на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения:

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6$$

Нормальное значение ММ ЛЖ для мужчин – 88 – 224 г [77].

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывался по формуле: ИММ ЛЖ= ММЛЖ (г)/ППТ(м²), где ППТ – площадь поверхности тела (м²), которая рассчитывается по формуле: ППТ(м²) = В^{0,425}×Р^{0,725}×0,007184, где В – масса тела (кг); Р – рост (см). Значения ИММ ЛЖ более 115 г/м² у мужчин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ [77].

Вычисление индекса относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ) производилось по формуле: (2×ТЗСд) / КДР, который позволяет определить тип гипертрофии – концентрический (при ИОТ >0,42) или эксцентрический (ИОТ ≤0,42). Концентрическое ремоделирование выявлялось при нормальной ММЛЖ при повышенном ИОТ.

Систолическая функция ЛЖ

Для измерения объемов ЛЖ был использован биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме. Фракция выброса ЛЖ (ФВ) рассчитывалась по формуле: ФВ=(КДО-КСО) / КДО (в норме >50 %) по методу Симпсона [61].

Диастолическая функция ЛЖ

Основой диагностики при СНсФВ является оценка диастолической функции ЛЖ. Исследование трансмитрального кровотока проводилось в импульсном доплеровском режиме (PW) из апикального доступа в четырехкамерной проекции.

- E (м/с) – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (норма 0,7-1,0 м/с);

- A (м/с) – максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (норма 0,45-0,7 м/с);

- E/A – отношение максимальных скоростей трансмитрального кровотока (норма 1-1,5);

-è латеральная – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в фазу раннего наполнения. Измерялась в тканевом доплеровском режиме в латеральной зоне ФК МК (норма >0,1 м/с);

- e' септальная – скорость движения ФК МК в фазу раннего наполнения. Измерялась в тканевом доплеровском режиме в септальной зоне ФК МК (норма $>0,07$ м/с);

- среднее E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к средней скорости движения ФК МК в фазу раннего наполнения (норма <14);

- скорость трикуспидальной регургитации (ТР) – спектр потока в режиме непрерывно-волнового доплера из апикального доступа в четырехкамерной проекции (норма не $>2,8$ м/с);

- DTE – время замедления раннего диастолического наполнения, отражает процесс релаксации и податливость ЛЖ (в норме 160 – 220 мс);

- IVRT – время изоволюмического расслабления (в норме 70 – 90 мс).

Объем левого предсердия (ЛП) был измерен с помощью метода Симпсона: ЛП делилось на серию сложенных овальных дисков, высота которых обозначается h , а ортогональные малые и большие диаметры – $D1$ и $D2$ – метод дисков. Объем ЛП $=\pi/4(h)\sum (D1) (D2)$. Формула для расчета объема ЛП интегрирована в пакет программного обеспечения. Результат представляется на приборе после вычисления. Измерения проведены в апикальной четырех- и двухкамерной позициях при трансторакальной эхокардиографии. В норме объем ЛП для мужчин – 18 – 58 мл, индекс объема ЛП (ИВ ЛП) <34 мл/м².

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы EACI (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американского общества эхокардиографии ASE (American Society of Echocardiography) 2016, для диагностики степени диастолической дисфункции (ДД) рекомендуется использовать значения трех показателей: среднее E/e' , скорость ТР, ИВ ЛП. [276], рис. 2. Типы ДД приводятся в алгоритме для оценки степени диастолической дисфункции левого желудочка, из которого следует, что при $E/A \leq 0,8$ ($E \leq 50$), при отсутствии критериев или наличии только одного

критерия (среднее E/e' , скорость ТР, ИВ ЛП) определяется ДД гипертрофического типа. При значениях $E/A \leq 0,8 + E > 50$ см/сек или $E/A > 0,8 - < 2,0$ в сочетании с двумя или тремя критериями диагностируется псевдонормальный тип ДД. Если отношение максимальных скоростей трансмитрального кровотока $\geq 2,0$ суммируется с двумя или тремя критериями оценки, то наиболее вероятен рестриктивный тип нарушения ДД.

Диастолический миокардиальный стресс (МС_д) характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины преднагрузки ЛЖ. Диастолический миокардиальный стресс (МС_д) отражает нормальный характер преднагрузки при значении ≤ 140 [21]. Расчет производился по формуле: $МС_д = (ДАД) \times КДР / 4 \times ТЗС_д \times (1 + ТЗС_д / КДР)$ дин/см²; где ДАД – диастолическое артериальное давление.

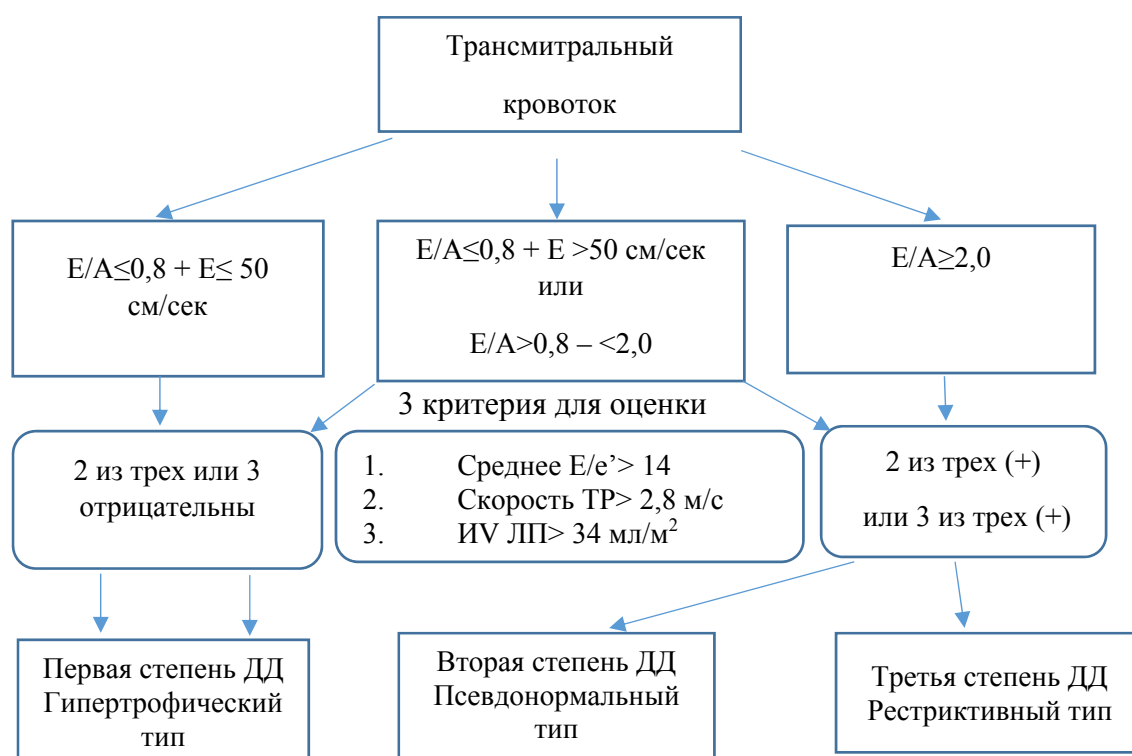


Рисунок 2. Алгоритм для оценки степени диастолической дисфункции левого желудочка

2.2.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВЕЛИЧИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА

Эндотелиальная дисфункция является ранним маркером структурных изменений сосудов у пациентов с абдоминальным ожирением, которая взаимосвязана с показателем, отражающим отношение окружности талии к окружности бедер, наличием дислипидемии, гипергликемии. Наиболее доступным неинвазивным методом оценки состояния эндотелия является исследование эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией и применением ультразвука высокого разрешения.

Оценка сосудодвигательной функции эндотелия периферических артерий основана на измерении диаметра сосуда и периферического сосудистого сопротивления (окклюзионная плетизмография). Исследование производится в положении больного на спине после 10 – 15 минутного отдыха на аппарате Siemens Acuson Antares на мультислотном линейном датчике УЗИ Siemens VF 10 – 5 (5,0 – 12,0 МГц) с его расположением в продольном направлении на 2 – 15 см выше локтевой ямки. Диаметр сосуда определяется как расстояние между проксимальным и дистальным (по отношению к датчику) доплеровскими сигналами в фазу систолы в нескольких последовательных циклах. Далее, в пневматическую манжету, которая зафиксирована ранее на плече выше зоны измерения, нагнетается давление, равное систолическому + 50 мм. рт. ст. Время компрессии составляет 5 минут. Через одну минуту после декомпрессии повторно определяется диаметр артерии. Нормальной реакцией принято считать дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии больше, чем 10% от исходного диаметра. Дилатация артерии меньше, чем 10%, по сравнению с исходным, или вазоконстрикция, считается патологической. На степень сосудодвигательной функции эндотелия влияет множество факторов, особенно прием пролонгированных нитратов, диуретиков, вследствие чего, больные, принимающие подобные

препараты при определении эндотелиальной дисфункции из исследования исключались.

Определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии. Для оценки толщины КИМ при дуплексном сканировании использовался аппарат Siemens Acuson Antares с мультислотным линейным датчиком УЗИ Siemens VF10 – 5 (5,0 – 12,0 МГц). Толщина КИМ общей сонной артерии измеряется по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика), проксимальнее каротидной бифуркации на 1 см, в зоне, свободной от атеросклеротических бляшек. Пороговая величина КИМ для мужчин старше 50 лет – 0,9 мм [44]. Утолщение КИМ сонных артерий рассматривают как ранний и чувствительный признак атеросклероза. Увеличение толщины КИМ сонной артерии положительно коррелирует с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации.

2.2.6. ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО ПРОФИЛЯ

В ходе исследования определялся уровень глюкозы в плазме (ГПн) с помощью ферментативного фотометрического теста «GOD–PAP» набором реагентов «ГЛЮКОЗА ДиаС» (АО «ДИАКОН–ДС», Пущино). Утром натощак после ночного голодания в течение 10–14 часов регистрировался уровень ГПн (тощаковый уровень <6,1 ммоль/л) [25].

Всем пациентам определялся уровень инсулина в плазме крови натощак (в норме до 20 мкЕд/мл) методом иммуноферментного анализа.

Инсулинорезистентность оценивалась по индексу НОМА-IR и рассчитывалась по следующей формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин плазмы крови натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. В норме показатель НОМА-IR <2,52 [103]. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР.

2.2.7. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА

Кровь для исследования брали натощак из локтевой вены. Уровень общего холестерина (ХС) определялся с помощью ферментативного фотометрического теста «CHOD–PAP». Для определения уровня триглицеридов (ТГ) проводился ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфотоксидазой после ферментативного отделения от липопротеинов липазой. Содержание ХС ЛНП определялось гомогенным методом прямого измерения без осаждения с помощью цветной ферментативной реакции (LDL – С Select FS). Концентрация ХС ЛВП определялась гомогенным методом HDL-C Immuno FS без стадий центрифугирования. Для определения основных показателей липидного спектра были использованы наборы реагентов «ДиаС» (АО «ДИАКОН-ДС», Пущино).

В соответствии с рекомендациями НОА (2017 года) оптимальными значениями липидных параметров у больных очень высокого риска приняты: уровень общего ХС <4,0 ммоль/л, ХС ЛНП <1,5 ммоль/л, ХС ЛВП >1,04 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л, умеренного риска – ХС <5,0 ммоль/л, ХС ЛНП <3,0 ммоль/л, ХС ЛВП >1,04 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л [34, 52, 103].

2.2.8. КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени, пациенты обследованы по плану, который включал антропометрический скрининг: ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ; клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg, УЗИ органов брюшной полости [40]. Для исключения алкогольной болезни печени был использован опросник AUDIT-C. Тест интерпретировался как отрицательный, если насчитывалось менее 4 баллов, табл. 2.2. Оценивались показатели аминотрансфераз, АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса),

щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Кровь для исследования бралась натощак. Уровень активности показателей АсАТ/АлАТ определялся кинетическим методом с помощью УФ теста без пиродоксальфосфата в соответствии с рекомендациями IFCC (Международная Федерация Клинической Химии и Лабораторной Медицины). Нормативные показатели АсАТ/АлАТ = 35/41 Ед/л. Для определения активности ЩФ (норма <258 Ед/л) использовался кинетический фотометрический тест в соответствии с рекомендациями DGKC (Германское Общество Клинической Химии). Активность ГГТ определялась кинетическим методом в сыворотке крови (норма <49 Ед/л). Для определения активности данных показателей были использованы наборы реагентов «ДиаС» (АО «ДИАКОН-ДС», Пушкино).

В качестве неинвазивных методов диагностики использовалось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. Для получения изображения паренхимы печени и оценки ее структуры использовали систему Siemens Acuson Antares, оснащенную мультисекторным абдоминальным конвексным датчиком УЗИ Siemens СН 6 – 2 (2,0 – 6,67 МГц), используемым для сканирования внутренних органов в В-режиме. Оценивались следующие морфометрические показатели печени: кранио-каудальный размер (ККР) и передне-задний размер (ПЗР) правой доли печени – по правой срединно-ключичной линии в сагиттальной плоскости; косо-вертикальный размер (КВР) правой доли — в косо́й проекции параллельно краю реберной дуги под углом 30-70° к поверхности тела, с выведением максимально возможного размера. ККР и ПЗР левой доли печени определялись по передней срединной линии тела в сагиттальной плоскости по общепринятой в эхографии методике, табл. 2.3. Была разработана **оригинальная шкала**, включающая ультразвуковые (УЗ) признаки НАЖБП, градуированная в баллах, табл. 2.4. Визуально оценивались следующие качественные показатели печени: эхогенность, эхоструктура, звукопроводимость (по выраженности звукозатухания) и характеристика края печени по общепринятой методике. Форма (закругленная или заостренная) и величина угла нижнего края определялись в сагиттальной

плоскости у правой доли печени по правой срединно-ключичной линии. Максимальная выраженность ультразвуковых симптомов НАЖБП соответствовала 13 баллам.

Таблица 2.2.

Опросник AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Inventory Test)

Вопросы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	никогда	1 раз в месяц и реже	2 – 4 раза в месяц	2 – 3 раза в неделю	4 раза и более в неделю
Сколько спиртного Вы обычно принимаете в течение одного дня (измеряется в дозах) 1 доза = 10 г этанола.	1 – 2	3 – 4	5 – 6	7 – 9	10 и более
Как часто Вы выпиваете 6 доз и более в течение одного дня.	никогда	Менее 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно

Таблица 2.3.

Морфометрические показатели печени в норме

УЗ признак	Размеры, мм
Кранио-каудальный размер (ККР) правой доли печени	до 140
Передне-задний размер (ПЗР) правой доли печени	до 125
Косо-вертикальный размер (КВР) правой доли печени	до 150
Кранио-каудальный размер (ККР) левой доли печени	до 60
Передне-задний размер (ПЗР) левой доли печени	до 100

Оригинальная шкала оценки ультразвуковых признаков НАЖБП (баллы)

Повышенная эхогенность паренхимы печени	норма	0
	незначительно повышена	1
	умеренно повышена	2
	значительное повышение эхогенности	3
Угол правой доли печени	< 75 °	0
	>75 °	1
Угол левой доли печени	< 45 °	0
	>45 °	1
Дистальное затухание эхосигнала	нет	0
	прерывистость диафрагмального контура	1
	диафрагмальный контур не визуализируется	2
Структура паренхимы	однородная	0
	неоднородная	1
«Обеднение» архитектоники печени	отсутствует	0
	невыраженное	1
	прослеживаемое	2
	отчетливое	3
	выраженное чрезмерное	4 5

Для определения прогноза развития НАЖБП был разработан «Способ прогнозирования развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении» (см. гл. 5). Принято решение о выдаче патента RU 2018127134 А от 21.11.19.

2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Статистический анализ материала и достоверность различий параметров в группах осуществлялся на основе методов вариационной статистики. Расчет данных выполнялся с помощью программы «IBM SPSS Statistics Base 22.0». Оценка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась на основе значений асимметрии и критерия Шапиро – Уилка. Показатели асимметрии и эксцесса соответствуют необходимым критическим значениям

для применения многомерных методов исследования (факторного, регрессионного и дискриминантного анализов).

При нормальном распределении определялся показатель средней величины (M) с данными ошибки репрезентативности (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). Для определения статистически достоверных различий в группах сравнения применялся t-критерий Стьюдента. Уровень достоверной значимости принимался при $p \leq 0,05$.

Для оценки наличия или отсутствия линейной связи между двумя количественными показателями был использован параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r). Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона. Для определения статистической значимости связи между фактором и исходом и ее количественной оценки применялось отношение шансов (ОШ). Мощность исследования определялась по показателю индекса массы тела (ИМТ). Мощность достигает 90% (приемлемый уровень статистической мощности $\geq 80\%$) при 97 испытуемых. Показатель мощности достигает критического порога (80%) при количестве 73 человек, рис. 3. Необходимый минимальный объем выборки данного исследования для количественных показателей – 73 человека.

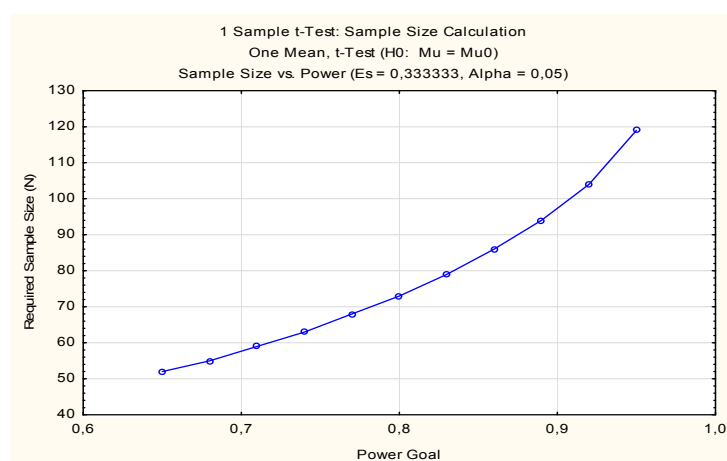


Рисунок 3. Зависимость мощности исследования от объема выборки

Расчет мощности статистических критериев. Для решения задач исследования применяются критерии достоверности различий, табл. 2.5.

Таблица 2.5.

Результаты статистики мощности критерия оценки достоверности различий крайних групп

Показатель	Значение
PopulationMean Mu1	22,0000
PopulationMean Mu2	34,0000
Population S.D. (Sigma)	6,0000
StandardizedEffect (Es)	-2,0000
SampleSize N1	30,0000
SampleSize N2	40,0000
Type I Error Rate (Alpha)	0,0500
CriticalValueof t	1,9955
Power	1,0000

Таким образом, при выявлении достоверности различий в выделенных группах достигается максимальная мощность критерия 1,000. Данный анализ обладает высокой прогностической способностью и эффективностью. В таблице 2.6 представлены результаты анализа мощности критерия установления множественных взаимосвязей.

Таблица 2.6.

Результаты статистики мощности критерия оценки взаимосвязей

Показатель	Значение
Group Sample Size (N)	97,0000
Type I Error Rate (Alpha)	0,0500
Power (Speed Algorithm)	0,9912

Таким образом, при исследовании взаимосвязей достигается максимальная мощность критерия 0,99. Данный анализ обладает высокой прогностической способностью и эффективностью.

В исследовании были использованы многомерные методы, а именно:
 - факторный анализ с определением факторной нагрузки каждого параметра. Чем больше факторная нагрузка какой-либо переменной, тем с большей долей вероятности можно считать, что данная переменная определяет фактор.

- множественный регрессионный анализ (уравнение множественной регрессии) для выявления влияния системы показателей на основную переменную.

- многофакторный (множественный) дисперсионный анализ ANOVA, подтверждающий влияние системы показателей на переменную с применением критерия Фишера (F).

Создание математических моделей для выявления влияния системы показателей на основную переменную (определение прогностического индекса К и выявление предикторов развития эндотелий-зависимой вазодилатации), базировалось на применении множественного дисперсионного и регрессионного анализа с применением критерия Фишера (F).

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНОМАЛЬНОГО ФЕНОТИПА

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Настоящая глава посвящена описанию клинических проявлений ИБС и АГ, протекающих при избыточном образовании жировой ткани и высоком кардиометаболическом риске. В Национальных клинических рекомендациях по ожирению сохранена классификация ИМТ, но дополнена оценкой фенотипа ожирения и КМР [103]. С этих позиций мы сочли возможным изложить клинический материал исследования. Как видно из таблицы 2.1 (глава 2), ИМТ в 1 и 4 группах больных не превышал значения 25 кг/м^2 , то есть в весовом отношении больные были однородны, рис. 4. Во 2 и 3 группах ИМТ на 11,4 и 39,6% соответственно превосходил ИМТ больных 1 группы ($\chi^2=110,0$ и $\chi^2=110,0$; $p<0,001$).

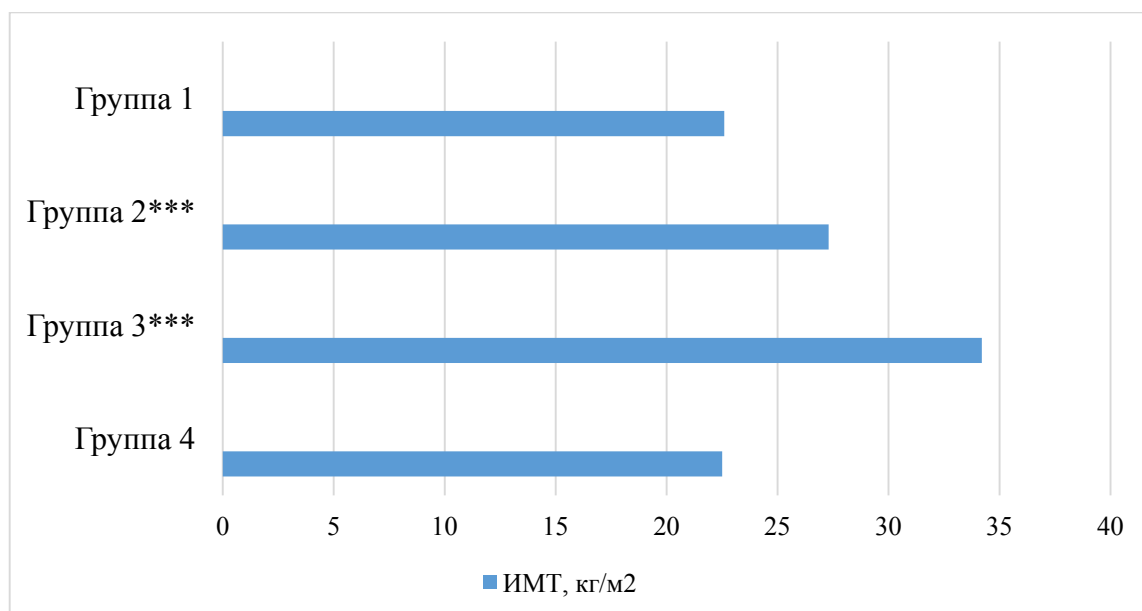


Рисунок 4. Показатели ИМТ

Примечание: *** $p < 0,001$ – достоверность различий 1 группы по отношению ко 2 и 3

Наличие абдоминального ожирения подтверждало два антропометрических показателя: ОТ и ОТ/ОБ, рис. 5. При нарастании веса у больных 2 и 3 групп отмечалось достоверное увеличение указанных параметров при нормальных их значениях в 1 и в 4 группах, табл. 2.1. (глава 2). То есть, антропометрические признаки распределения жировой ткани соответствовали у тучных пациентов абдоминальному ожирению (АО) и не подтверждали наличие АО у больных 1 группы с метаболическим «нездоровьем» и 4 группой (без МН). Таким образом, АО не диагностировалось у больных МНЗФ с нормальным весом (1 группа) и в 4 группе (условно МЗ).

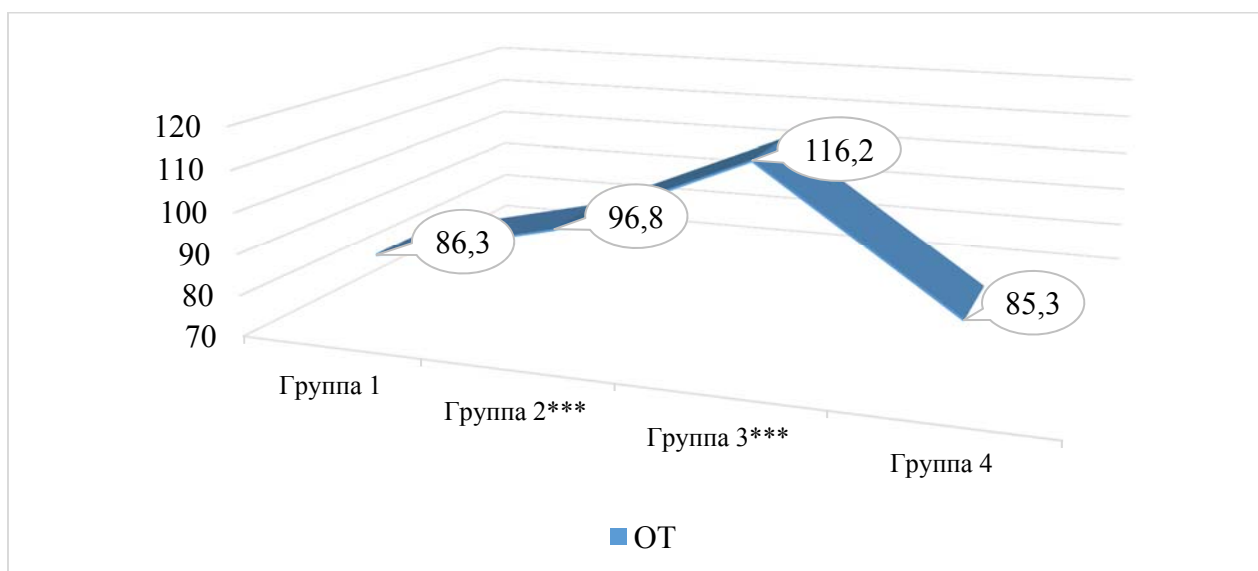


Рисунок 5. Показатели ОТ (см) в исследуемых группах

Примечание: *** $p < 0,001$ – достоверность различий 2, 3 групп по отношению к 1 и 4

Как известно, АГ часто ассоциируется с МНЗФ. Дальнейшее рассмотрение АГ как нозологической единицы предлагается рассматривать с точки зрения или наличия (1 – 3 группы), или отсутствия (4 группа) метаболических факторов риска. Уровень САД/ДАД в четырех группах наблюдения значимо не был различен, табл. 3.1. Во всех группах больных (включая 4) чаще была диагностирована АГ 2 степени. В группах тучных

пациентов (2 и 3) АГ 3 степени регистрировалась у 34,9% пациентов против 10,3% у пациентов 1 группы ($\chi^2=6,370$; $p=0,012$), рис. 6.

Таблица 3.1.

Клиническая характеристика групп по степени выраженности АГ

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26
Наличие АГ, n/ %	29/ 100%	43/ 100%	40/ 100%	26/ 100%
1 степени	8/ 27,6%	10/ 23,3%	8/ 20%	12/ 46,2%
2 степени	18/ 62,1%	19/ 44,2%	17/ 42,5%	14/ 53,8%
3 степени	3/ 10,3%	14/ 32,5%	15/ 37,5%	–
САД	160,8±11,5	164,7±13,5	165,7±14,3	157,9±10,7
ДАД	98±5,1	99,4±5,7	97,9±4,6	95,1±4,3



Рисунок 6. Распределение больных по степени АГ

Основные клинические синдромы при повышении АД среди больных всех четырех групп оказались однотипными и достоверно не различались, табл. 3.2, рис. 7.

Клинические проявления АГ

Клинические синдромы (баллы)	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26
Церебральный	3,9±1,2	4,6±1,8	4,7±1,8	3,8±1,5
Эмоциональная лабильность	2,1±0,4	2,3±0,6	2,2±0,6	2,1±0,5
Нарушение работоспособности	1,6±0,5	1,5±0,5	1,7±0,5	1,6±0,6
Нарушение сна	0,8±0,4	0,8±0,4	0,9±0,3	0,8±0,4
Всего баллов	8,2±2,3	9,1±3,1	9,7±2,7	8,3±2,5

Примечание: Различия между показателями в группах статистически не значимы ($p > 0,05$)

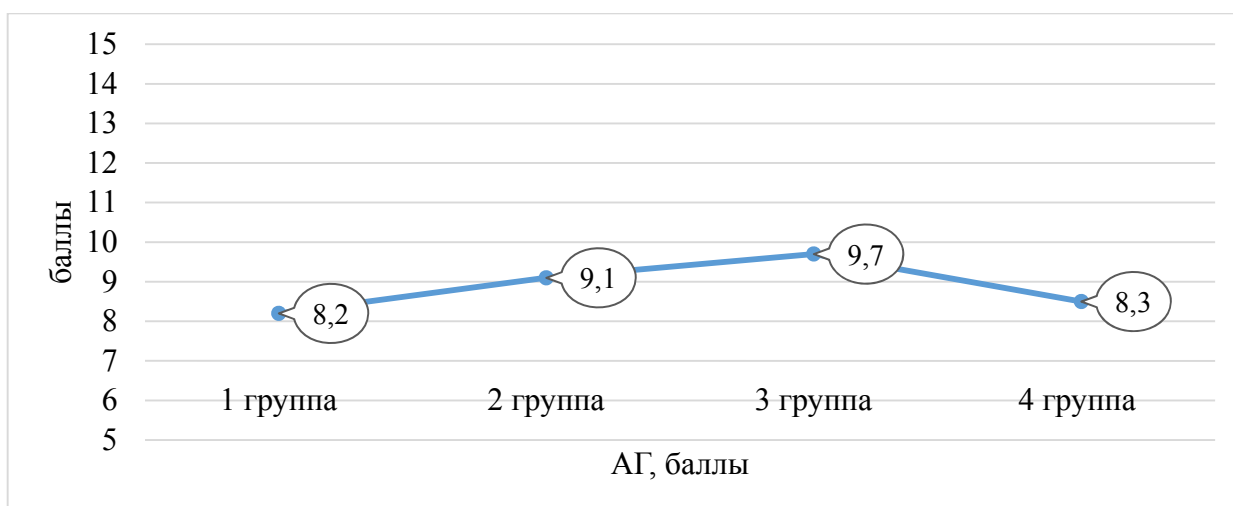


Рисунок 7. Оценка клинических показателей АГ (общее количество баллов)

Примечание: Различия между показателями в группах статистически не значимы ($p > 0,05$)

По имеющимся литературным источникам, АГ, особенно у больных после 60 лет, сочетается с ИБС в 87 – 90 % случаев [9, 69, 93, 98]. Для оценки клинического состояния больных принципиально важна оценка ФК стенокардии напряжения. Из анализа клинической симптоматики следует, что 82,1% больных имели клинические проявления заболевания, соответствующие II ФК стабильной стенокардии напряжения, табл. 3.3.

Таблица 3.3.

Функциональные классы стабильной стенокардии напряжения

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40
Стенокардия, n/ %	29/ 100%	43/ 100%	40/ 100%
I ФК	3/ 10,3%	3/ 7%	2/ 5%
II ФК	23/ 79,4%	35/ 81,4%	34/ 85%
III ФК	3/ 10,3%	5/ 11,6%	4/ 10%

Клиническая картина стабильной стенокардии напряжения чаще характеризовалась болевым синдромом сжимающего характера в области грудины с иррадиацией в левую руку, нижнюю челюсть, продолжительностью от 2 – 5 до 10 минут, табл. 3.4.

Таблица 3.4.

Клинические проявления стенокардии напряжения

Болевой синдром	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40
Загрудинные боли сжимающего характера, n/ %	25/ 86,2%	38/ 88,3%	37/ 92,5%
Боли другой локализации, n/ %	4/ 13,8%	5/ 11,7%	3/ 7,5%
Продолжительность 2 – 5 минут, n/ %	18/ 62,1%	22/ 51,2%	21/ 52,5%
Продолжительность до 10 минут, n/ %	10/ 34,5%	18/ 41,9%	17/ 42,5%
Продолжительность до 15–20 минут, n/ %	1/ 3,4%	3/ 6,9%	2/ 5%
Купируются в покое, n/ %	3/ 10,3%	3/ 7%	2/ 5%
Купируются препаратами 1-ой линии, n/ %	23/ 79,4%	35/ 81,4%	34/ 85%
Купируются НГ, +препаратами 1-ой и 2-ой линии, n/ %	3/ 10,3%	5/ 11,6%	4/ 10%

Примечание: Различия между показателями в группах статистически не значимы ($p > 0,05$)

Клинические симптомы ИБС (выраженные в баллах) в трех группах были идентичны и значимо не различались, рис. 8.

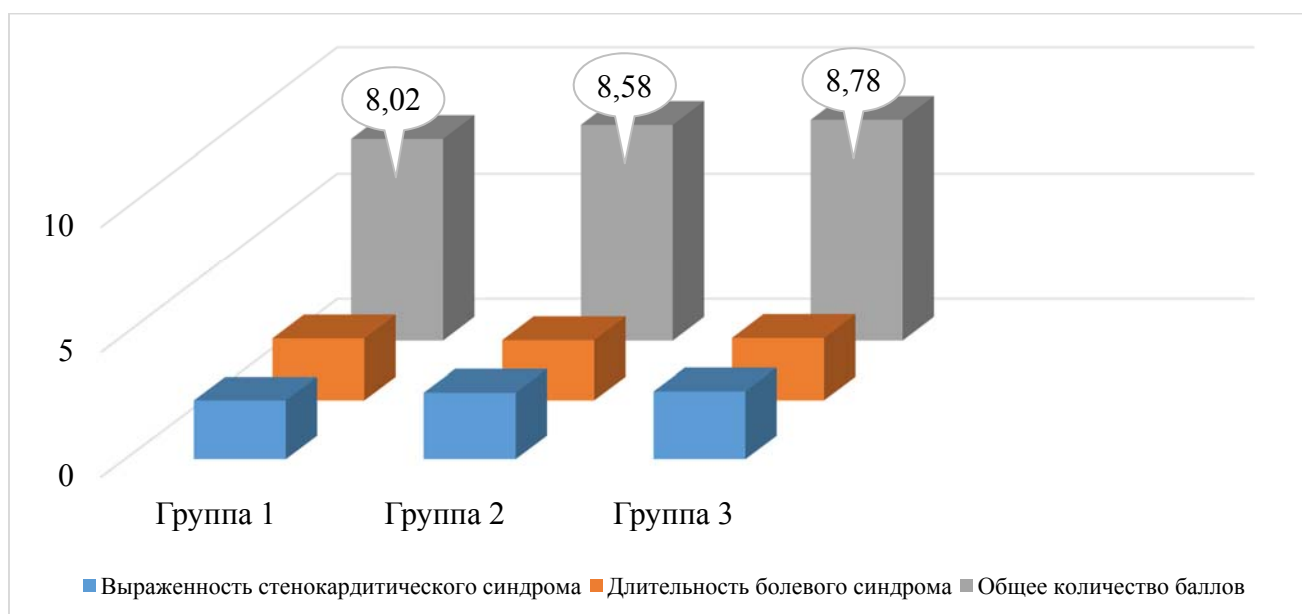


Рисунок 8. Клинические проявления ИБС (баллы)

Примечание: Различия между показателями в группах статистически не значимы ($p > 0,05$)

Несмотря на клиническую равновесную симптоматику, осложнения ИБС (ИМ, реваскуляризация миокарда) наблюдались чаще у больных с избыточным весом и ожирением. Анамнестически, частота перенесенного ИМ в группе больных с ожирением превышала, хотя и не значимо, подобный показатель больных с нормальным весом в 1 группе ($\chi^2=0,744$; $p=0,389$), соответственно и реваскуляризация миокарда осуществлялась в 1,8 раза чаще в 3 группе по сравнению с больными 1 группы ($\chi^2=0,420$; $p=0,517$), табл. 3.5.

Таблица 3.5.

Осложнения ИБС

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40
ИМ в анамнезе, n/ %	8/ 27,6%	13/ 30,2%	15/ 37,5%
Реваскуляризация миокарда, n/ %	6/ 20,7%	10/ 23,2%	11/ 27,5%
КШ при ИМ, n/ %	2/ 6,9%	4/ 9,3%	4/ 10%
ЧКВ n/ %	4/ 13,8%	6/ 13,9%	7/ 17,5%

Что касается нарушений ритма сердца (НРС) (по данным ХМ ЭКГ), у всех больных МНЗФ чаще всего (38,4%) регистрировалась экстрасистолия I – II градации по В. Lown. Полиморфные одиночные экстрасистолы определялись у 13,4%, пароксизмы фибрилляции предсердий – у 12,5% больных, табл. 3.6. У пациентов с ИБС (МНЗФ) проявления аритмического синдрома в балльном эквиваленте в 1 – 3 группах достоверно не отличались, рис. 9. В 4 группе у двух больных регистрировались одиночные желудочковые экстрасистолы низкой градации.

Таблица 3.6.

Нарушения ритма сердца

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26
Экстрасистолия I – II по В. Lown, n/ %	13/ 44,8%	15/ 34,9%	15/ 37,5%	2/ 7,7%
Полиморфные одиночные экстрасистолы, n/ %	3/ 10,3%	5/ 11,6 %	7/ 17,5%	–
Пароксизмы фибрилляции предсердий, n/ %	3/ 10,3%	6/ 13,9%	5/ 12,5%	–

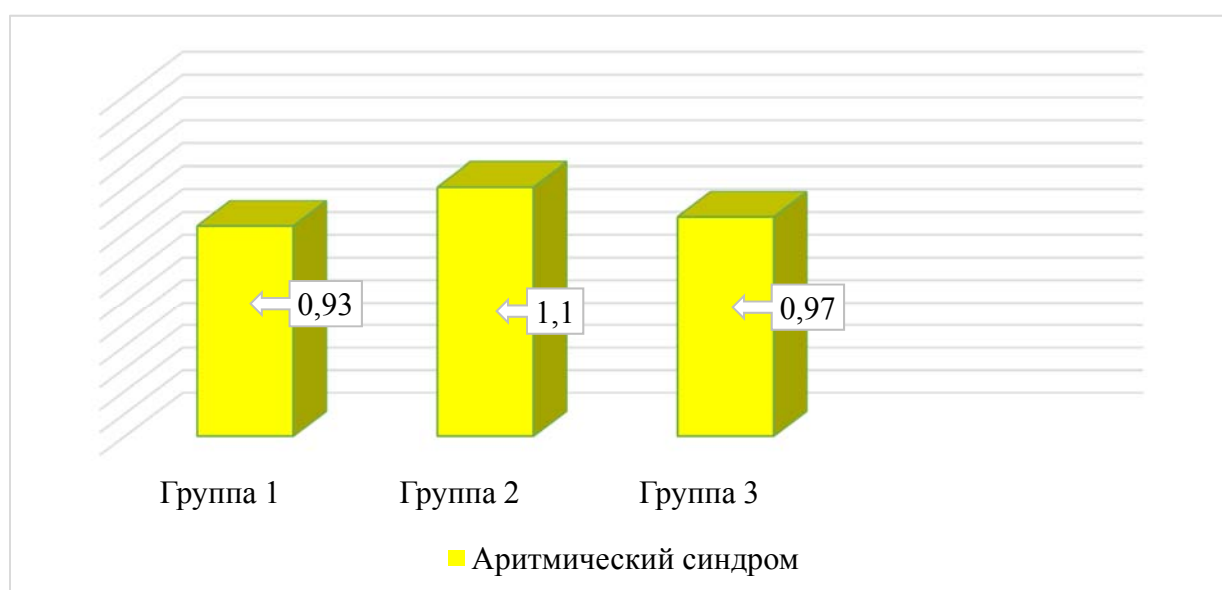


Рисунок 9. Аритмический синдром (баллы)

Согласно клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности РКО и ОССН [61], диагноз СНсФВ (50% и более) был установлен у всех пациентов 1 – 3 групп (см. главу 4.1). Больные с МНЗФ в 100% имели ХСН II А стадии. Преобладающими оказались больные II ФК (90,2%), у 11 больных (9,8%) диагностирован III ФК. Выраженность симптомов по ШОКС, равная 4 – 6 баллам, соответствовала II ФК, 7 – 9 баллов – III ФК. Клинические проявления СНсФВ в балльном эквиваленте (шкала ШОКС) у больных в группах с МНЗФ были статистически не значимы и в большей степени сопутствовали клинике ИБС и АГ, табл. 3.7.

Таблица 3.7.

Оценка клинического состояния больных ХСН (ШОКС)

Клинические синдромы (баллы)	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
Одышка	0,93±0,52	1,19±0,41	1,32±0,54	0,45±0,13	p ₁₋₄ < 0,001 p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Перебои в сердце	0,65±0,48	0,61±0,5	0,65±0,5	0,17±0,09	p ₁₋₄ < 0,001 p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Венозный застой в легких	0,79±0,56	0,85±0,5	1,02±0,67	0	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Печень	0	0,48±0,5	0,63±0,48	0	p ₂₋₃ > 0,05
Отеки	1,27±0,75	1,33±0,5	1,42±0,62	0	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Всего баллов	4,85±2,4	5,13±2,1	6,25±2,5	0,62±0,16	p ₁₋₄ < 0,001 p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Таким образом, исследуемая категория пациентов с ИБС и АГ (1 – 3 группы), согласно методам антропометрического и клинического обследования, имела равноценный коморбидный статус и относилась к больным очень высокого СС-риска. Больные 4 группы страдали АГ,

преимущественно 2 степени, имели редкую желудочковую экстрасистолию и не имели признаков ХСН. Их метаболический статус соответствовал нормальным метаболическим показателям, табл. 3.8.

Для оценки метаболического фенотипа у исследуемого контингента больных проведена оценка основных метаболических показателей. Данные табл. 3.8. свидетельствуют о нарушении липидного спектра, показатели которого нарастали с увеличением ИМТ, достигая максимальных величин (при равной коморбидности в 1 – 3 группах) у больных с ожирением.

Таблица 3.8.
Показатели липидного и углеводного профиля, индекса VAI

Показатель	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
ТГ, ммоль/л	2,3±0,48	3,2±0,59	3,9±0,52	1,1±0,45	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,23	1,2±0,27	1,1±0,18	1,3±0,21	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05 p ₄₋₃ <0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8±0,53	3,0±0,84	3,5±0,68	2,3±0,58	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂₋₃ >0,05
Индекс атерогенности	2,4±0,32	2,9±0,41	4,2±0,39	1,4±0,31	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01
Индекс VAI	1,4±0,43	1,9±0,87	4,5±1,36	1,2±0,37	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ >0,05
ГПн, ммоль/л	5,4±0,52	5,6±0,48	6,4±0,46	5,0±0,38	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
НОМА IR	1,5±0,18	2,6±0,31	5,1±0,42	1,5±0,28	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Так, уровень ТГ в 3 группе в 1,7 раза ($\chi^2=15,556$; $p<0,001$) превосходил величину ТГ в 1 группе, также индекс атерогенности при ожирении превышал данный показатель больных 1 группы в 1,8 раза ($\chi^2=8,750$; $p=0,004$), рис. 10.

Что касается ХС ЛВП, то их величина у больных с ожирением была достоверно ниже больных 1 группы ($p < 0,001$). При сравнении больных 1 группы (с нормальным ИМТ) с 4 группой, уровень ТГ увеличивался в 2,1 раза (ОШ=0,003; ДИ от 0,0001 до 0,015; $p < 0,0001$), а индекс атерогенности – в 1,7 раза (ОШ=0,004; ДИ от 0 до 0,0167; $p = 0,0001$), достоверно увеличивались ХС ЛНП. Другими словами, выявленная дислипидемия свидетельствовала о метаболическом «нездоровье» больных ИБС и АГ при нормальной массе тела.

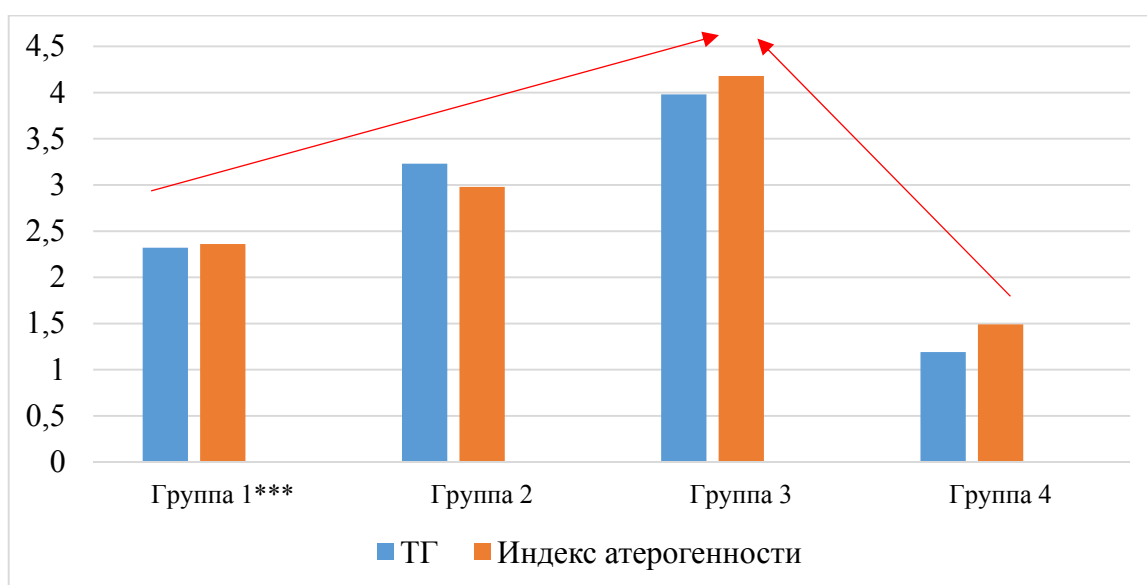


Рисунок 10. Показатели липидного профиля

Примечание: *** $p < 0,001$ – достоверность различий 1 и 4 групп

При определении индекса VAI, как показателя, отражающего МНЗФ, установлено его повышение у больных 2 и 3 групп, табл. 3.8. Наиболее значительный рост наблюдался в 3 группе (пациенты с ожирением), где было зафиксировано значительное увеличение данного параметра (в 3,2 раза по сравнению с лицами 1 группы; $\chi^2 = 19,862$; $p < 0,001$), в то же время достоверной разницы между пациентами 1 группы и группой контроля не выявлялось, рис. 11.

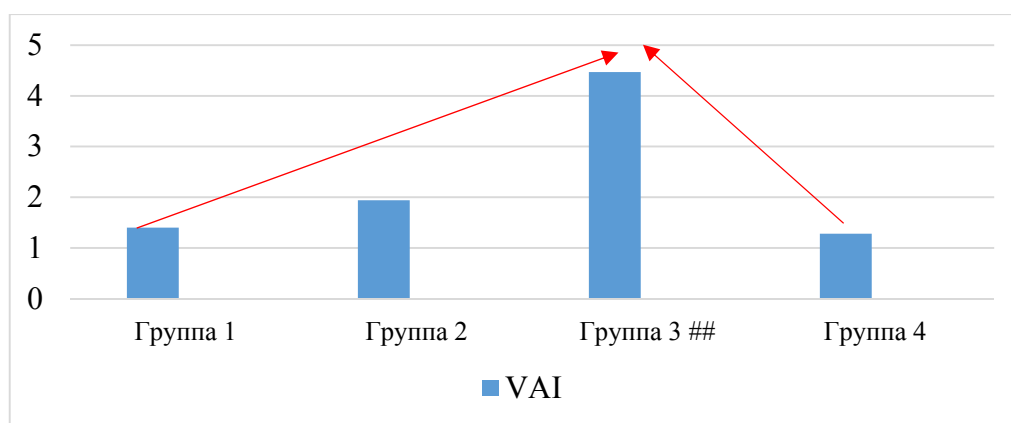


Рисунок 11. Динамика индекса висцерального ожирения у тучных больных и пациентов группы контроля

Примечание: ## $p < 0,01$ – достоверность различий 1 группы по отношению к 3; различия между показателями 1 и 4 группы статистически не значимы

Далее, для оценки метаболического фенотипа предложено использовать следующие показатели углеводного спектра: ГПн и индекс НОМА-IR. У больных с нормальным ИМТ (1 и 4 группа) уровень ГПн оказался в норме. У тучных пациентов регистрировались более высокие значения ГПн с максимальной ее величиной у больных с ожирением, табл. 3.8. Аналогичная картина наблюдалась при анализе индекса инсулинорезистентности. Увеличение индекса НОМА-IR определялось только у тучных пациентов (2 и 3 группы), причем, индекс НОМА-IR у больных с ожирением был в 3,4 раза выше, чем у больных 1 группы ($\chi^2=65,032$; $p < 0,001$) и в 1,9 раза выше по отношению к больным 2 группы ($\chi^2=57,025$; $p < 0,001$), рис. 12.

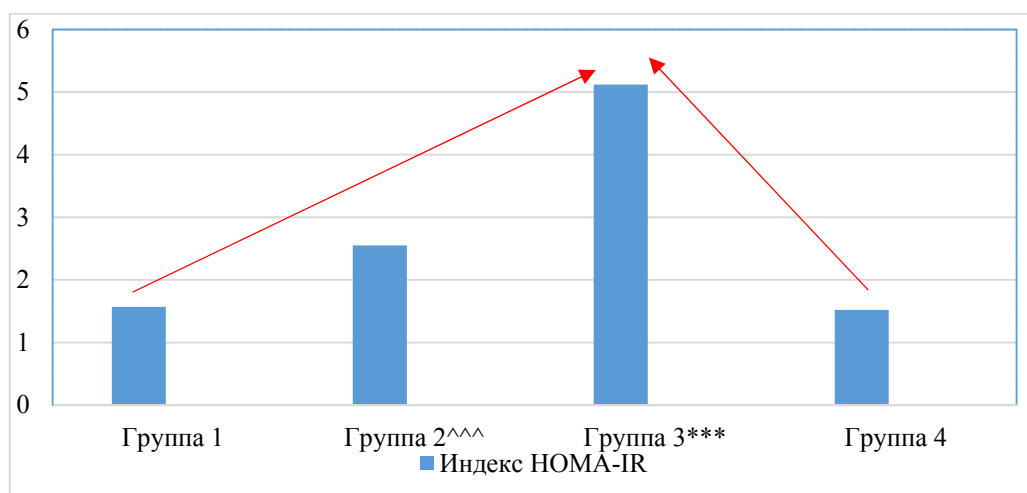


Рисунок 12. Тренд увеличения уровня НОМА-IR

Примечание: *** $p < 0,001$ – достоверность различий 1 и 3 группы; ^^ $p < 0,001$ – достоверность различий 2 и 3 группы; различия между показателями 1 и 4 группы статистически не значимы

Анализ метаболических показателей продемонстрировал достоверные различия, касающиеся липидного метаболизма, между больными коморбидной кардиальной патологией с нормальным весом и больными 4 группы (без МН). Указанные различия позволили лиц 1 группы отнести к больным с метаболически нездоровым фенотипом в сравнении с больными 4 группы (условно МЗ). В то время как больные с избыточной массой тела – 2 группа (при той же коморбидности что и в 1 группе) имели не только выраженный уровень дислипидемии, но и более высокий уровень гликемии, сниженную чувствительность к инсулину, повышенный индекс адипозопатии. Пиковый рост этих показателей наблюдался у больных с ожирением (3 группа), характеризуя выраженную метаболическую активность жировой ткани.

3.2. ОЦЕНКА ТОЛЩИНЫ ПОДКОЖНОГО ЖИРА И ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО (ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО – ТИЖ И ЭПИКАРДИАЛЬНОГО – ТЭЖ)

Толщина подкожного жира у пациентов с избыточной массой тела (2 группа) и общим ожирением (3 группа) превышала данный параметр в 1 и 4 группе (без МН), но не была достоверно значимой, табл. 3.9. При оценке ТИЖ также не было выявлено достоверных различий между ее значениями у больных 1 и 4 группы. Во 2 и 3 группах ТИЖ обоснованно увеличивалась с максимальным ее значением в 3 группе, превышая данный показатель больных 1 группы на 87,4% (ОШ=0,003; ДИ от 0,0001 до 0,0109; $p<0,0001$); 2 группы – на 42,4% (ОШ=0,002; ДИ от 0 до 0,0393; $p<0,0001$). У пациентов с избыточной массой тела толщина избыточных интраабдоминальных масс была на 31,6% больше, чем у больных 1 группы с оптимальным весом (ОШ=0,002; ДИ от 0 до 0,01; $p<0,0001$), табл. 3.9, рис. 13.

Таблица 3.9.

Толщина подкожного и висцерального жира

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
ОТ/ОБ	0,89±0,01	0,95±0,01	1,04±0,02	0,88±0,01	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Индекс жира брюшной стенки	0,87±0,04	1,05±0,07	1,17±0,1	0,85±0,08	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Толщина подкожного жира, мм	13,4±6,8	15,4±7,1	16,3±6,9	13,6±5,9	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Толщина интраабдоминального жира, мм (ТИЖ)	55,03±3,5	72,4±4,4	103,1±5,2	55,3±2,8	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Толщина эпикардального жира, мм (ТЭЖ)	8,3±0,3	8,7±0,3	10,4±0,5	4,9±0,2	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01

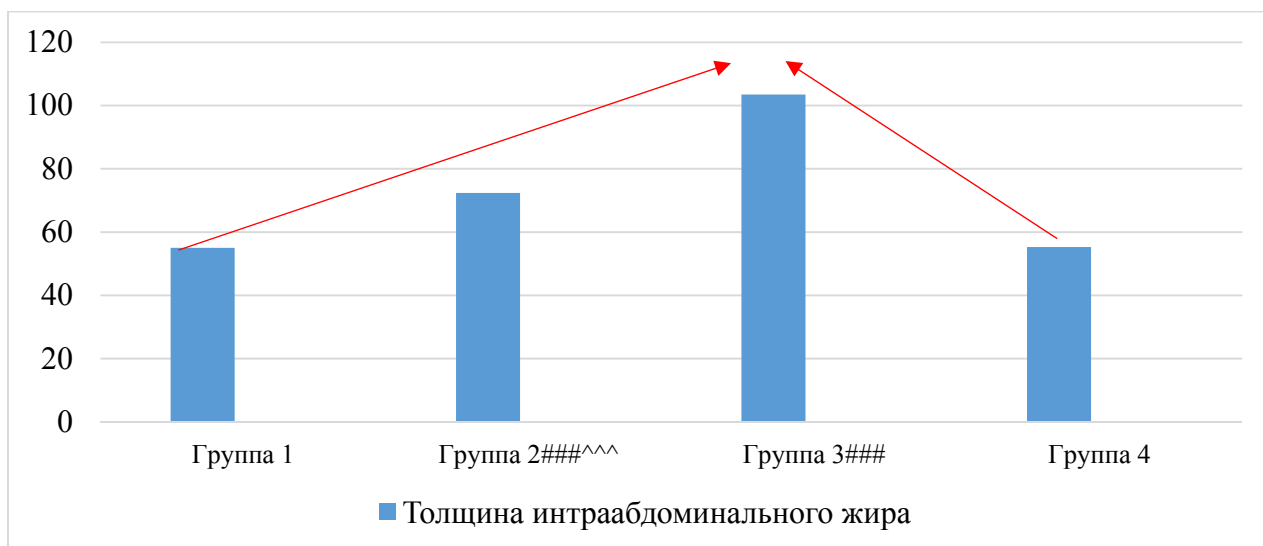


Рисунок 13. Толщина интраабдоминального жира (мм)

Примечание: ###p < 0,001 – достоверность различий 1 группы по отношению ко 2 и 3; ^^p < 0,001 – достоверность различий между 2 и 3 группой; различия между показателями 1 и 4 группы статистически не значимы

Анализируя ТЭЖ у пациентов с МНЗФ, выяснилось, что независимо от ИМТ, толщина эпикардального висцерального жирового депо в 1 группе превышала в 1,7 раза данный показатель больных группы контроля (ОШ=0,0009; ДИ от 0,000 до 0,0228; $p < 0,001$). У пациентов с коморбидной кардиальной патологией и МНЗФ при сравнении данного параметра между 1 и 2 группами достоверных отличий не выявлено, табл. 3.9, рис. 14.

То есть, висцеральный жир определялся в избыточном количестве в эпикардальном жировом депо при наличии метаболических ФР (1 группа), независимо от ИМТ. Величина ТЭЖ в группе контроля (условно МЗ) находилась в пределах нормальных величин. Далее, по мере увеличения ИМТ, значение ТЭЖ достоверно увеличивалось. Необходимо особо подчеркнуть, что ИЖБС у больных с ожирением (3 группа) прямо коррелировал с показателем ТЭЖ с высоким коэффициентом корреляции ($r_3 = 0,67$; $p < 0,001$), указывая на тесную связь интраабдоминальной жировой ткани с эктопическим эпикардальным жиром, табл. 3.10.

Таблица 3.10.

Корреляция между толщиной эпикардального жира и маркерами висцерального и подкожного ожирения

Показатели	ИЖБС (r)	ТИЖ (r)	Подкожный жир (r)
ТЭЖ 1 группа	0,18	0,23	0,11
ТЭЖ 2 группа	0,52*	0,58**	0,18
ТЭЖ 3 группа	0,67***	0,70**	0,21
ТЭЖ 4 группа	0,17	0,24	0,08

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность значения коэффициента корреляции

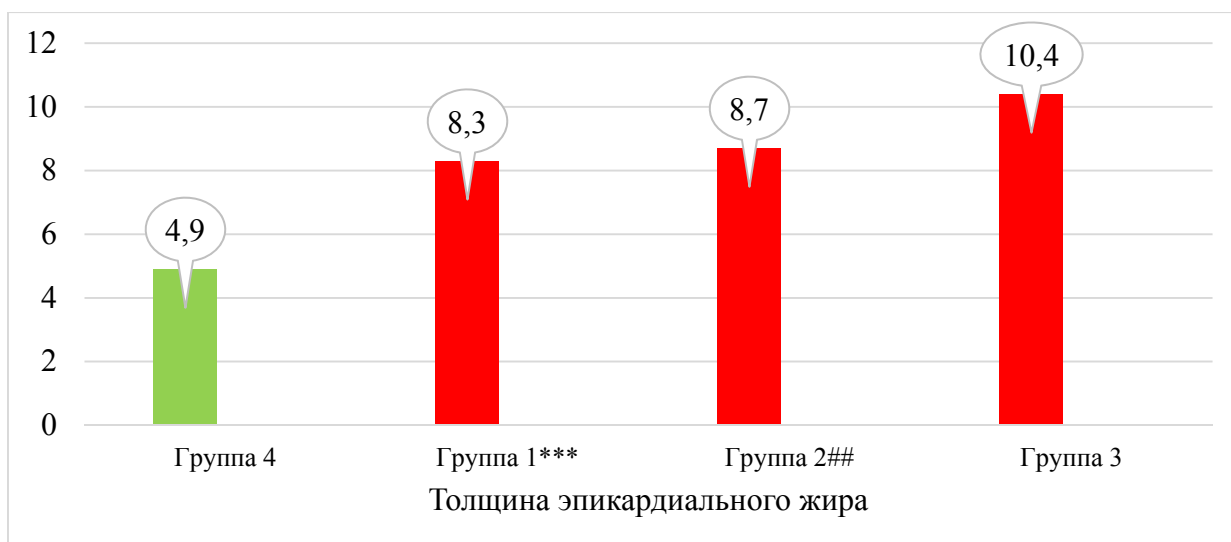


Рисунок 14. Толщина эпикардального жира (мм)

Примечание: *** $p < 0,001$ – различия между показателями 1 и 4 группы; ## $p < 0,01$ – различия между показателями 2 и 3 группы; различия между показателями 1 и 2 группы статистически не значимы

Таким образом, у тучных больных с коморбидной кардиальной патологией (2 и 3 группы) высокого кардиометаболического риска диагностировано значимое увеличение толщины интраабдоминальных жировых масс при значениях ИЖБС >1 , что указывало на преобладание висцеральных жировых отложений над подкожными. Однако более значимые висцеральные отложения жира демонстрировала величина ТЭЖ. При сравнении больных с МНЗФ (1 группа) и условно МЗ (4 группа) оказалось, что ТЭЖ в 1 группе в 1,7 раза превышала ТЭЖ больных без МН, что указывало на отложение висцеральных жировых масс в эпикарде как на маркер висцерального ожирения. Толщина подкожного жира достоверно не менялась ни в одной группе пациентов и не зависела от ТЭЖ.

3.3. АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ (ТИЖ, ТЭЖ) И ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

При анализе показателей ВО установлено, что количество интраабдоминальных висцеральных жировых отложений (ТИЖ) во 2 и 3

группах прямо коррелировало с большей долей достоверности с величиной ИМТ ($r_2 = 0,60$; $p < 0,001$, $r_3 = 0,77$; $p < 0,001$), рис. 15, 16.

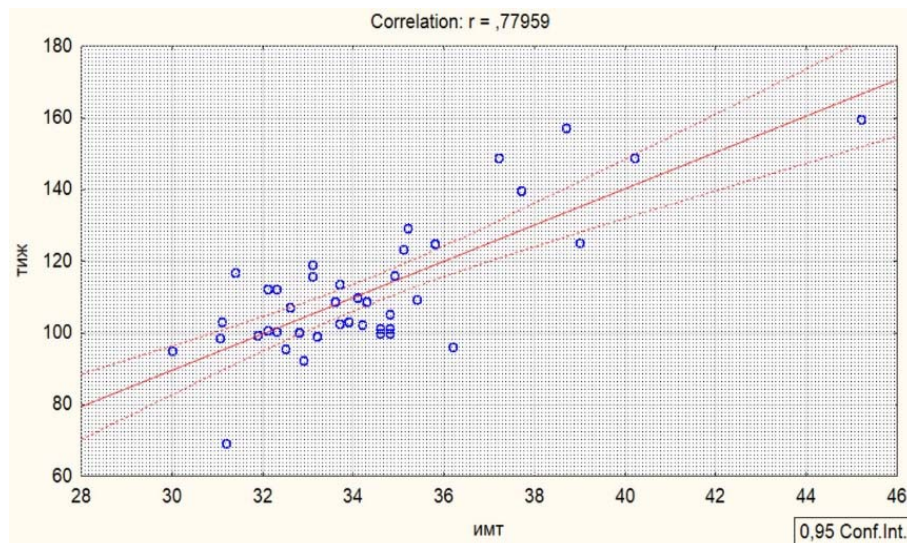


Рисунок 15. Корреляция ИМТ и ТИЖ во 2 группе ($r_2 = 0,60$; $p < 0,001$)

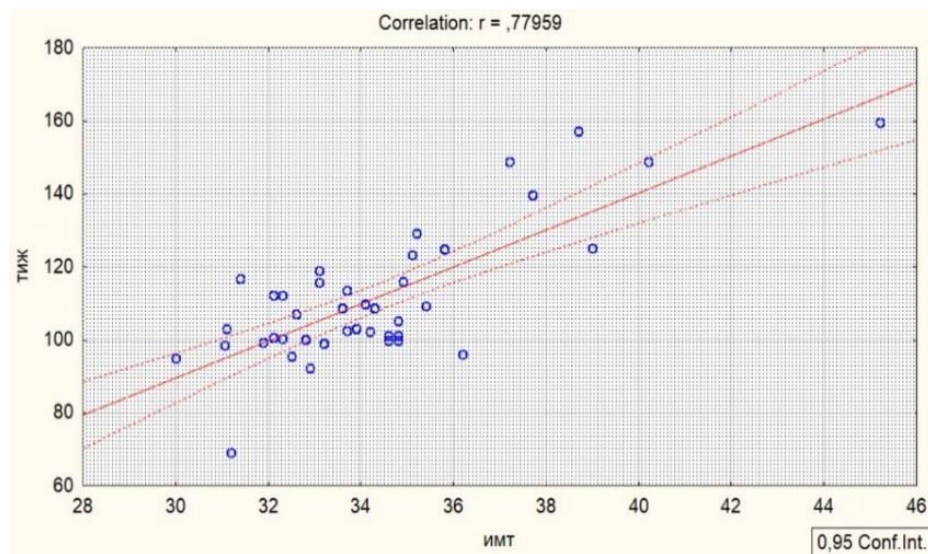


Рисунок 16. Корреляция ИМТ и ТИЖ в 3 группе ($r_3 = 0,77$; $p < 0,001$)

Также у тучных больных выявлена прямая ассоциация средней и высокой силы между ТИЖ и показателями абдоминального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ), параметрами липидного и углеводного обмена. У больных 1 группы ТИЖ коррелировала с ХС ЛНП ($p < 0,05$), а в 4 группе достоверной корреляции между ТИЖ и основными метаболическими ФР не установлено, табл. 3.11.

Корреляция между толщиной интраабдоминального жира и основными метаболическими факторами риска

Показатели	ОТ	ОТ/ОБ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ГПн	НОМА IR	VAI
ТИЖ 1 гр (r)	0,21	0,11	0,31 *	-0,21	0,19	0,17	0,13	0,12
ТИЖ 2 гр (r)	0,50 ***	0,38 **	0,50 ***	-0,49 ***	0,54 ***	0,59 ***	0,73 ***	0,51 ***
ТИЖ 3 гр (r)	0,61 ***	0,47 **	0,43 **	-0,43 **	0,42 **	0,42 **	0,43 **	0,67 ***
ТИЖ 4 гр (r)	0,29	0,19	0,12	-0,18	0,23	0,19	0,1	0,11

Примечание: *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – достоверность значения коэффициента корреляции

Толщина эпикардиального жирового депо также ассоциировалась с увеличением ИМТ у больных во 2 и 3 группах с более значимым коэффициентом корреляции у пациентов с ожирением ($r_2 = 0,52$; $p < 0,01$), ($r_3 = 0,82$; $p < 0,001$), рис. 17, 18.

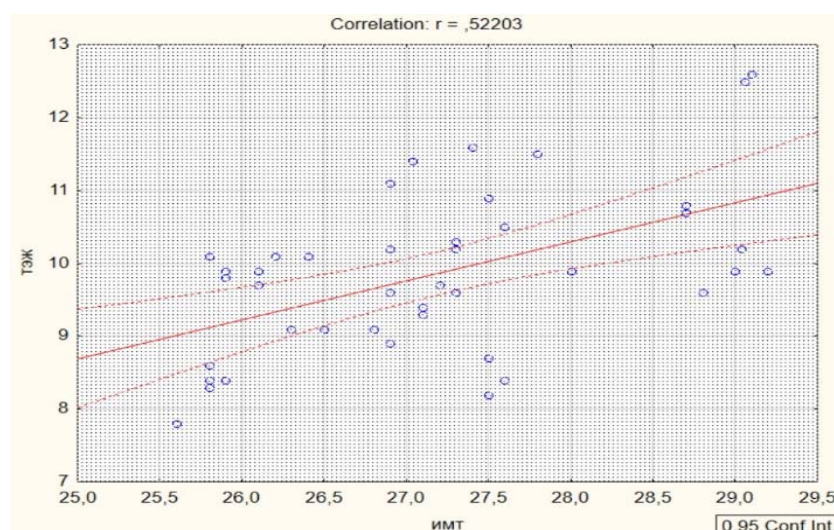


Рисунок 17. Корреляция ИМТ и ТЭЖ во 2 группе ($r_2 = 0,52$; $p < 0,01$)

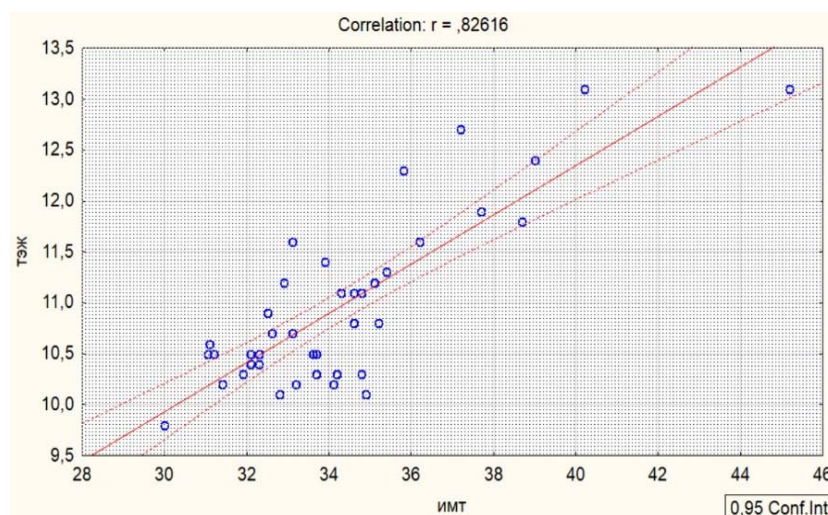


Рисунок 18. Корреляция ИМТ и ТЭЖ в 3 группе ($r = 0,82$; $p < 0,001$)

Эпикардиальный жир, в свою очередь, как маркер кардиоваскулярного риска, имел тесные корреляционные связи с показателями абдоминального ожирения, уровнем липидов и параметрами углеводного статуса, наиболее значимо проявляющимися у больных с избыточной массой тела (2 группа) и, особенно, с ожирением (3 группа). При нормальном ИМТ у больных с ИБС и АГ (1 группа, МНЗФ) ТЭЖ ассоциировалась только с показателями липидного профиля, а у больных 4 группы (условно МЗ) подобных корреляций не выявлено, табл. 3.12.

Таблица 3.12.

Коэффициент корреляции между ТЭЖ и основными кардиометаболическими ФР

Показатели	ОТ	ОТ/ОБ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ГПн	НОМА -IR	VAI
ТЭЖ 1 группа (r)	0,12	0,22	0,48 **	-0,49 ***	0,68 ***	0,09	0,11	0,23
ТЭЖ 2 группа (r)	0,49 **	0,52 ***	0,31 *	-0,35 *	0,46 *	0,42 **	0,41 **	0,50 ***
ТЭЖ 3 группа (r)	0,86 ***	0,57 ***	0,46 **	-0,57 **	0,56 ***	0,58 ***	0,49 ***	0,71 ***
ТЭЖ 4 группа (r)	0,20	0,11	0,1	0,17	0,23	0,12	0,13	0,22

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность значения коэффициента корреляции

Таким образом, у больных при равновесном коморбидном статусе (1 – 3 группы) определяющим фактором кардиометаболического риска служит выраженность метаболических нарушений, характеризующаяся изменениями липидного и углеводного обмена, с одной стороны, степенью висцерального ожирения, – с другой. Констатирован рост ассоциативных связей в зависимости от наличия абдоминального и висцерального ожирения. В 1 группе (при отсутствии избыточного веса и ожирения) наблюдалась прямая связь ТЭЖ/ТИЖ с липидными показателями. При избыточных висцеральных отложениях (2 и, особенно, 3 группа) отмечена высокая прямая корреляция между ТЭЖ/ТИЖ и косвенными маркерами абдоминального ожирения, показателями липидного и углеводного статуса. В 4 группе (без МН) значимые ассоциации не обнаружены. Висцеральное отложение жира у больных коморбидной кардиальной патологией способствует существенному повышению факторов КМР, ассоциированных между собой.

ГЛАВА 4. КАРДИОВАСКУЛЯРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

4.1. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ КАМЕР СЕРДЦА

При анализе данных, полученных при проведении двухмерной ЭхоКГ видно, что по мере увеличения висцеральных жировых отложений закономерно происходило увеличение ИММ ЛЖ: в 1 группе – у 8 пациентов (27,6%), во 2 группе – у 24 (55,8%), в 3 группе – у 36 (90%). Однако, выраженная, диагностически значимая, ГЛЖ с ИММ ЛЖ более 115 г/м² определялась только у больных с ожирением (3 группа), табл. 4.1. Что касается ИОТ, то с большей долей достоверности у всех больных с МНЗФ (1 – 3 группы) эта величина превосходила нормативную, что позволяло судить о различных типах ремоделирования ЛЖ. Так, у тучных больных патологические типы ремоделирования ЛЖ зарегистрированы у 70 больных (84,3%). А именно: во 2 группе – у 36 больных (83,7%), в 3 группе – у 34 (85,0%), в то время как в 1 группе – у 10 (34,4%). То есть, у тучных больных структурно-геометрические изменения встречались достоверно чаще по сравнению с 1 группой ($\chi^2=26,174$; $p<0,001$). При оценке типов ремоделирования ЛЖ в группах тучных пациентов (2 и 3 группы) преобладающей являлась концентрическая ГЛЖ с ИОТ>0,42, диагностированная у 48,2% больных, меньшую часть (24,1%) составляли больные с эксцентрической ГЛЖ, а число лиц с нормальной геометрией ЛЖ было наименьшим. У пациентов 1 группы концентрическая гипертрофия встречалась у 5 больных (17,2%), а у лиц 4 группы (без МН) преобладала нормальная геометрия ЛЖ (23 чел. – 88,5%), рис. 19. При сравнении структурного ремоделирования ЛЖ у больных 1 группы и 4 группы мы учитывали наличие ИБС в 1 группе, которая сама по себе способствует ремоделированию сердца. Но при сравнении пациентов 1 – 3 групп (идентичных в коморбидном плане) отличия в типах ремоделирования ЛЖ,

по-видимому, были обусловлены не только общим ожирением, но и толщиной эпикардиальных отложений с последующим липотоксическим эффектом и фиброзом.

При анализе внутренних размеров (КДР, КСР) и объемных показателей ЛЖ (УО, КДО, КСО) у пациентов с МНЗФ (1 – 3 группы) продемонстрировано увеличение этих величин в пределах спектра нормальных значений. Тем не менее, максимальные значения регистрировались в 3 группе (свидетельство хронической перегрузкой объемом и давлением в условиях ожирения), что приводило к формированию эксцентрической ГЛЖ. Показатель ФВ ЛЖ в группах с МНЗФ указывал на наличие СНсФВ ($\geq 50\%$), табл. 4.1.

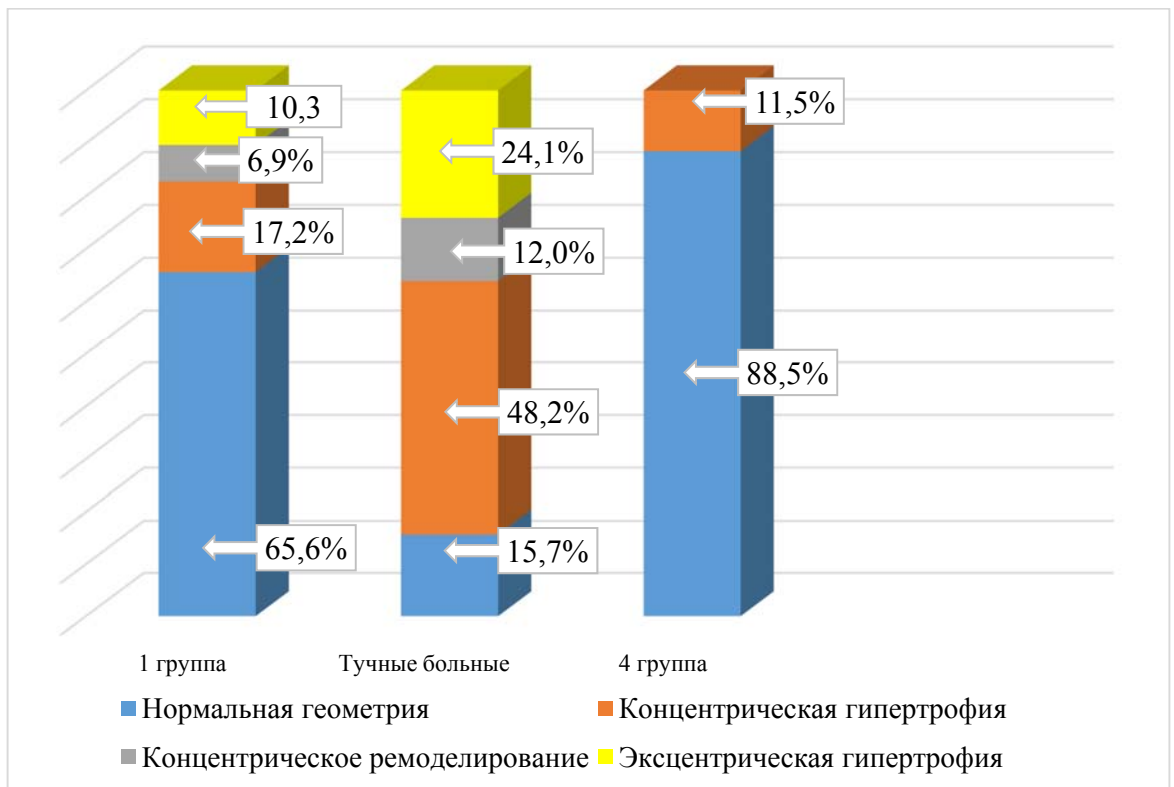


Рисунок 19. Типы ремоделирования левого желудочка

Структурно-функциональные показатели ЛЖ

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
ИММ ЛЖ, г/м ²	102,3±22,5	110,5±12,4	121,1±19,6	76,3±10,9	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
МЖП, мм	10,3±1,1	10,9±1,1	11,9±0,9	7,7±0,8	p ₁₋₄ <0,01 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ТЗС _д , мм	10,0±1,1	10,72±1,2	11,6±0,7	7,5±0,9	p ₁₋₄ <0,01 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ИОТ	0,39±0,01	0,42±0,008	0,43±0,009	0,30±0,009	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
КДР, мм	52,8±2,1	53,9±3,5	54,9±3,7	49,4±2,5	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
КСР, мм	33,6±1,7	36,5±2,9	36,8±3,1	28,4±2,6	p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
КДО, мл	140,8±20,5	148,3±23,1	151,3±22,9	114,2±20,7	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
КСО, мл	51,3±14,1	55,1±13,7	55,2±14,5	30,3±11,8	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Ударный объем ЛЖ, мл	89,5±1,8	93,2±2,1	96,1±1,9	83,9±2,0	p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ФВ, %	59,7±1,48	59,3±1,53	59,2±1,72	69,8±0,44	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
МСд, дин/см ²	148,5±9,08	160,0±5,44	187,5±5,9	90,8±5,7	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

У идентичных (в коморбидном плане) больных 1 – 3 групп отмечена закономерная тенденция к увеличению ИММ ЛЖ. С увеличением эпикардиального и общего ожирения происходило ремоделирование ЛЖ. Если у больных группы контроля в 90% отмечалась нормальная геометрия ЛЖ, то при метаболических нарушениях у больных с нормальным весом (1 группа) формируется концентрическая гипертрофия ЛЖ (17,2%), концентрическое ремоделирование (6,9%). У тучных больных преобладающим типом ремоделирования ЛЖ становится концентрическая гипертрофия (48,2%), увеличивается число больных с эксцентрической гипертрофией (24,1%). То есть, наличие большего количества эпикардиального жира оказывает модулирующее отрицательное влияние на геометрическую трансформацию камер сердца, формируя патологические типы ремоделирования.

4.2. ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОМ ФЕНОТИПЕ

Диастолическая дисфункция – наиболее ранний предвестник структурно-функционального ремоделирования. Избыточное накопление интраабдоминальной и эпикардиальной жировой ткани и ее дисфункция, в сочетании с АГ и ИБС, способствуют развитию фиброза, приводящему к повышенной жесткости миокарда с появлением зон диссинергий в стенках ЛЖ, что ведет к возникновению диастолических нарушений.

У 81 больного (72,3%) при МНЗФ (1 – 3 группы наблюдения) определялась I степень нарушения процессов релаксации, которая характеризовала гипертрофический тип ДД, сопровождающийся снижением трансмитрального соотношения – $E/A \leq 0,8$, увеличением длительности изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения (DTE), табл. 4.2. Что касается скоростей движения фиброзного кольца (ФК) МК (è) на септальной и латеральной части

в фазу раннего наполнения, то указанные параметры не достигали патологических значений, однако необходимо отметить более низкие показатели в 1 группе по сравнению с 4 и в 3 группе по отношению к 1 ($p < 0,05$). Снижение скорости движения миокарда доказывало влияние избыточных висцеральных отложений (эпикардальных/интраабдоминальных) на нарушение релаксации ЛЖ.

Индекс объема ЛП в 1 – 3 группах находился в пределах нормальных значений. Тем не менее, при сравнении больных 1 и 4 групп индекс V ЛП оказался достоверно выше в 1 группе, чем в группе контроля, а в группе с общим ожирением он значительно превышал данный показатель больных 1 группы, что свидетельствовало о воздействии эпикардального и интраабдоминального ожирения на формирование ремоделирования ЛП. Давление в ЛП (пиковая скорость трикуспидальной регургитации) во всех группах находилось в пределах нормальных величин.

Дальнейшее повышение жесткости стенок ЛЖ и еще более медленное их расслабление определял псевдонормальный тип ДД, который встречался у 31 пациента (27,7%). Псевдонормальный тип трансмитрального кровотока характеризовался значением E/A $> 0,8$ – $< 2,0$, укорочением длительности изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTE), что, по-видимому, способствовало росту давления в ЛЖ, увеличению объемов ЛП (особенно выраженное у тучных больных – V ЛП = $34,8 \pm 1,6$ мл/м²), повышению систолического давления в ЛА (скорость трикуспидальной регургитации = $2,9 \pm 0,1$ м/с). У больных без МН (4 группа) II тип ДД не регистрировался, что характеризовало более высокий комплаенс миокарда левого желудочка у данной категории пациентов в отсутствии висцерального ожирения.

Нарушение диастолической функции ЛЖ при МНЗФ подтверждалось увеличением преднагрузки на ЛЖ, которое отражалось в росте показателя МСд, значительно возросшем в 3 группе больных, табл. 4.1.

Таблица 4.2.

Данные трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
Норма	-	-	-	18 (69,2%)	
Первая степень ДД (гипертрофический тип)	21 (72,4%)	32 (74,4%)	28 (70%)	8 (30,8%)	
E/A	0,81±0,19	0,74±0,21	0,78±0,32	0,89±0,17	p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
è латеральная, м/с	0,13±0,02	0,13±0,02	0,12±0,01	0,14±0,02	p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
è септальная, м/с	0,12±0,01	0,11±0,02	0,11±0,02	0,13±0,02	p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
E/ è	3,7±0,6	4,0±0,9	3,7±0,8	3,7±0,6	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
V TP, м/с	2,1±0,2	2,3±0,2	2,4±0,3	2,2±0,3	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Индекс VЛП, мл/м ²	25,8±0,8	28,8±0,6	29,2±0,7	21,6±0,5	p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
DTE, мс	229,4±2,5	238,3±4,9	231,4±4,7	228,1±1,6	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
IVRT, мс	104,5±3,3	108,9±3,7	104,7±3,1	100,3±0,8	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Вторая степень ДД (псевдонормальный тип)	8 (27,6%)	11 (25,6%)	12 (30%)	-	
E/A	1,24±0,3	1,24±0,3	1,35±0,3	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

è латеральная, м/с	0,09±0,008	0,08±0,007	0,09±0,07	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
è септальная, м/с	0,07±0,003	0,07±0,003	0,07±0,08	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
E/è	11,9±0,7	12,7±0,5	12,0±0,9	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
V TP, м/с	2,8±0,1	2,8±0,1	2,9±0,1	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ИВЛП, мл/м ²	33,9±2,1	34,4±1,8	34,8±1,6	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
DTE, сек	148,1±2,1	146,5±2,1	147,9±4,1	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
IVRT, сек	87,2±3,8	82,8±2,2	81,8±3,2	-	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

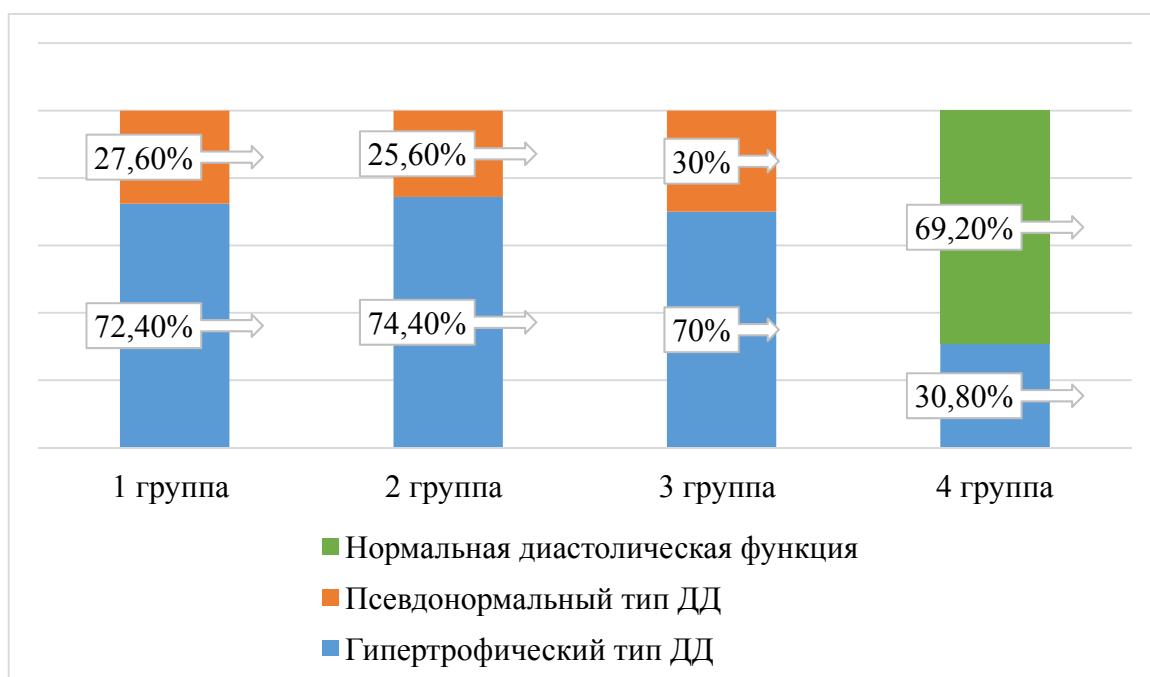


Рисунок 20. Типы диастолической дисфункции

Иными словами, у 100 % больных коморбидной кардиальной патологией с МНЗФ (1 – 3 группы), независимо от ИМТ, диагностировано нарушение диастолической функции ЛЖ, свидетельствующее о нарушении

податливости (расслабления) стенок ЛЖ: гипертрофический тип определялся у 81 человека (72,3%), псевдонормальный – у 31 (27,7%), рис. 20. В 4 группе у 18 (69,2%) больных регистрировалась нормальная диастолическая функция, у 8 (30,8%) – гипертрофический тип диастолической дисфункции. При сравнении лиц 1 и 4 группы отметим, что в 1 группе не было больных с нормальной диастолической функцией, что, возможно, объяснялось наличием коморбидной кардиальной патологии.

4.3. КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

При МНЗФ с избыточным накоплением висцеральных жировых масс формируются гемодинамические изменения, приводящие к нарушению кардиоваскулярной морфологии.

Как показал анализ структурно-функциональных показателей ЛЖ, нарастание ИМТ во 2 и 3 группах, а также сопутствовавшее ему увеличение ТИЖ ($r_2 = 0,82$; $p < 0,05$ и $r_3 = 0,91$; $p < 0,001$) и ТЭЖ ($r_2 = 0,85$; $p < 0,05$ и $r_3 = 0,79$; $p < 0,001$) сопровождалось возросшим показателем ИММ ЛЖ, что могло указывать на негативное воздействие висцеральных жировых депо при формировании ГЛЖ. Так, у тучных больных (2 и 3 группа) выявлена прямая корреляция ИММ ЛЖ с ТЭЖ ($r_2 = 0,33$; $p < 0,05$; $r_3 = 0,77$; $p < 0,001$) и ТИЖ ($r_2 = 0,51$; $p < 0,001$ и $r_3 = 0,63$; $p < 0,001$), рис. 21, 22. В 1 группе больных ИММ ЛЖ также был ассоциирован с ТЭЖ, но связь была менее выражена, чем у больных с повышенной массой тела ($r_1 = 0,41$; $p < 0,05$). В 4 группе (без МН) прямой зависимости ИММ ЛЖ с ТЭЖ/ТИЖ не получено ($r_4 = 0,20$; $p > 0,05$ и $r_4 = 0,17$; $p > 0,05$).

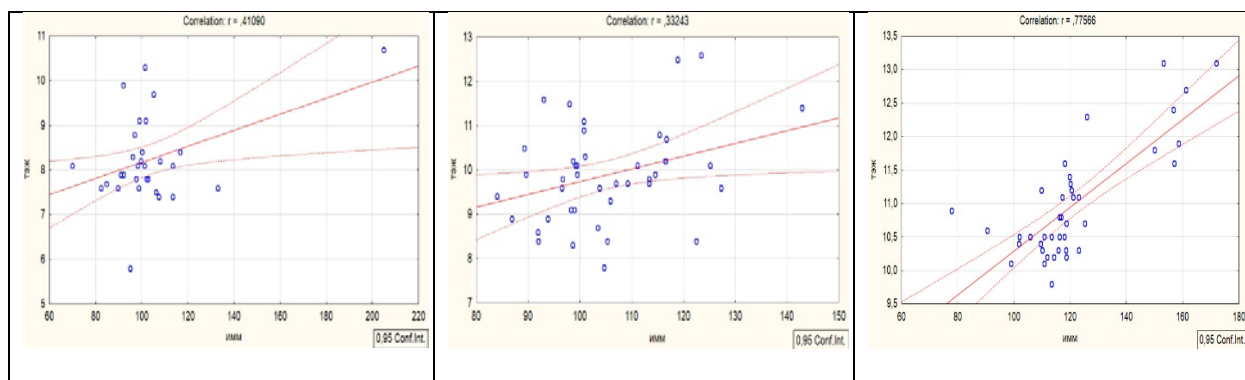


Рисунок 21. Взаимосвязь между ИММ ЛЖ и ТЭЖ в 1 ($r_1 = 0,41$; $p < 0,05$), во 2 ($r_2 = 0,33$; $p < 0,05$) и в 3 группе пациентов ($r_3 = 0,77$; $p < 0,001$)

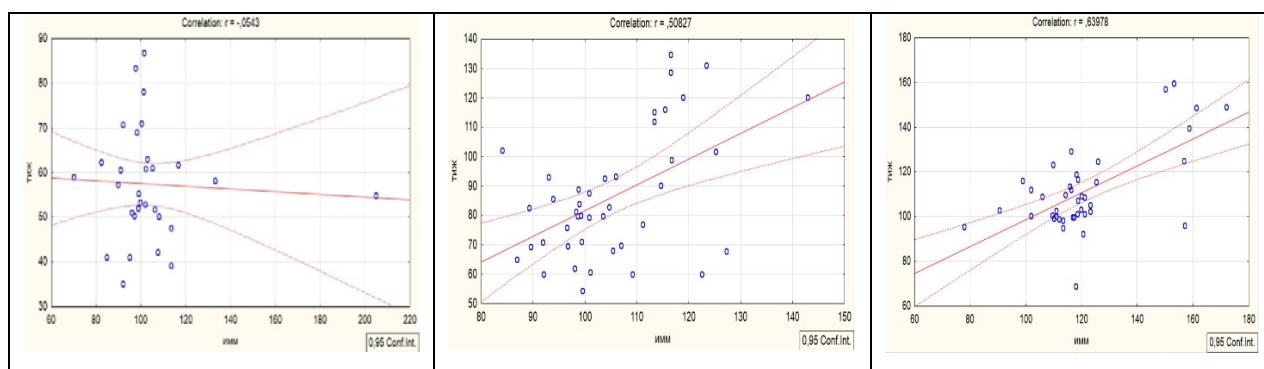


Рисунок 22. Взаимосвязь между ИММ ЛЖ и ТИЖ в 1 ($r_1 = 0,05$; $p > 0,05$), во 2 ($r_2 = 0,51$; $p < 0,001$) и 3 группе больных ($r_3 = 0,63$; $p < 0,001$)

Нужно подчеркнуть, что ИММ ЛЖ у тучных больных (2 и 3 группа) был тесно связан со всеми метаболическими ФР (особенно с индексом VAI и ТГ). В 1 группе ИММ ЛЖ ассоциировался с повышенным уровнем ТГ, а в 4 группе ассоциативных связей между ИММ ЛЖ и метаболическими ФР не выявлено, табл. 4.3. Необходимо отметить, что толщина подкожного жира не ассоциировалась со структурно-морфометрическими показателями ремоделирования ЛЖ во всех группах больных. То есть, подкожный жир не оказывал существенного влияния на ремоделирование сердца.

Корреляция индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) с основными кардиометаболическими ФР

Показатели	1 группа (r ₁)	2 группа (r ₂)	3 группа (r ₃)	4 группа (r ₄)
ИМТ	0,22	0,51***	0,76***	0,11
ОТ/ОБ	0,11	0,37*	0,50***	0,21
VAI	0,12	0,68**	0,58**	0,14
НОМА-IR	0,11	0,43*	0,43**	0,17
ТГ	0,31*	0,47*	0,69***	0,21
ХС ЛНП	0,18	0,32*	0,46*	0,13

Примечание: *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – достоверность значения коэффициента корреляции

Нарастание ИММ ЛЖ при ожирении (3 группа) сопровождалось достоверным увеличением УО ЛЖ (r₃ = 0,37; p < 0,05). В условиях перегрузки давлением и объемом (глава 4.1 – 4.2), у тучных больных одновременно с увеличением ИММ ЛЖ формировалась эксцентрическая ГЛЖ – увеличение КДО (r₂₋₃ = 0,43; p < 0,01), рис. 23. В 1 и 4 группе корреляция между ИММ и КДО не установлена (r₁ = 0,22; p > 0,05), (r₄ = 0,16; p > 0,05).

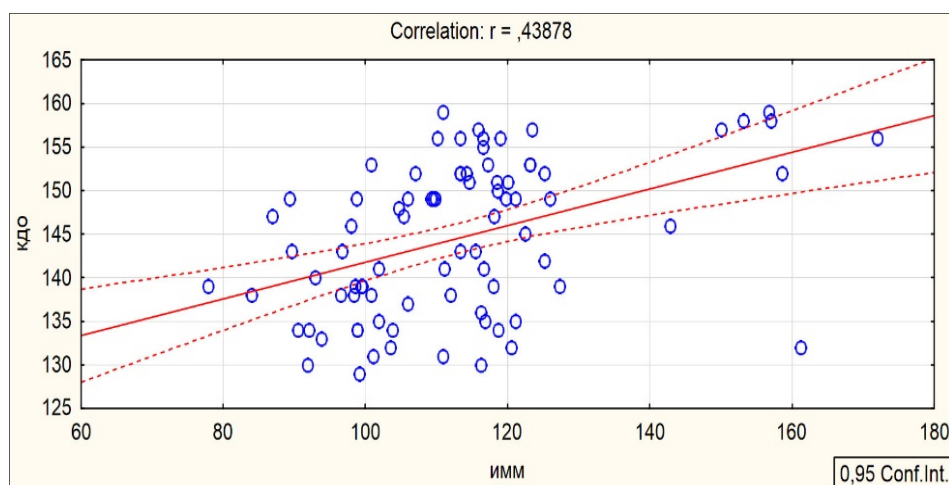


Рисунок 23. Взаимосвязь между ИММ и КДО у тучных больных (r₂₋₃ = 0,43; p < 0,01)

Необходимо отметить, что у тучных больных (2 и 3 группа), увеличение толщины висцерального жира (ТЭЖ/ТИЖ) ассоциировалось с изменением функциональных параметров ЛЖ – КДО, (рис. 24, 25); в 1 и 4 группе значимых

корреляций не получено: ТЭЖ – КДО ($r_1 = 0,25$; $p > 0,05$), ($r_4 = 0,11$; $p > 0,05$);
 ТИЖ – КДО ($r_1 = 0,09$; $p > 0,05$), ($r_4 = 0,14$; $p > 0,05$).

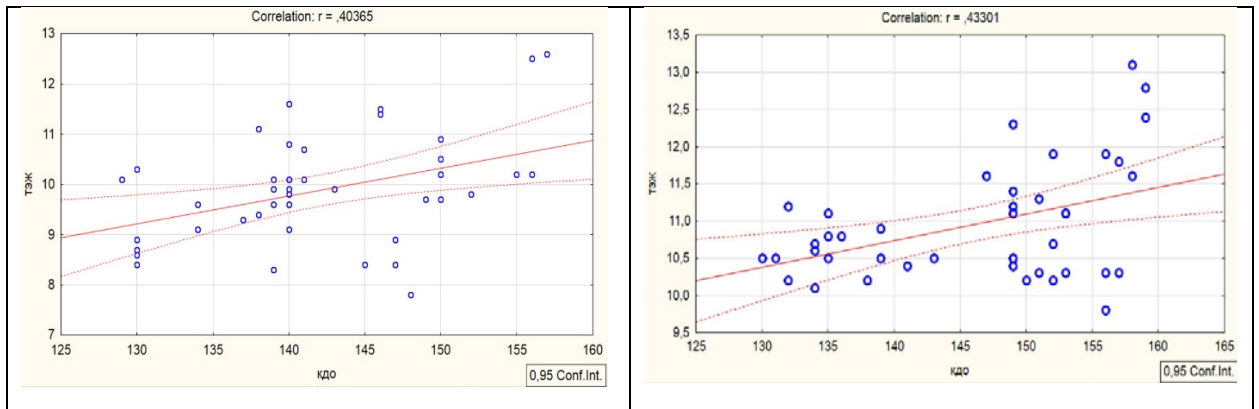


Рисунок 24. Корреляция КДО и ТЭЖ во 2 ($r_2 = 0,40$; $p < 0,01$) и 3 группе пациентов ($r_3 = 0,43$; $p < 0,01$)

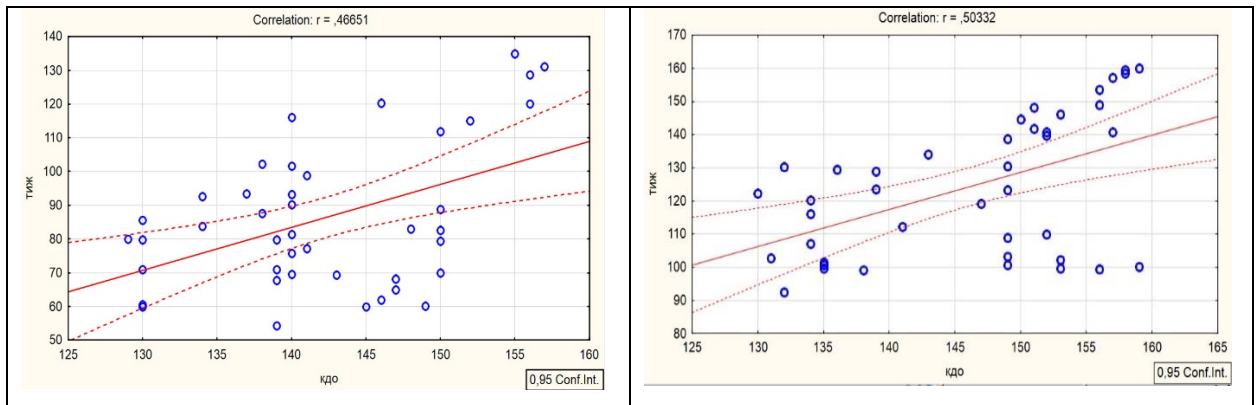


Рисунок 25. Корреляция КДО и ТИЖ во 2 ($r_2 = 0,46$; $p < 0,01$) и 3 группе пациентов ($r_3 = 0,50$; $p < 0,001$)

Исследование выявило в 3 группе больных наличие прямой корреляции НОМА-IR с КДО ЛЖ ($r_3 = 0,61$; $p < 0,001$), рис. 26. В 1, 2 и 4 группах подобная связь не подтвердилась ($r_1 = 0,11$; $p > 0,05$; $r_2 = 0,23$; $p > 0,05$; $r_4 = 0,08$; $p > 0,05$).

Таким образом, можно говорить о прямом негативном воздействии висцерального ожирения и его маркеров (ТЭЖ/ТИЖ) вкпе с инсулинорезистентностью на структурно-морфометрические показатели ЛЖ.

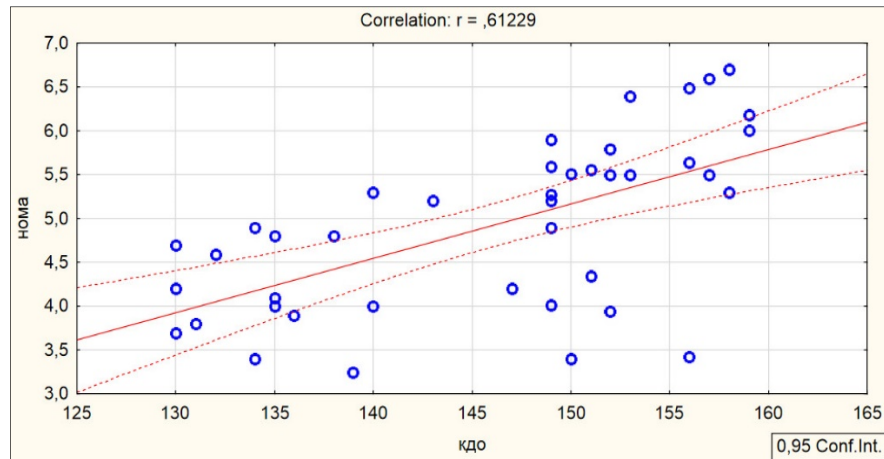


Рисунок 26. Корреляция КДО и НОМА-IR в 3 группе пациентов ($r_3 = 0,61$; $p < 0,001$)

Увеличение преднагрузки сопровождалось повышением МСд, значение которого превосходило полученные данные не только у больных с нормальным, но и с избыточным весом ($p < 0,001$). Величина МСд у тучных больных была прямо связана с индексом VAI ($r_{2-3} = 0,65$; $p < 0,01$) и показателем величины висцерального эктопического ожирения – ТЭЖ ($r_{2-3} = 0,55$; $p < 0,01$). Рост увеличения преднагрузки во 2 и 3 группах совпадал с трендом увеличения КДО ($r_{2-3} = 0,52$; $p < 0,01$) и, особенно, – с Vлп ($r_{2-3} = 0,71$; $p < 0,01$). Объем ЛП, характеризующий геометрическое ремоделирование предсердия, увеличивался пропорционально степени эпикардиального ожирения в 1 – 3 группах больных ($r_1 = 0,50$; $p < 0,05$; $r_2 = 0,35$, $p < 0,05$; $r_3 = 0,52$, $p < 0,01$), рис. 27. В 4 группе связь между объемом ЛП и толщиной эпикардиального жира не выявлена ($r_4 = 0,11$; $p > 0,05$).

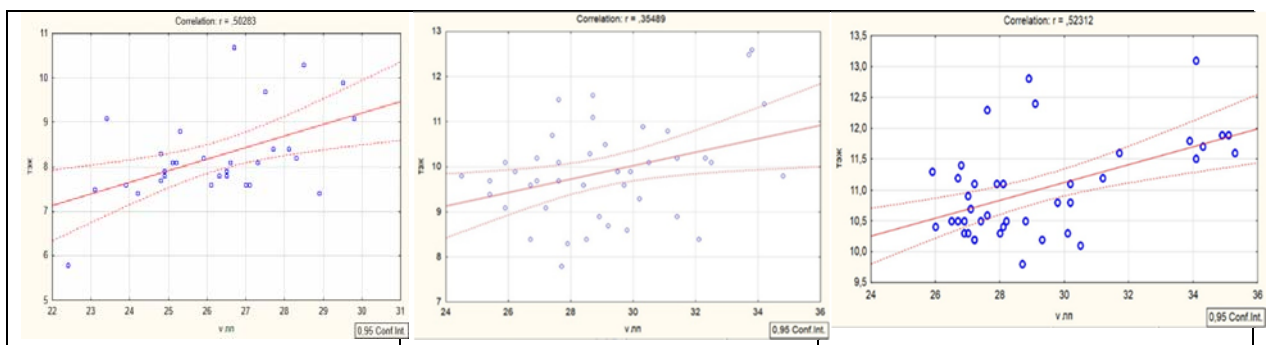


Рисунок 27. Корреляция VЛП и ТЭЖ в 1 ($r_1 = 0,50$; $p < 0,05$) во 2 ($r_2 = 0,35$; $p < 0,05$) и в 3 группе пациентов ($r_3 = 0,52$; $p < 0,01$)

Повышение ИМТ и нарастание толщины интраабдоминального жирового депо у тучных больных сопровождалось растяжением стенки ЛП и увеличением его объема (2, 3 группа), что можно объяснить гемодинамической перегрузкой (объемом и давлением) у тучных больных, рис. 28.

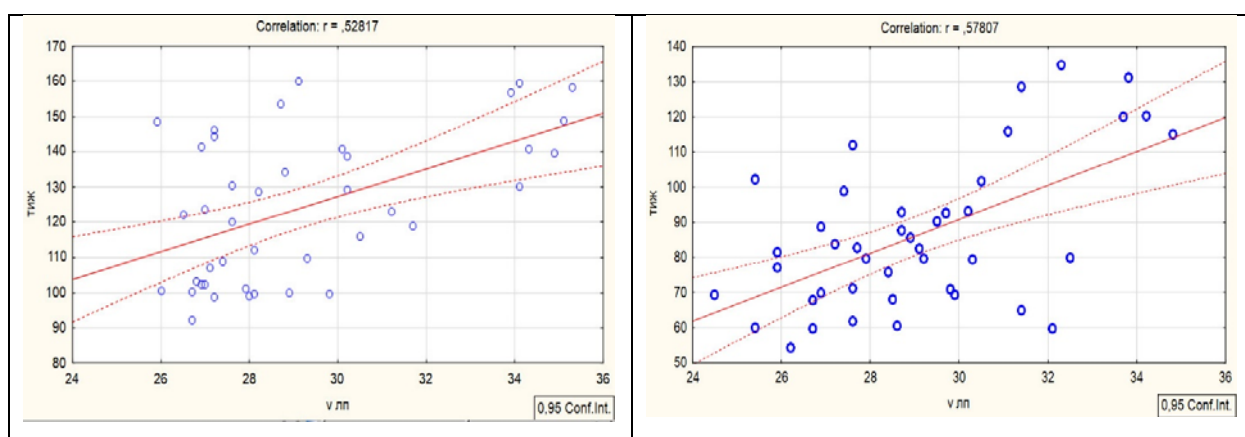


Рисунок 28. Корреляция VLP и TIJK во 2 ($r_2 = 0,53$; $p < 0,05$) и в 3 группе пациентов ($r_3 = 0,58$; $p < 0,001$)

Таким образом, при МНЗФ висцеральные жировые массы (интраабдоминальные, эпикардиальные) оказывали прямое негативное влияние на структурно-геометрические параметры ЛЖ. У больных с избыточной массой тела и ожирением выявлена прямая ассоциация средней и высокой силы между показателями висцерального ожирения (ТЭЖ/ТИЖ) и параметрами ремоделирования ЛЖ, которые тесно коррелировали с метаболическими ФР. Получена прямая корреляция между ремоделированием ЛП и маркерами висцерального ожирения. Самой неблагоприятной группой оказались пациенты ИБС с АГ и ожирением, которая характеризовалась высокими цифрами ТЭЖ/ТИЖ и тесной корреляцией с патологической трансформацией сердца. Во 2 группе (избыточная масса тела) количество висцерального жира (ТЭЖ/ТИЖ) также прямо ассоциировалось с основными факторами метаболизма и структурно-функциональными показателями сердца, но связь была менее тесной. Пациенты 1 группы с такой же

кардиальной патологией, как во 2 и 3 группе, но с ИМТ <25 кг/м² обнаруживали связь на уровне эпикардального жира с отдельными параметрами метаболизма, показателями геометрической и диастолической функции ЛЖ. Следует отметить, что в 4 группе (условно метаболически здоровые) не только значения ТЭЖ/ТИЖ были нормальными, но они не ассоциировались с основными кардиометаболическими ФР.

4.4. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ. ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ

Ремоделирование сосудов – поэтапный процесс, характеризующийся значительными изменениями в стенке крупных сосудов (аорта, сонные, плечевые артерии). Ключевое значение для модулирования функции сосудов имеет эндотелий. Повреждающее влияние на эндотелий оказывает повышенное АД, дислипидемия, гипергликемия, избыточная масса тела [80, 104]. При изучении эндотелиальной функции (на примере плечевой артерии) 11 больных (9,8%) МНЗФ, которым диагностирована ИБС стабильная стенокардия напряжения III ФК и ХСН III ФК были исключены из исследования ЭЗВД (прием пролонгированных нитратов, диуретиков). У остальных 99 больных (90,2%) с МНЗФ (1 – 3 группы), независимо от ИМТ, выявлено нарушение вазодилатации и преобладание вазоконстрикторных реакций, табл. 4.4. Так, прирост диаметра плечевой артерии $<10\%$ (в трех группах) отмечен только у 3 больных (3%), в то время как вазоконстрикция констатирована у 96 больных (97%). У пациентов группы контроля преобладающей являлась вазодилатация – 14 человек (63,6%), прирост диаметра плечевой артерии $<10\%$ зарегистрирован у 8 (36,4%). Одновременно с дисфункцией эндотелия продемонстрировано утолщение КИМ общей сонной артерии, величина которого в 1 группе не только достоверно

превышала величину КИМ лиц группы контроля, но и оказалась выше у больных с ожирением, по сравнению с больными 1 группы ($p < 0,05$)

Таблица 4.4.

Эндотелий-зависимая вазодилатация и величина комплекса интима-медиа

Показатели	1 группа n=26	2 группа n=38	3 группа n=35	4 группа n=22
Величина КИМ, мм	1,1±0,02*	1,12±0,08	1,17±0,02#	0,86±0,08
Исходный диаметр ПА, мм	4,71±0,08***	4,74±0,07	4,75±0,09	4,45±0,11
Диаметр ПА через 60 сек после декомпрессии, мм	4,30±0,09***	4,29±0,09	4,31±0,08	4,93±0,11
Констрикция ПА, число больных, n (%)	25 (96,2%)	38 (100%)	33 (94,3%)	-
Прирост Д ПА <10%, число больных, n (%)	1 (3,8%)	-	2 (5,7%)	8 (36,4%)
Прирост Д ПА >10% (норма), число больных, n (%)	-	-	-	14 (63,6%)

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий 1 и 4 группы; # $p < 0,05$ – различия между показателями 1 и 3 группы

При сопоставлении показателей висцерального ожирения (ТИЖ, ТЭЖ) с субклиническим параметром каротидного атеросклероза (ВКИМ), особенно тесными коэффициенты корреляции оказались у тучных больных (2 и 3 группа), табл. 4.5. Отмечена прямая ассоциация между величиной КИМ и атерогенными липидами у всех больных (1 – 3 группы), независимо от ИМТ. Подобная тенденция прослеживалась и в отношении эндотелий-зависимой вазодилатации. У тучных больных (2 и 3 группы) продемонстрировано влияние инсулинорезистентности (НОМА-IR) на структурно-функциональные свойства сосудов, была выявлена прямая ассоциация показателей сосудистого ремоделирования с интегральным показателем адипозопатии – индексом VAI. У больных 1 и 4 групп вазомоторная функция эндотелия не была связана с нарушением инсулинорезистентности и с показателем адипозопатии.

Корреляция между метаболическими ФР, толщиной эпикардального/интраабдоминального жира и параметрами васкулярного ремоделирования

Показатели	ВКИМ (r)				ЭЗВД (r)			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ТЭЖ	0,58***	0,38*	0,55***	0,27	0,63***	0,55***	0,48**	0,12
ТИЖ	0,12	0,33*	0,46***	0,11	0,15	0,49***	0,36**	0,11
ИМТ	0,19	0,44***	0,62***	0,23	0,14	0,73***	0,54***	0,05
ХС ЛНП	0,47***	0,63***	0,60***	0,12	0,57***	0,34**	0,36***	0,13
ТГ	0,43*	0,54***	0,48***	0,18	0,54***	0,42**	0,42***	0,23
VAI	0,20	0,33*	0,49***	0,10	0,20	0,62***	0,51**	0,21
НОМА-IR	0,13	0,33*	0,51**	0,09	0,13	0,56***	0,36***	0,10

Примечание: *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – достоверность значения коэффициента корреляции

Для выявления предикторов нарушения ЭЗВД в группах больных с МНЗФ применялся метод множественного регрессионного анализа, табл. 4.6 – 4.8.

Для 1 группы регрессионное уравнение имело следующий вид: ЭЗВД=0,72-0,1×ТЭЖ. Регрессионная модель (F=11,1; p<0,002) являлась статистически значимой. Предиктор ТЭЖ вносил наибольший вклад в прогноз ЭЗВД ($\beta=0,5$; p<0,002) и на 38% в данной модели предопределял нарушение ЭЗВД, табл. 4.6. Показатель чувствительности для данной регрессионной модели равен 0,96, специфичности – 0,93.

Таблица 4.6.

Показатели регрессионной модели для выявления предикторов ЭЗВД в 1 группе

Детерминанта	Коэффициент детерминации (R ²)	Регрессионный коэффициент (β)	Стандартизированный регрессионный коэффициент (β)	Влияние	
				F	P
ТЭЖ	38%	0,1	-0,5		
константа		0,7		11,1	<0,002

Для 2 группы регрессионное уравнение обозначалось несколько по-другому: ЭЗВД=3,31-0,1×ИМТ. Регрессионная модель (F=37,1; p<0,001) являлась статистически значимой. Предиктор ИМТ вносил наибольший вклад

в прогноз ЭЗВД ($\beta=0,7$; $p<0,001$) и на 48% в данной модели предопределял нарушение ЭЗВД, табл. 4.7. Чувствительность и специфичность данной регрессионной модели составляли 0,96.

Таблица 4.7.

Показатели регрессионной модели для выявления предикторов ЭЗВД во 2 группе

Детерминанта	Коэффициент детерминации (R^2)	Регрессионный коэффициент (β)	Стандартизированный регрессионный коэффициент (β)	Влияние	
				F	P
ИМТ	48,1 %	0,1	-0,7		
константа		3,3		37,1	<0,001

Для 3 группы регрессия определяла функциональную зависимость следующим образом: $\text{ЭЗВД}=0,94-0,03 \times \text{ИМТ}$. Регрессионная модель ($F=14,7$; $p<0,001$) являлась статистически значимой. Предиктор ИМТ вносил наибольший вклад в прогноз ЭЗВД ($\beta=0,5$; $p<0,001$) и на 27,3% в данной модели предопределял нарушение ЭЗВД, табл. 4.8. При оценке качества модели данной регрессии чувствительность анализа – 0,96, специфичность метода – 0,96.

Таблица 4.8.

Показатели регрессионной модели для выявления предикторов ЭЗВД в 3 группе

Детерминанта	Коэффициент детерминации (R^2)	Регрессионный коэффициент (β)	Стандартизированный регрессионный коэффициент (β)	Влияние	
				F	P
ИМТ	27,3 %	0,03	-0,5		
константа		0,9		14,7	<0,001

Для углубленного анализа, доказывающего влияние висцеральных жировых депо совместно с ключевыми метаболическими факторами риска на дисфункцию эндотелия, был дополнительно проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Так, в 1 группе подтверждена связь между нарушением ЭЗВД и

наличием висцерального ожирения (ТЭЖ), метаболических ФР (ХС ЛНП, ТГ),
рис. 29.

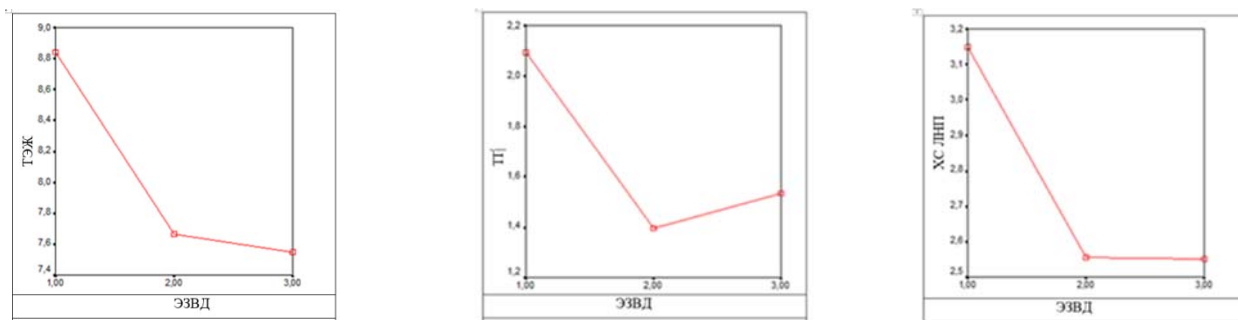


Рисунок 29. Влияние ТЭЖ ($F=9,2$; $p<0,001$), ТГ ($F=11,3$; $p<0,001$), ХС ЛНП ($F=6,5$; $p<0,005$), на ЭЗВД в 1 группе

В группе больных с избыточным весом (2 группа) на нарушение ЭЗВД в большей мере влияли такие показатели, как ИМТ, ТИЖ и НОМА-IR, рис. 30.

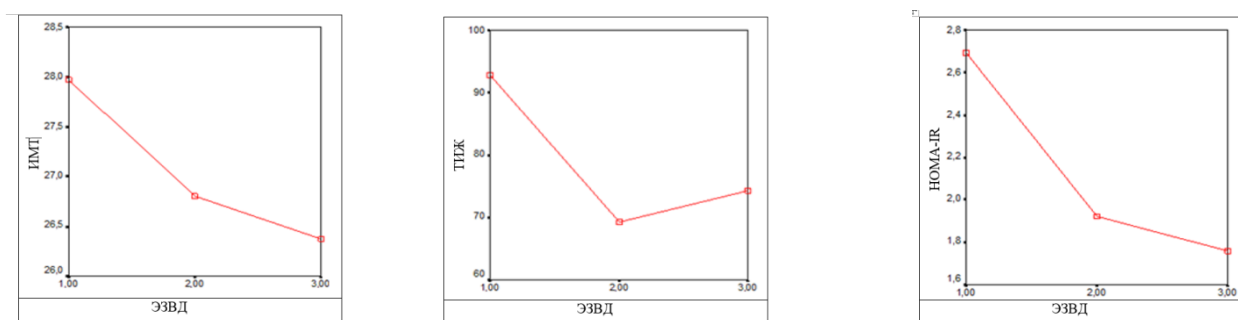


Рисунок 30. Влияние ИМТ ($F=17,8$; $p<0,05$), ТИЖ ($F=7,1$; $p<0,02$), НОМА-IR ($F=6,1$; $p<0,004$) на ЭЗВД во 2 группе

В группе больных с ожирением (3 группа) на нарушение ЭЗВД влияли показатели ИМТ, ТИЖ, ТГ, рис. 31.

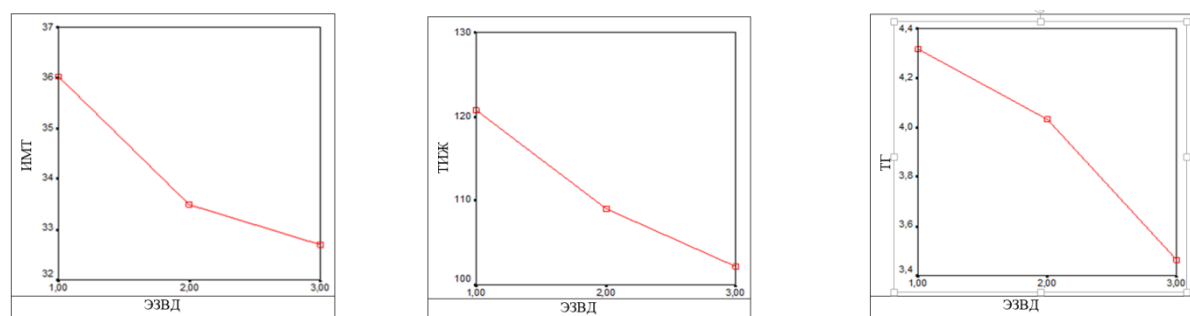


Рисунок 31. Влияние ИМТ ($F=5,5$; $p<0,008$), ТИЖ ($F=3,9$; $p<0,02$), ТГ ($F=2,9$; $p<0,06$) на ЭЗВД в 3 группе

Таким образом, углубленный регрессионный и дисперсионный анализ позволил установить, что у больных ИБС и АГ с МНЗФ при ИМТ <25 кг/м² существенное влияние на дисфункцию эндотелия оказывает ТЭЖ. В то время как у больных с избыточной массой тела и ожирением на эндотелиальную функцию в большей степени влияло накопление жировых масс в интраабдоминальном жировом депо (ТИЖ). При этом ремоделирование сосудов у тучных больных ассоциировалось с метаболическими факторами риска. У больных 4 группы (условно МЗ) дисфункция эндотелия зарегистрирована более, чем у 1/3 пациентов, однако прямых связей с висцеральным ожирением, индексом адипозопатии и инсулинорезистентности получено не было.

Результаты исследования показали, что увеличение массы тела у больных с ИБС и АГ способствовало прогрессированию дисфункции эндотелия. Доказано, что висцеральный жир – его структурные компоненты – интраабдоминальные и эпикардальные жировые массы изменяют структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки и являются предикторами дисфункции эндотелия.

ГЛАВА 5. МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫЙ ФЕНОТИП И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. ФАКТОРНЫЙ И МНОЖЕСТВЕННЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ И ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

5.1. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИРОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Ассоциация атеросклероза и НАЖБП отражена во многих исследовательских работах. Базисным моментом в формировании НАЖБП считают гипертриглицеридемию и эндотелиальную дисфункцию, а также наличие инсулинорезистентности, пероксидации липидов и воспалительных реакций [15]. В настоящей главе предпринята попытка рассмотреть ассоциацию структурно-морфологических параметров сердца и сосудов с основными маркерами висцерального ожирения и жировой инфильтрацией печени.

Для диагностики НАЖБП и исключения других причин поражения печени проводили тщательное клиническое обследование больных: анамнез (в том числе наличие алкоголизации), биохимический анализ крови, вирусологическое обследование, УЗ-исследование печени (см. главу 2). Отсутствие жалоб, значения опросника AUDIT-C $<1,41 \pm 0,92$, физикальных проявлений со стороны печени, повышения активности трансаминаз, выраженного увеличения ГГТ, значение коэффициента де Ритиса $<1,3$ позволяли исключить алкогольную болезнь печени, табл. 5.1, 5.2.

Таблица 5.1.

Данные опросника AUDIT-C

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26
Баллы	1,45±0,9	1,30±0,9	1,41±0,8	1,45±1,1

Биохимические проявления НАЖБП

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	p
АлАТ, Ед/л	20,8±3,7	28,7±11,8	37±10,9	20,3±3,9	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
АсАТ, Ед/л	20,2±3,5	24,3±6,4	35,2±6,4	20,4±3,6	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
АсАТ/АлАТ, коэффициент де Ритиса	0,97±0,3	0,84±0,2	0,95±0,2	0,98±0,2	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ГГТ, Ед/л	29,1±7,1	36,7±12,1	42,6±8,8	26,9±7,5	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
ЩФ, Ед/л	136,1±40,3	241,3±43,2	247,6±37,5	138,7±40,8	p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05

Для оценки риска лекарственного поражения печени проанализирован прием лекарственных препаратов в течении 2-х месяцев и более. У больных 1 и 4 группы клинические, биохимические показатели и УЗИ печени не позволяли диагностировать НАЖБП.

У тучных пациентов биохимические изменения в крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ) также носили неспецифический характер и колебались в пределах их нормальных значений, хотя и достоверно увеличивались у больных с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом, табл. 5.2. Тем не менее, на основании основных морфометрических проявлений НАЖБП (УЗИ печени – повышенная эхогенность, структура паренхимы, дистальное затухание эхосигнала, «обеднение» архитектоники печени, величина углов правой и левой долей печени) у больных 2 – 3 группы в 100% была диагностирована НАЖБП на стадии стеатоза. Максимальное количество набранных баллов, свидетельствующее о выраженных изменениях паренхимы

печени, определялось у тучных пациентов (во 2 группе – $10,6 \pm 0,13$ и в 3 – $12,2 \pm 0,72$), рис. 32. В 1 и в 4 группе – соответственно $0,22 \pm 0,51$ и $0,19 \pm 0,16$ балла, рис. 32.

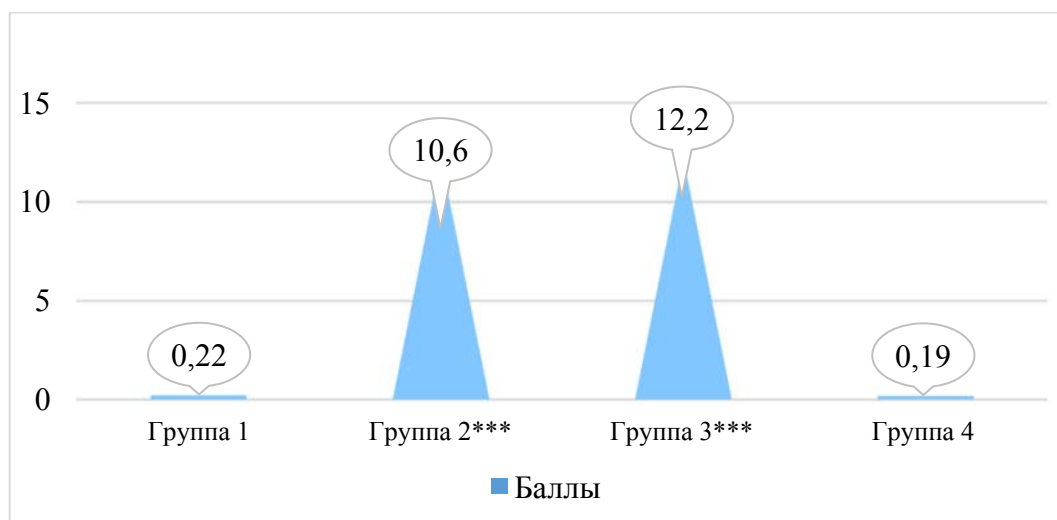


Рисунок 32. УЗ признаки НАЖБП (баллы)

Примечание: **p < 0,001; ***p < 0,001 – достоверность различий 1 группы по отношению ко 2 и 3; различия между показателями 1 и 4 группы статистически не значимы

Балльную оценку подтверждало увеличение размеров печени у тучных больных (данные УЗИ) по сравнению с пациентами 1 и 4 группы, рис. 33. Так, увеличение размеров наблюдалась достоверно чаще при ожирении: у 18 (41,9%) больных во 2 группе и у 30 (75,0%) – в 3 ($\chi^2=9,332$; $p=0,003$), табл. 5.3.

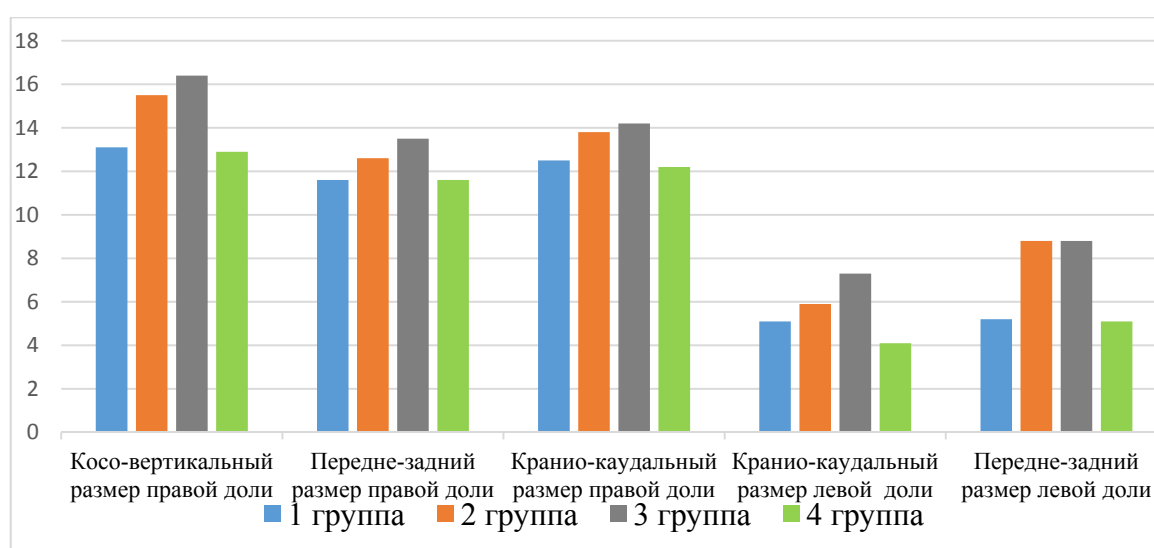


Рисунок 33. Размеры печени (см) у тучных больных и у больных с нормальным весом

Примечание: **p < 0,001; ***p < 0,001 – достоверность различий 1 группы по отношению ко 2 и 3; различия между показателями 1 и 4 группы статистически не значимы

Увеличение размеров печени

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26
Увеличение косо-вертикального размера правой доли печени, n/ %	–	18/ 41,9 %***	30/ 75,0 %***	–
Увеличение передне-заднего размера левой доли, n/ %	–	18/ 41,9 %***	30/ 75,0 %***	–

Примечание: *** $p < 0,001$ – достоверность различий 2, 3 группы по сравнению с 1 и 4

Итак, несмотря на субклинические признаки и небольшие биохимические сдвиги, сопровождающие патологию печени при МНЗФ, неинвазивное прицельное УЗИ позволило визуализировать признаки жировой дистрофии печени у кардиологических больных с сопутствующими метаболическими нарушениями. Посредством ультразвукового метода исследования НАЖБП диагностирована у 100% тучных больных (2 – 3 группы).

Далее мы проследили ассоциацию УЗИ-признаков НАЖБП с основными метаболическими ФР, при этом установлена корреляция с маркерами висцерального ожирения (ОТ, VAI, ТИЖ, ТЭЖ), причем сила связи увеличивалась в зависимости от выраженности маркеров ВО, табл. 5.4.

Таблица 5.4.

Корреляция между НАЖБП (УЗИ баллы) и маркерами висцерального ожирения у тучных больных

Показатели	ОТ	VAI	ТИЖ	ТЭЖ
НАЖБП 2 группа, r	0,61***	0,38*	0,59***	0,45*
НАЖБП 3 группа, r	0,71***	0,74***	0,59***	0,66***

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – достоверность значения коэффициента корреляции

Необходимо особо подчеркнуть наличие сильной связи между балльным значением НАЖБП и индексом VAI ($r_3 = 0,74$; $p < 0,001$), косвенно указывающим на избыточное отложение жира в печеночной паренхиме, рис. 34.

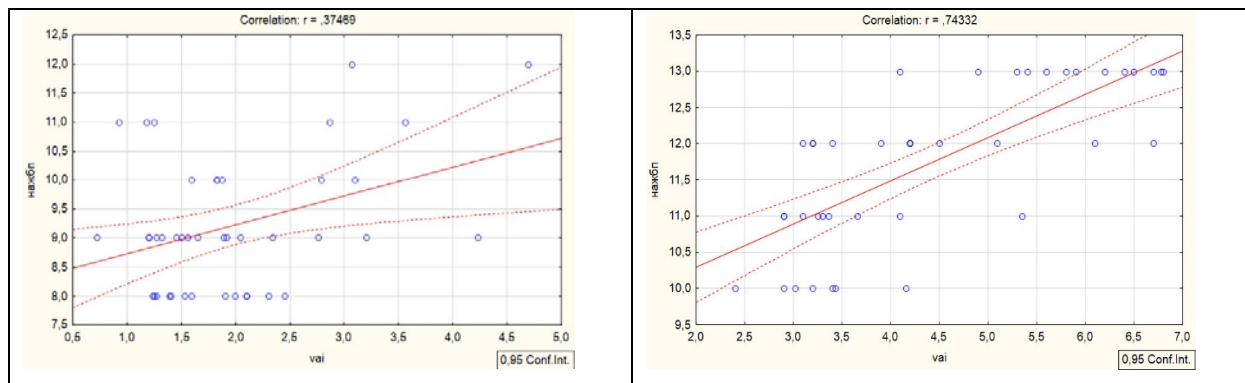


Рисунок 34. Взаимосвязь между балльными значениями УЗИ печени и VAI во 2 ($r_2 = 0,38$; $p < 0,05$) и 3 группе больных ($r_3 = 0,74$; $p < 0,001$)

У тучных пациентов (2–3 группы) при увеличении интраабдоминальных жировых масс, отражающихся в увеличении ТИЖ, увеличивался косо-вертикальный размер (КВР) правой доли печени, рис. 35.

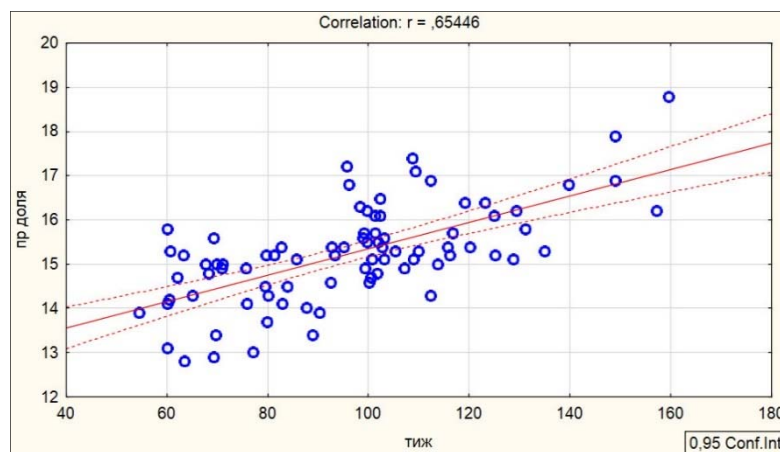


Рисунок 35. Взаимосвязь между косо-вертикальным размером (КВР) правой доли печени и ТИЖ у тучных больных ($r_{2-3} = 0,65$; $p < 0,001$)

Особо важным, на наш взгляд, является увеличение соотношения ТЭЖ и УЗИ-признаков НАЖБП у больных при ожирении ($r_3 = 0,56$; $p < 0,001$), свидетельствующее о прямом накоплении жира и в сердце, и в печени, что,

очевидно, способствовало прогрессированию ремоделирования сердца и формированию НАЖБП на стадии стеатоза, рис. 36.

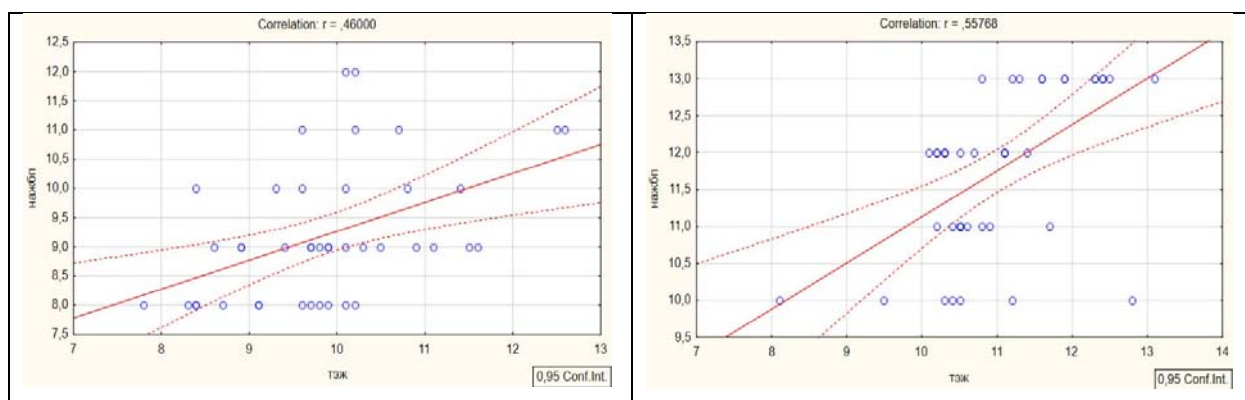


Рисунок 36. Взаимосвязь между балльными значениями УЗИ печени и ТЭЖ во 2 ($r_2 = 0,45$; $p < 0,05$) и 3 группе больных ($r_3 = 0,56$; $p < 0,001$)

Известно, что жировая инфильтрация печени связана с инсулинорезистентностью и атерогенной дислипидемией. У тучных пациентов подтверждена четкая корреляция между выраженностью проявлений НАЖБП и величиной атерогенных липидов, индексом инсулинорезистентности, причем сила связи увеличивалась по мере нарастания веса, табл. 5.5.

Таблица 5.5.

Корреляция между балльными значениями УЗИ печени и метаболическими факторами риска у тучных больных

Показатели	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	НОМА-IR
НАЖБП 2 группа, r	0,55***	-0,48*	0,56***	0,67***
НАЖБП 3 группа, r	0,79***	-0,43*	0,61**	0,59***

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность значения коэффициента корреляции

При корреляционном анализе была установлена положительная связь между структурно-функциональными показателями ЛЖ и УЗ-проявлениями НАЖБП. Продемонстрировано, что при увеличении ИММ ЛЖ, толщины задней стенки ЛЖ и объема ЛП происходит нарастание признаков НАЖБП,

табл. 5.6. Особо подчеркнем тот факт, что размеры правой доли печени (ПЗР, КВР) имели прямую корреляцию с ТЗС ЛЖ ($r_3 = 0,71$; $p < 0,001$) и объемом ЛП ($r_3 = 0,48$; $p < 0,01$) именно у больных с ожирением (3 группа), рис. 37.

У больных с НАЖБП на стадии стеатоза при наличии инсулинорезистентности и нарушении липидного обмена получена прямая корреляция между признаками НАЖБП и показателями ремоделирования сосудов, табл. 5.6.

Таблица 5.6.

Корреляция между НАЖБП (УЗИ баллы) и параметрами ремоделирования сосудов и сердца

Показатели	ИММ ЛЖ	ТЗС ЛЖ	V ЛП	ВКИМ	ЭЗВД
НАЖБП 2 группа, r	0,56***	0,57***	0,32*	0,56**	0,42**
НАЖБП 3 группа, r	0,59***	0,46**	0,47*	0,65**	0,36**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность значения коэффициента корреляции

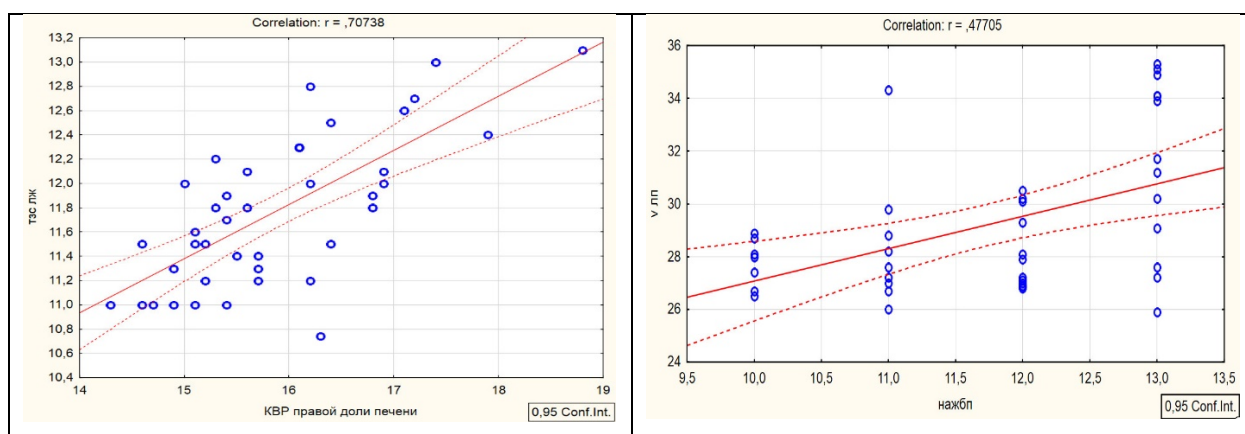


Рисунок 37. Взаимосвязь между КВР правой доли печени и ТЗС ЛЖ ($r_3 = 0,71$; $p < 0,001$), балльными значениями УЗИ печени и V ЛП ($r_3 = 0,48$; $p < 0,01$) у больных при ожирении

При проведение факторного анализа (ФА) был получен ранжированный ряд наиболее значимых параметров, связанных с проявлениями НАЖБП, табл. 5.7. Наиболее весомым в этом ранжированном ряду у тучных больных

оказалось наличие НАЖБП, которая являлась системообразующим параметром.

Таблица 5.7.

Показатели факторного анализа у тучных пациентов с МНЗФ

	Факторная нагрузка (r)	%	Достоверность (p)
НАЖБП	0,972	0,071525	0,0001
ИМТ	0,965	0,070478	0,0001
НОМА-IR	0,939	0,066745	0,0001
ОТ	0,933	0,06592	0,0001
ТИЖ	0,891	0,060159	0,001
VAI	0,890	0,06001	0,001
ОТ/ОБ	0,873	0,05771	0,001
Инсулин	0,872	0,057582	0,001
ТЭЖ	0,869	0,057181	0,001
ТГ	0,842	0,053681	0,002
АЛТ	0,741	0,041608	0,01
АСТ	0,734	0,040798	0,01
ИММ	0,538	0,021943	0,04

Таким образом, у тучных больных выявлена ассоциация между наиболее значимыми параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования (ИММ, объем ЛП, величина КИМ) и признаками, характеризующими НАЖБП. Далее, установлена взаимосвязь между наличием НАЖБП на стадии стеатоза и основными маркерами висцеральных жировых депо (ТЭЖ, ТИЖ, индексом VAI). По результатам факторного анализа жировая инфильтрация печени оказалась показателем высокого порядка, связывающим основные показатели метаболической дисфункции.

5.2. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ МНОЖЕСТВЕННОГО РЕГРЕССИОННОГО И ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА

Известно, что наличие НАЖБП усугубляет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. В результате отсутствия клинической симптоматики и неспецифического характера биохимических изменений в крови, НАЖБП не

выявляется на ранней стадии. В связи с этим у коморбидных кардиальных больных актуальным является прогнозирование вероятности развития НАЖБП.

Для выявления предикторов НАЖБП использовались методы множественного регрессионного и дисперсионного анализа. В регрессионное уравнение были включены наиболее значимые переменные: ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗС ЛЖ, НОМА-IR. Рассчитанная формула прогностического индекса (К) имела следующий вид: $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$. При значении К ниже 9,37 ед. ожидается низкий риск развития НАЖБП, при величине прогностического индекса в пределах $9,37 \leq K \leq 15,38$ ед. прогнозируют средний риск развития НАЖБП, при значении К выше 15,38 ед. индексируется высокий риск развития НАЖБП.

Установлено, что в 4 группе (условно МЗ) определялись самые низкие показатели прогностического индекса К ($4,12 \pm 2,7$ ед.), что соответствовало низкому риску развития НАЖБП. В 1 группе (МНЗФ) также выявлены пациенты с низким риском возникновения НАЖБП (26 человек/89,7%) со значением прогностического индекса $K = 7,7 \pm 2,6$ ед. и 3 больных (10,3%) с прогностическим индексом $K = 11,5 \pm 2,3$ ед., что соответствовало среднему риску возникновения НАЖБП. Данные предикторы на 90% детерминировали НАЖБП, что свидетельствовало о высокой прогностической способности модели. Чувствительность анализа – 88 %. Специфичность метода – 100 %. Результаты дисперсионного анализа подтверждали с высокой достоверностью ($F = 66,3$; $p < 0,001$) влияние данной системы показателей на вероятность развития НАЖБП. Приведенные переменные были сопряжены с показателем К, свидетельствующем о возможном формировании НАЖБП, и могут быть использованы для прогнозирования её развития. Получено решение о выдаче патента RU 2018127134 А от 21.11.19 «Способ прогнозирования развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении». Таким образом, расчетный прогностический индекс (К) позволил определить вероятность формирования НАЖБП у кардиологических больных с ИБС и АГ

с минимальными нарушениями метаболизма и условно метаболически здоровыми пациентами. Показатели висцерального ожирения (ТЭЖ/ТИЖ) вкупе с инсулинорезистентностью и патологической трансформацией сердца оказывали негативное влияние на морфометрические параметры печени и провоцировали формирование НАЖБП на стадии стеатоза. По результатам множественного регрессионного и дисперсионного анализа определены наиболее значимые предикторы, детерминирующие риск развития НАЖБП. Жировая инфильтрация печени одновременно с ремоделированием сердца и дисфункцией эндотелия (взаимно отягчая друг друга) способствовала повышению общего сердечно-сосудистого риска.

5.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Больной П., 59 лет. Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК III. Коронаросклероз. (1 ДА – стенозы 75 – 80%; ОА-стенозирование до 40% ср/3 проксимального сегмента). Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск 4. ХСН II А, ФК 2. МНЗФ. Высокий КМР.

Поступил в отделение ИБС с жалобами на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку при ходьбе 100 – 200 м, длящиеся до 10 минут, купируются после приема нитроглицерина, периодическую одышку. По шкале оценки клинических проявлений ИБС максимальная выраженность симптомов составляет 7 баллов. Ухудшение состояния отмечает последние 10 дней. Курит 10 сигарет в неделю.

При физикальном исследовании: рост – 171 см, вес – 71 кг, ИМТ – 24,2 кг/м², ОТ – 86 см, ОТ/ОБ – 0,97. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, I>II, систолический шум на верхушке, акцент II тона на аорте. ЧСС 84/мин, АД 170/95 мм.рт.ст. По результатам лабораторных исследований патологических изменений в п/а крови и мочи не выявлено. ХС 5,6 ммоль/л; ХС ЛНП 2,9 ммоль/л; ХС ЛВП 1,2 ммоль/л; ТГ 1,9 ммоль/л; ИА 3,6; ГПн 5,8 ммоль/л; инсулин плазмы 5,9 мкЕД/мл; НОМА-IR 1,4; индекс VAI 1,9; АсАТ

30 Ед/л; АЛАТ 34 Ед/л; АсАТ/АЛАТ 1,2; ЩФ 221 Ед/л; ГГТ 20 Ед/л. Данные опросника AUDIT-C – 1 балл.

Эхо-КГ: КДР 53 мм; КСР 33 мм; КДО 120 мл; КСО 45 мл; ЗС ЛЖ 10,4 мм; МЖП ЛЖ 10,2 мм; ИММ ЛЖ=108,1 г/м²; ОТС=0,38 (нормальная геометрия); ФВ ЛЖ 63 %; МСд =149,4 дин/см²; ТЭЖ 8,3 мм. Диастолическая функция ЛЖ: E/A=0,53 (E=0,48 м/с, A=0,91 м/с); среднее E/è=3,7 (è латеральная 0,14 м/с; è септальная 0,12 м/с); скорость трикуспидальной регургитации 2,3 м/с; индекс V ЛП 33,8 мл/м²; DTE 226 мс; IVRT 101 мс. (гипертрофический тип ДД). ЭЗВД: Диаметр плечевой артерии до компрессии 57,6 мм, после компрессии 55,8 мм, вазоконстрикция 3,12 %; ВКИМ 1,1 мм. КАГ – 1 ДА – стенозы 75-80%; ОА – стенозирование до 40% ср/3 проксимального сегмента.

УЗИ брюшной полости: Толщина подкожного жира 12,1 мм; ТИЖ 72,3 мм; толщина предбрюшинной клетчатки 11,7 мм; ИЖБС 0,97. ККР правой доли печени 13,2 см; ПЗР правой доли печени 11,9 см; КВР правой доли печени 14,8 см; ККР левой доли печени 5,2 см; ПЗР левой доли печени 8,2 см. Ультразвуковые признаки НАЖБП (баллы) 0 баллов. Расчет риска возникновения НАЖБП: прогностический индекс K=9,84 (средний риск развития НАЖБП).

Итак, перед нами больной коморбидной кардиальной патологией (ИБС+АГ) очень высокого сердечно-сосудистого риска и высокого КМР с нормальной массой тела. Наличие МНЗФ у данного больного подтверждается присутствием 3-х аномальных метаболических маркеров (дислипидемия, АД \geq 130/85 мм. рт. ст.), увеличением количества висцеральных жировых отложений (ТЭЖ). При УЗИ – гипертрофический тип ДД, умеренная дисфункция эндотелия (вазоконстрикция), утолщение КИМ. У больного рассчитан средний риск развития НАЖБП.

Пациенту рекомендовано: отказаться от курения, метопролол сукцинат 50 мг 2 раза в сутки, изосорбид динитрат 10 мг днем, лизиноприл 10 мг, розувастатин 5 мг с целевым уровнем ХС ЛНП <1,5 ммоль/л, контроль АГ с

целевым уровнем АД < 130/80 мм.рт.ст., диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легкоусвояемых углеводов, увеличение физической активности (регулярные прогулки в среднем темпе 5 раз/неделю по 40 минут), консультация кардиохирурга.

Больной Р., 58 лет. Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК II. Постинфарктный кардиосклероз. (2008г). ЧТКА со стентированием ПКА и ОА (2013 г). НМК I ст. НТК I ст. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. ХСН II А, ФК 2. Избыточный вес (ИМТ 27,1 кг/м²). МНЗФ. Высокий КМР.

Поступил в отделение ИБС с жалобами на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку, длящиеся 5 минут, которые купируются после приема нитроглицерина (в течение 1 – 2 мин), одышку при ходьбе более 300 м, повышенную утомляемость. Клинические симптомы ИБС соответствовали 6 баллам. Кроме того, предъявлял жалобы на головную боль, мелькание мушек перед глазами при повышении АД. Подобные жалобы появились около 10 дней назад. В 2008 году перенес ОИМ. В 2013 году была проведена ЧТКА со стентированием ПКА и ОА. Не курит в течение 10 лет.

Физикальное исследование: рост – 172 см, вес – 80 кг, ИМТ - 27,1 кг/м² (избыточный вес), ОТ – 110 см, ОТ/ОБ – 1,1 (признак абдоминального ожирения). В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, I>II, шумов нет, акцент II тона на аорте. ЧСС 78/мин., АД – 175/100 мм.рт.ст. Патологических изменений в п/а крови и мочи не выявлено. ХС – 5,9 ммоль/л; ХС ЛНП – 3,2 ммоль/л; ХС ЛВП – 0,92 ммоль/л; ТГ – 2,9 ммоль/л; ИА – 5,4; ГПн – 5,9 ммоль/л; инсулин плазмы – 10,2 мкЕД/мл; НОМА-IR – 2,7; индекс VAI – 4,8; АсАТ 30 Ед/л; АлАТ 31 Ед/л; АсАТ/АлАТ – 0,97; ЩФ 368 Ед/л; ГГТ 22 Ед/л; данные опросника AUDIT-C – 2 балла.

Эхо-КГ: КДР 57 мм; КСР 39 мм; КДО 155 мл; КСО 59 мл; ЗС ЛЖ 11 мм; МЖП ЛЖ 12 мм; ИММ ЛЖ 144,1 г/м²; ОТС 0,43 (тип ремоделирования – концентрическая гипертрофия); ФВ ЛЖ 52 %; МСд – 201,6 дин/см², ТЭЖ 8,9 мм. Диастолическая функция ЛЖ: Е/А 0,54 (Е=0,48 м/с; А=0,89 м/с); среднее

E/ è – 4 (è латеральная 0,13 м/с; è септальная 0,1 м/с); скорость трикуспидальной регургитации 2,4 м/с; индекс V ЛП 34,8 мл/м²; DTE 231 мс; IVRT 105 мс. (гипертрофический тип ДД). ЭЗВД: диаметр плечевой артерии до компрессии – 58 мм, после компрессии – 56,4 мм, вазоконстрикция – 2,8 %, ВКИМ – 1,1 мм. УЗИ брюшной полости: толщина подкожного жира 13,6 мм; ТИЖ 108,9 мм; толщина предбрюшинной клетчатки 17,4 мм; ИЖБС 1,3. ККР правой доли печени – 14,2 см; ПЗР правой доли печени – 13,0 см; КВР правой доли печени – 15,5 см; ККР левой доли печени – 8,2 см; ПЗР левой доли печени – 9,5 см. Ультразвуковые признаки НАЖБП (баллы) – 13 баллов. Расчет риска возникновения НАЖБП: прогностический индекс K=14,35.

Таким образом, пациент Р. с ИБС и АГ очень высокого сердечно-сосудистого риска и высокого КМР. На МНЗФ указывают повышенные значения метаболических ФР (ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ГПн, НОМА-IR, VAI), преобладание висцеральных жировых отложений над подкожными. Линейные параметры и внутренние размеры ЛЖ соответствуют концентрической гипертрофии. Структурно-функциональные показатели сердца характеризуют гипертрофический тип ДД с увеличением V ЛП и величины преднагрузки (МСд). У больного выявлена дисфункция эндотелия (вазоконстрикция на 2,8 %), утолщение КИМ. МНЗФ сопровождался наличием НАЖБП, диагностированной при УЗИ. Прогностический индекс K=14,35, который соответствовал высокому риску развития НАЖБП.

Рекомендовано: диета (уменьшение в рационе жиров животного происхождения, простых углеводов, поваренной соли до 5 гр); физическая активность (прогулки, плавание); прием метопролол сукцинат 50 мг/2 раза в день; периндоприл 5 мг/ индапамид 2,5 мг; аторвастатин 40 мг/1 раз в день, АСК – 100 мг/1 раз в день; консультация гастроэнтеролога.

Больной Н., 66 лет. Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК III. ПИКС (2010, 2012 г). Выраженный коронаросклероз. Состояние после операции АКШ-3: ПМЖВ, ОА, ПКА. (2012 г). НМК I – II ст. НТК I ст. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. ХСН II А, ФК

2. Желудочковая экстрасистолия (IV градация по Lown). Ожирение I ст. (ИМТ – 33,1 кг/м²). МНЗФ. Очень высокий сердечно-сосудистый риск. Высокий КМР.

Поступил в отделение ИБС с жалобами на давящие боли за грудиной, неопределенной иррадиации длительностью до 15 минут, купирующиеся после спрея нитроглицерина и приема 5 мг бисопролола, усиление одышки при ходьбе. Ухудшение самочувствия отмечает в течение последних 7-10 дней. По шкале клинических проявлений выраженность симптомов ИБС соответствовала 9 баллам. Предъявлял жалобы на головную боль в затылочной области, головокружение при повышении АД > 180/110 мм.рт.ст. Страдает ИБС в течение 7 лет. В 2010 и 2012 году перенес ОИМ. Состояние после операции АКШ-3: ПМЖВ, ОА, ПКА. (2012 г). Тогда же бросил курить.

При физикальном исследовании: рост – 165 см, вес – 90 кг, ИМТ – 33,1 кг/м² (ожирение I ст); ОТ – 111 см; ОТ/ОБ – 1,1 (абдоминальное ожирение). В легких жесткое дыхание. Тоны сердца аритмичные, 3 – 5 экстрасистол/мин, I>II, систолический шум на верхушке и II точке, акцент II тона на аорте. ЧСС 84/мин, АД – 190/100 мм.рт.ст. П/а крови и мочи- б/о. ХС – 6,2 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,1 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,9 ммоль/л, ТГ – 3,4 ммоль/л, ИА 5,9 у.е., ГПн – 6,1 ммоль/л, инсулин плазмы крови натощак – 32 мкЕД/мл, НОМА-IR – 8,7; Индекс VAI – 5,3; АсАТ – 36 Ед/л; АлАТ – 43 Ед/л; АсАТ/АлАТ – 0,84; ЩФ – 242 Ед/л; ГГТ – 38 Ед/л, креатинин – 98 мкмоль/л. СКФ – 83,6 мл/мин. Данные опросника AUDIT-C – 2 балла.

Эхо-КГ: КДР 61 мм; КСР 41 мм; КДО 168 мл; КСО 64 мл (дилатация ЛЖ), ЗС ЛЖ 11 мм; МЖП ЛЖ 12,4 мм; ИММ ЛЖ 167,4 г/м²; ОТС 0,36 (эксцентрическая гипертрофия), ФВ ЛЖ 50 %; НМК I – II ст. НТК I – II ст. МСд – 294 дин/см², ТЭЖ – 11,8 мм. Диастолическая функция ЛЖ: Е/А – 1,3; среднее Е/è – 12,7 (è латеральная – 0,08 м/с; è септальная – 0,07 м/с); скорость трикуспидальной регургитации – 2,9 м/сек (СДЛА – 40 мм.рт.ст); индекс V ЛП – 36,1 мл/м² (дилатация ЛП), DTE 146 мс; IVRT 83 мс. (псевдонормальный тип

ДД). ЭЗВД: Д плечевой артерии до компрессии – 56,2 мм, после компрессии – 55,4 мм, вазоконстрикция 1,5 %; ВКИМ – 1,1 мм.

УЗИ брюшной полости: толщина подкожного жира 13,9 мм; ТИЖ 115,7 мм; толщина предбрюшинной клетчатки 19,2 мм; ИЖБС 1,4 (свидетельствует о преобладании висцеральных жировых отложений над подкожными). Размеры печени: ККР правой доли печени 15,1 см; ПЗР правой доли печени 13 см; КВР правой доли печени 16,5 см; ККР левой доли печени 7,1 см; ПЗР левой доли печени 10 см (умеренная гепатомегалия). УЗИ-признаки НАЖБП (баллы) 13 баллов; расчет риска возникновения НАЖБП: прогностический индекс $K=16$.

Описанный случай демонстрирует пациента коморбидной кардиальной патологией (ИБС, АГ, выраженный коронаросклероз) с ожирением I степени. Пациент относится к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. По шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging) имеет 4 стадию кардиометаболического риска (КМР). На основании оценки основных антропометрических (ИМТ, ОТ/ОБ) и метаболических показателей (ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ГПн, НОМА-IR, VAI) диагностировано наличие МНЗФ. Висцеральное ожирение подтверждалось увеличением ТЭЖ/ТИЖ. При Эхо-КГ – выраженное ремоделирование ЛЖ (эксцентрическая ГЛЖ, псевдонормальный тип ДД, дилатация ЛЖ и ЛП, увеличение преднагрузки). При УЗ исследовании – утолщение КИМ и дисфункция эндотелия (вазоконстрикция 1,5%). Наличие МНЗФ повышает вероятность возникновения ассоциированных заболеваний (НАЖБП). НАЖБП диагностирована по данным УЗИ. Прогностический индекс $K=16$, что соответствовало высокому риску развития НАЖБП.

Пациенту даны рекомендации: соблюдение гиполипидемической диеты (ограничение продуктов, богатых жирами – бульоны, колбасные изделия, яичный желток, сливочное масло, сметана, жирные соусы); профилактика гиподинамии (ходьба, бассейн); продолжать антиишемическую и антигипертензивную терапию (бисопролол 5 мг/2 раза в сут; дальнева:

периндоприл 8 мг+амлодипин 5 мг+индапамид 2,5мг; триметазидин 35 мг), аторвастатин 40 мг/сут (целевой уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л).

Больной С., 59 лет. Диагноз: Гипертоническая болезнь I стадии, 2 степени, риск 2. Предъявлял жалобы на головную боль, головокружение при повышении АД до 170/90 мм.рт.ст. Ухудшение самочувствия отмечает в течение недели. Страдает АГ около 5 лет, лечится нерегулярно (при кризах). Не курит.

Рост – 175 см, вес – 74 кг, ИМТ – 24,1 кг/м², ОТ – 87 см, ОТ/ОБ – 0,96. В легких – без патологии. Тоны сердца ритмичные, I>II, шумов нет. ЧСС 85/мин. В п/а крови и мочи патологии не выявлено. ХС 5,5 ммоль/л; ХС ЛНП 2,5 ммоль/л; ХС ЛВП 1,24 ммоль/л; ТГ – 1,8 ммоль/л; ИА – 3; ГПн – 5,5 ммоль/л; инсулин плазмы крови натощак 5,2 мкЕД/мл; НОМА-IR – 1,27; индекс VAI – 1,7; АсАТ – 21 Ед/л; АлАТ 18 Ед/л; АсАТ/АлАТ – 1,1; ЩФ 220 Ед/л; ГГТ 19 Ед/л. Данные опросника AUDIT-C – 1 балл.

Эхо-КГ: КДР 51 мм; КСР 29 мм; КДО 120 мл; КСО 45 мл; ЗС ЛЖ 12 мм; МЖП ЛЖ 12 мм; ИММ ЛЖ 129,9 г/м²; ОТС – 0,47 (концентрическая гипертрофия), ФВ ЛЖ 65 %; МСд – 168 дин/см², ТЭЖ – 5,4 мм. Диастолическая функция ЛЖ: Е/А – 0,52 (Е=0,5 м/с; А=0,96 м/с); среднее Е/è – 4 (è латеральная 0,14 м/с; è септальная 0,11 м/с); скорость трикуспидальной регургитации 1,9 м/с; индекс объема ЛП 29,6 мл/м², DTE 220 мс; IVRT 98 мс (первая степень диастолической дисфункции). ЭЗВД: диаметр плечевой артерии до компрессии 54,6 мм, после компрессии – 56 мм, прирост диаметра 2,56 %. ВКИМ – 1,0 мм.

УЗИ брюшной полости: Толщина подкожного жира 12,6 мм; ТИЖ 68,9 мм; толщина предбрюшинной клетчатки 11,9 мм; ИЖБС – 0,94. ККР правой доли печени – 12,8 см, ПЗР правой доли печени – 10,8 см; КВР правой доли печени – 14,6 см; ККР левой доли печени – 5,1 см, ПЗР левой доли печени – 7,6 см. Ультразвуковые признаки НАЖБП (баллы) – 0 баллов. Расчет риска возникновения НАЖБП: прогностический индекс К=7,6 (низкий риск развития НАЖБП).

Рекомендовано: ограничение поваренной соли до 6 гр/сут, животных жиров и углеводов; профилактика гиподинамии (скандинавская ходьба), регулярный прием: лозартан 50 мг + индапамид 2,5 мг.

Больной из группы контроля относился к условно МЗ, то есть имел нормальные показатели углеводного и липидного профиля, индексов инсулинорезистентности и адипозопатии. При УЗИ преобладали подкожные жировые отложения над висцеральными. При значении прогностического индекса $K = 7,6$ ожидается низкий риск развития НАЖБП.

Таким образом, приведенные клинические примеры свидетельствуют о наличии структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных коморбидной кардиальной патологией с избыточной массой тела и ожирением, ассоциирующихся с НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциируясь с избыточной массой тела и ожирением, вышли на первое место среди причин смерти [4]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в РФ составляет 59,2% и 24,1% соответственно [103]. Ожирение включено в тройку основных факторов СС-риска [66]. Между тем, ввиду разнородности и неоднозначности ожирения, его предложено рассматривать в зависимости от наличия и количества висцеральной жировой ткани [95, 96]. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований показали неблагоприятное влияние эпикардального жира на метаболические, гормональные и гемодинамические нарушения, функцию эндотелия и развитие коронарного атеросклероза, что позволило говорить о липотоксичности жировой ткани [49, 67, 80, 104].

Появились отдельные публикации, связанные с эктопией интраабдоминальной жировой ткани [29, 30, 51]. Вместе с тем остался открытым вопрос, касающийся значения и влияния интраабдоминального жира на метаболические, структурно-геометрические и функциональные параметры сердца и сосудов, структурно-морфометрические параметры печени.

Глобальный характер в кардиологии приобрела проблема коморбидности. С одной стороны, сочетание ИБС с артериальной гипертензией регистрируется в 87 – 90%, с другой – доказана ассоциация артериальной гипертензии и ожирения. Кроме того, рассматривается связь ожирения с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, дислипидемией, патологией печени [4, 23, 47, 57]. Неалкогольная жировая болезнь печени становится одним из ведущих, ассоциированных с ожирением, заболеваний, оказывающим непосредственное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [24, 27, 88, 303]. Помимо того, появляются новые данные о роли висцеральных жировых депо и возможном их участии в становлении НАЖБП у тучных больных кардиологического профиля, не до конца изучены

механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, что предполагает прицельное изучение состояния сердечно-сосудистой системы у коморбидных больных с высоким кардиометаболическим риском.

Наличие вариабельности и неоднозначности трактовки параметров, определяющих метаболически нездоровый фенотип, отсутствие стандарта фенотипа у пациентов с одинаковой коморбидной патологией, но с различной массой тела побуждает к изучению клинических проявлений и определению степени ассоциации между избытком эктопического висцерального жира (эпикардального и интраабдоминального) и ведущими метаболическими факторами риска, параметрами структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений, морфометрическими показателями печени. Представилось интересным и важным изучить роль интраабдоминального жирового депо, которое, по-видимому, также выступает в качестве маркера висцерального ожирения. Определение неалкогольной жировой болезни печени, как фактора высокого порядка, связывающего наиболее значимые параметры метаболической дисфункции, сердечно-сосудистого ремоделирования, признаки морфометрических и качественных изменений печени, должно продемонстрировать вовлеченность жировой инфильтрации печени в процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Настоящее исследование позволит выявить у коморбидных больных мужского пола с ИБС и АГ, имеющих однотипные проявления кардиологической патологии, но разный весовой статус, изменения сердечно-сосудистой системы и определить ассоциативные связи с величиной эктопического висцерального жирового депо и НАЖБП на стадии стеатоза.

Проведено комплексное исследование у 112 мужчин с ИБС и АГ 1 – 3 степени с МНЗФ (группа наблюдения) в возрасте $61,2 \pm 1,7$ года, которые были распределены на три группы в зависимости от значения ИМТ: 1 группа – ИМТ до 25 кг/м^2 , 2 группа – ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$, 3 группа – ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$. Контрольную группу (№ 4) составили пациенты с АГ ($n=26$) без метаболических нарушений (условно МЗ) с ИМТ до 25 кг/м^2 (средний возраст $56,4 \pm 2,1$ года). По возрасту

группа наблюдения и группа контроля значительно не различались между собой. Все больные обследовались согласно существующим рекомендациям по специально разработанным оригинальным шкалам для оценки клинического состояния больных ИБС, АГ, ХСН, больных с избыточной массой тела и ожирением, а также ассоциированной с ними НАЖБП. Кроме того, проводились специальные исследования: Эхо- и доплер Эхо-КГ с использованием тканевого доплера, УЗИ печени, определение вазомоторной функции эндотелия и толщины комплекса интима-медиа, оценивались основные метаболические показатели.

Работа проводилась на базе Республиканского клинико-диагностического центра УР. Из анализа клинической симптоматики следует, что 92 пациента (82,1%) с МНЗФ имели клинические проявления ИБС, соответствующие стабильной стенокардии напряжения II ФК, у 12 больных (10,7%) диагностировался III ФК, меньшую долю составляли пациенты с I ФК (8/7,2%). У всех больных с ИБС отмечалось наличие АГ разной степени, что согласуется с практическими и литературными данными о коморбидности двух нозологий. Суммарно в трех группах больных чаще была диагностирована АГ 2 степени (54 человека /48,2%), реже встречалась АГ 1 степени (26/23,2%) и АГ 3 степени (32/28,6%); величина САД/ДАД между группами значительно не различалась. Диагноз СНсФВ (50% и более) был установлен среди всех больных с МНЗФ. У больных 1 – 3 групп в 100% диагностирована ХСН IIА стадии. Преобладающими оказались больные II ФК (101/90,2%). У 11 больных (9,8%) диагностирован III ФК. Другими словами, 90,2% больных МНЗФ находились в состоянии компенсации и не требовали регулярного назначения петлевых диуретиков.

Независимо от значения ИМТ, тяжести ИБС, АГ и ХСН, частоты проведения реваскуляризации, группы с МНЗФ имели равноценный коморбидный статус. Исследуемая категория пациентов с ИБС и АГ относилась к больным очень высокого сердечно-сосудистого риска [10, 360] и

получала стандартную одноступенчатую антиангинальную, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию [61, 272].

Четвертая группа включала больных АГ I стадии, 1 – 2 степени, которые характеризовались нормальными метаболическими показателями, включая эктопический висцеральный жир, в связи с чем мы сочли возможным их обозначить как условно метаболически здоровая группа [103]. В качестве медикаментозной терапии использовался ингибитор АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II (в качестве монотерапии или в сочетании с тиазидным диуретиком).

Наша работа, в основном, согласуется с результатами исследований авторов, изучающих влияние эпикардального жира (при метаболически здоровом и осложненном ожирении) на ведущие кардиометаболические факторы риска [152, 184, 211]. Основное отличие настоящего исследования заключается в том, что мы анализировали больных с ИБС и АГ, исходно одноступенчатых в кардиологическом коморбидном плане, но имеющих разный весовой статус. В связи с чем оценивалось влияние висцеральной жировой ткани (не только эпикардальной, но и интраабдоминальной) на показатели метаболической дисфункции, ремоделирования сердца и сосудов, морфометрические и качественные параметры печени.

При анализе метаболических ФР установлено однонаправленное постепенное (в зависимости от роста ИМТ) во 2 и 3 группах больных увеличение уровня атерогенных липидов, индекса адипозопатии и инсулинорезистентности. Так, пиковый показатель ТГ регистрировался при ожирении, который в 1,7 раза превосходил величину ТГ в 1 группе ($\chi^2=15,56$; $p<0,001$). Индексы адипозопатии и инсулинорезистентности увеличивались соответственно в 3,2 ($\chi^2=19,86$; $p<0,001$) и 3,4 раза ($\chi^2=65,03$; $p<0,001$) по сравнению с пациентами, имеющими оптимальную массу тела (1 группа). У больных с ИМТ <25 кг/м² (в сравнении с группой контроля) констатировано повышение уровня ТГ, ХС ЛНП, индекса атерогенности ($p<0,001$) и величины эпикардального жира, которая в 1,7 раза превышала ТЭЖ больных 4 группы

(ОШ=0,0009; ДИ от 0,000 до 0,0228; $p<0,001$). Из этого факта следует два суждения. Первое постулирует о том, что кардиологические больные с нормальной массой тела, изменениями липидного спектра и избыточной величиной эпикардального жира относятся к МНЗФ (то есть, имеют истинную метаболическую разницу по сравнению с больными с нормальным весом, но условно МЗ). Второй тезис подтверждает известное суждение о величине эпикардального жира, как маркере висцерального ожирения [23, 51, 95]. Далее, мы солидаризуемся с данными литературных источников, свидетельствующих о том, что ТЭЖ значительно увеличивается при ожирении [133, 344, 366]. Действительно, у больных третьей группы величина эпикардального жирового депо была наивысшей и составляла $10,4\pm 0,5$ мм.

Известно, что дисфункциональный висцеральный жир в избыточном количестве может накапливаться в интраабдоминальном пространстве, вокруг и внутри паренхиматозных органов, оказывая существенную роль в формировании МНЗФ [30, 206, 335]. В нашем исследовании повышенное количество интраабдоминального жира определялось у больных с избыточной массой тела и ожирением (во второй группе – $72,4\pm 4,4$, в третьей – $103,1\pm 5,2$ мм), что превосходило толщину интраабдоминальных отложений больных с нормальным весом (1 группа) соответственно на 31,6% (ОШ=0,002; ДИ от 0 до 0,01; $p<0,0001$) и 87,4% (ОШ=0,003; ДИ от 0,0001 до 0,0109; $p<0,0001$). Интересным оказалась ассоциация индекса жира брюшной стенки (как показателя висцерального ожирения) с толщиной эпикардального жира ($r_3=0,67$; $p<0,001$), что указывало на тесную связь интраабдоминальной жировой ткани с эктопическим эпикардальным жиром. Кроме того, установлены положительные корреляции ТИЖ (как и ТЭЖ) с основными метаболическими ФР (липидным и углеводным спектром, индексом адипозопатии). Полученные сведения дали нам основания предположить, что интраабдоминальное депо жировой ткани (в метаболическом отношении весьма агрессивное) также, как и эпикардальное, может служить маркером висцерального ожирения. Избыточное отложение интраабдоминального жира

не определялось у коморбидных кардиологических больных с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ и не коррелировало с факторами метаболического риска. Тем не менее, эта группа также считалась метаболически нездоровой (наличие дислипидемии и увеличение ТЭЖ). Заметим, что толщина подкожного жира достоверно не менялась ни в одной группе больных и не зависела от ТЭЖ, что соответствует литературным источникам [266, 341].

Имеется достаточное количество работ, указывающих на прямое липотоксическое действие висцерального жира на миокард, проявляющееся увеличением массы миокарда и объемов ЛЖ с формированием концентрической/эксцентрической ГЛЖ и диастолической дисфункции [50, 157, 273]. Однако рассматриваемые работы посвящены либо ранним Эхо-маркерам СС-риска при ожирении, либо опираются на крупные эпидемиологические исследования [132, 304]. В нашей работе проведен анализ влияния избыточного содержания висцеральной жировой ткани у коморбидных кардиологических больных с высоким КМР. Установлено, что ИММ ЛЖ увеличивался по мере возрастания ИМТ и количества висцеральных жировых отложений, достигая при ожирении патологических значений ($121,1 \pm 19,6 \text{ г/м}^2$). Негативное влияние висцеральных жировых масс подтверждалось наличием тесной корреляционной связи между ИММ ЛЖ и ТЭЖ/ТИЖ, особенно у тучных больных во 2 и 3 группе ($p < 0,001$), у пациентов с нормальной массой индексированная масса миокарда также ассоциировалась с ТЭЖ, но связь была менее выражена ($r_1 = 0,41$; $p < 0,05$). Указанные факты подчеркивают влияние эпикардального жира на структурно-геометрическую трансформацию сердца, усиливающееся одновременно с ростом эктопического ожирения, которое не зависит от ИМТ. Yang W. et al. подтверждают в одной из недавних работ наличие гипертрофии ЛЖ при избыточном накоплении эпикардального жира, объясняя данный факт увеличением нагрузки на сердце [366]. Полученные нами результаты свидетельствовали о взаимосвязи между структурно-геометрическими параметрами ЛЖ, метаболическими ФР (ТГ, ХС ЛНП, индекс VAI, НОМА-IR)

и маркерами ВО. Выявленные изменения при МНЗФ, по-видимому, являлись триггерами формирования патологических типов ремоделирования (концентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия), которые у тучных больных встречались в 84,3%, а у коморбидных кардиологических больных с нормальным весом – в 34,4% ($\chi^2=26,17$; $p<0,001$).

Влияние висцерального жира на объемную перегрузку сердца подтверждалось наличием ассоциации ТЭЖ/ТИЖ с КДО ЛЖ у больных с избыточным весом и ожирением. Вероятно, не только окутывающий сердце эпикардальный жир оказывал негативное влияние на величину преднагрузки, но и избыточное количество интраабдоминального жира усиливало функциональную несостоятельность сердца (ТИЖ – КДО: $r_2=0,46$, $p<0,01$; $r_3=0,50$, $p<0,001$). Увеличение объема левого предсердия констатировано у больных трех групп кардиологического профиля, но максимальная его величина наблюдалась у пациентов с ожирением – $34,8\pm 1,6$ мл/м², что свидетельствовало о формировании геометрической и функциональной перегрузки ЛП. Объемная перегрузка ЛП также ассоциировалась с толщиной эпикардального жирового депо ($r_1=0,50$, $p<0,05$; $r_2=0,35$, $p<0,05$; $r_3=0,52$, $p<0,01$). Многие исследования указывают на связь между толщиной эпикардального жира и дилатацией ЛП в результате функциональных и структурных изменений ЛЖ, увеличения массы тела, наличия системной гипертензии, перегрузки объемом и давлением [96, 269, 270]. Нельзя, однако, исключать наличие системного воспаления с активной секрецией дисфункциональной висцеральной жировой тканью (в частности интраабдоминальной) избыточного количества провоспалительных цитокинов и адипокинов [49, 80, 219, 335].

Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ диагностирована у 100% больных с ИБС и АГ (1 – 3 группы), независимо от ИМТ, что свидетельствовало о нарушении податливости (расслабления) стенок ЛЖ. Преобладающим являлся гипертрофический тип ДД (72,3%). Снижение эластичности и

релаксации стенок ЛЖ определял псевдонормальный тип ДД (27,7%). В недавних исследованиях показано, что эпикардиальный жир оказывает негативное влияние на коронарное русло и миокард, вызывая воспаление и фиброз, что ведет к нарушению диастолической функции [179, 213, 293]. В нашем исследовании продемонстрировано, что и эпикардиальный, и интраабдоминальный жир оказывают однонаправленное отрицательное влияние на миокард. Однако, у больных с ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным и избыточным весом, корреляционные связи имели более тесный и масштабный характер. В группе контроля преобладающей являлась нормальная геометрия ЛЖ (90%) и нормальный тип диастолической функции ЛЖ (69,2%); ассоциаций между распределением висцеральной жировой ткани и кардиометаболическими ФР не прослеживалось.

Известно, что эндотелиальная дисфункция выступает в качестве раннего маркера любого сердечно-сосудистого заболевания, способствует прогрессированию ИБС и АГ [281, 306, 347]. Из всех форм эндотелиальной дисфункции мы изучали малую ее часть – вазомоторную (на основании дилатации плечевой артерии). Установлено, что независимо от ИМТ, во всех группах больных (за исключением контрольной) преобладала вазоконстрикция (96 человек – 97%). В группе контроля чаще встречалась нормальная функция эндотелия (14 человек – 63,6%). Эндотелий-зависимая вазодилатация у тучных больных тесно коррелировала с метаболическими ФР, показателями ТЭЖ/ТИЖ ($p < 0,001$), у коморбидных больных с нормальным весом выявлены корреляции с толщиной эпикардиального жира ($r_1 = 0,63$; $p < 0,001$) и атерогенными липидами ($p < 0,001$). Из множества предыдущих работ известно, что дисфункция эндотелия определяется сложным комплексом взаимодействия липидных и углеводных нарушений, дисбалансом выработки вазоконстрикторов/вазодилататоров, ангиогенных и ростовых факторов, нарушением взаимодействия между адипокинами и цитокинами [80, 104]. Поскольку имеются неоспоримые доказательства (проведенные на экспериментальных моделях) о модулировании функции

эндотелия в связи с избыточным поступлением жиров [364], мы попытались с помощью множественного регрессионного и дисперсионного анализа определить предикторы нарушения ЭЗВД при избытке висцерального жира. В результате исследования получено несколько регрессионных моделей для разных групп больных. Так, для 1 группы регрессионное уравнение выражалось следующей формулой: $\text{ЭЗВД} = 0,72 - 0,1 \times \text{ТЭЖ}$ ($F=11,1$; $p < 0,002$), для 2 группы $\text{ЭЗВД} = 3,31 - 0,1 \times \text{ИМТ}$ ($F=37,1$; $p < 0,001$), для 3 группы $\text{ЭЗВД} = 0,94 - 0,03 \times \text{ИМТ}$ ($F=14,7$; $p < 0,001$). Дисперсионный анализ (ANOVA) подтвердил эти связи. То есть установлено, что у больных с МНЗФ с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ на дисфункцию эндотелия определенное влияние оказывает толщина эпикардального жира, у тучных больных – наличие общего ожирения и накопление патологического интраабдоминального жира (ТИЖ). Таким образом, в качестве предикторов нарушения ЭЗВД выступили маркеры ВО – ТЭЖ/ТИЖ и ИМТ.

Взаимосвязь висцеральных жировых депо с показателем субклинического атеросклероза – величиной комплекса интима-медиа (ВКИМ) была задокументирована в разных исследованиях [131, 230, 323, 346]. В 1 – 3 группах выявлена ассоциация показателей ТЭЖ/ТИЖ с ВКИМ с наиболее высокой степенью корреляции при ожирении ($r_3=0,55$, $p < 0,001$ / $r_3=0,46$, $p < 0,001$). Кроме того, выявлена прямая ассоциация показателей сосудистого ремоделирования с интегральным показателем адипозопатии – индексом VAI ($r_2=0,33$, $p < 0,05$; $r_3=0,49$, $p < 0,001$). То есть, больные с кардиальной патологией «несли» в себе метаболические риски, включая субклинические сосудистые изменения, возрастающие по мере прибавки в весе.

На основании многочисленных исследований НАЖБП включена в группу заболеваний, ассоциированных с ожирением [39, 40]. Поскольку кардиологические больные в своем большинстве имеют избыточную массу тела, мы изучили сопряженность основных предикторов ВО, параметров СС-ремоделирования с морфометрическими проявлениями НАЖБП на стадии

стеатоза. В немногочисленных исследованиях отражена связь между наличием стеатоза печени и структурно-геометрическими и функциональными нарушениями сердца (ГЛЖ, дилатация камер сердца, ДД) [129, 203, 227]. В результате отсутствия типичной клинической картины, свидетельствующей о нозологической патологии печени, изменений биохимических анализов, были проведены дополнительные исследования (УЗИ печени), позволившие визуализировать признаки жировой дистрофии у 100% тучных больных (2 и 3 группа). В процессе исследования получена прямая ассоциация УЗИ-признаков НАЖБП, выраженных в баллах, с основными маркерами висцерального ожирения (ТЭЖ/ТИЖ $r_2=0,45$, $p<0,05$; $r_3=0,65$, $p<0,001$ / $r_2=0,59$, $p<0,001$; $r_3=0,59$, $p<0,001$), что согласуется с другими исследованиями, указывающими на увеличение риска развития НАЖБП при нарастании жировых депо [249, 300, 315]. Констатирована сильная связь у лиц с висцеральным ожирением между УЗИ-признаками жировой инфильтрации печени и индексом VAI ($r_3=0,74$; $p<0,001$), косвенно указывающим на избыточное отложение жира в печеночной паренхиме. Иллюстрацией к сказанному, служила ассоциация между ТИЖ и КВР правой доли печени у тучных больных ($r_{2-3}=0,65$; $p<0,001$). Прямое накопление висцерального жира и в сердце, и в печени, по-видимому, способствовало патологической трансформации сердца и формированию жировой дистрофии печени. О параллельных изменениях в сердечно-сосудистой системе и печени при ожирении свидетельствовало нарастание кардиоваскулярного ремоделирования и признаков НАЖБП: прямые ассоциации получены между размером правой долей печени и ТЗС ЛЖ ($r_3=0,71$; $p<0,001$), объемом ЛП ($r_3=0,48$; $p<0,01$). А также – между признаками НАЖБП (баллы) – ВКИМ ($r_3=0,65$; $p<0,001$) и ЭЗВД ($r_2=0,42$; $p<0,01$). По результатам факторного анализа жировая инфильтрация печени оказалась ведущим фактором высокого порядка, оказывающим влияние на другие показатели МНЗФ, что согласуется с другими авторами, указывающими на взаимосвязь НАЖБП с дислипидемией, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью [263,

295, 301, 369]. По данным множественного регрессионного и дисперсионного анализа рассчитана прогностическая модель вероятности развития НАЖБП и выведен прогностический индекс, констатирующий низкий, средний или высокий риск формирования НАЖБП у кардиологических больных при висцеральном ожирении. В модель логистической регрессии включены следующие переменные: индекс массы тела, толщина эпикардального жира, толщина интраабдоминального жира, ТЗС ЛЖ и показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR). Таким образом, прогностический индекс (К) имел следующий вид: $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$. При его значении ниже 9,37 ед. можно констатировать низкий риск развития НАЖБП, при значении К в пределах $9,37 \leq K \leq 15,38$ ед. прогнозируется средний риск развития НАЖБП, при значении К выше 15,38 ед. возможен высокий риск развития НАЖБП. Чувствительность метода – 88 %, специфичность – 100 %. Результаты дисперсионного анализа подтверждали влияние данной системы показателей на развитие НАЖБП с высокой достоверностью ($F=66,3$; $p<0,001$). Все переменные (ИМТ, ТЭЖ/ТИЖ, ТЗС ЛЖ, НОМА-IR) оказывали влияние на вероятность формирования НАЖБП (и наоборот) и могли быть использованы для прогнозирования ее появления. Полученные результаты продемонстрировали тезис о том, что висцеральное ожирение в условиях инсулинорезистентности и дислипидемии оказывает негативное влияние на структурно-функциональные показатели печени и провоцирует вероятность развития жировой дистрофии.

Итак, кардиологические больные с ИБС и АГ высокого КМР с избыточной массой тела/ожирением имели повышенные уровни метаболических маркеров аномального фенотипа, значения которых возрастали при увеличении жировых депо. Показатели ТЭЖ/ТИЖ тесно коррелировали с параметрами ремоделирования сердца и сосудов, структурными параметрами, характеризующими жировую инфильтрацию печени. Прогностическая система вероятности развития жирового гепатоза с

включением параметров висцерального ожирения явилась актуальной моделью для диагностического поиска НАЖБП на стадии стеатоза в отсутствии манифестной клинической картины и стандартных биохимических анализов.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с избыточной массой тела/ожирением висцеральное жировое депо демонстрирует прямые ассоциации с параметрами углеводного и жирового обмена. У больных ИБС и АГ с нормальной массой тела метаболические нарушения определяет эпикардальный жир.
2. Патологическое увеличение висцеральной жировой ткани у больных ИБС и АГ усугубляет ремоделирование сердца и углубляет диастолическую дисфункцию.
3. У тучных больных с ИБС и АГ параметры ремоделирования сердца и сосудов ассоциированы с показателями стеатоза печени. Неалкогольная жировая болезнь печени оказалась фактором высокого порядка, связывающим основные компоненты метаболической дисфункции.
4. Основным предиктором дисфункции эндотелия у больных ИБС и АГ с избыточной массой тела и ожирением является интраабдоминальный жир, тогда как для пациентов ИБС и АГ с нормальной массой тела – эпикардальный висцеральный жир.
5. У больных ИБС и АГ разработана прогностическая модель вероятности формирования неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза, в которую включены основные параметры висцерального ожирения, индекс массы тела, инсулинорезистентность и показатели структурного ремоделирования сердца. Математическая модель позволяет определить у кардиологических больных ранний риск развития стеатоза печени.

Практические рекомендации

1. У больных ИБС и АГ с нормальной массой тела следует определять величину эпикардиальных жировых накоплений, а у больных с избыточным весом и ожирением – величину интраабдоминального жирового депо в качестве дополнительного маркера риска ремоделирования сердца и сосудов.
2. У тучных больных ИБС и АГ при отсутствии клинических и биохимических проявлений НАЖБП целесообразно проводить скрининговое сонографическое исследование печени для выявления стеатоза, как независимого фактора риска ремоделирования сердца и сосудов.
3. Опираясь на разработанное у тучных больных с ИБС и АГ регрессионное уравнение: $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$, в которое включены наиболее значимые переменные, предлагается рассчитать формулу прогностического индекса, которая позволяет оценить степень риска возникновения жировой инфильтрации печени и разработать меры по её дальнейшей профилактике.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, И.А. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций / И.А. Алексеева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3 (28). – С. 23 – 33.
2. Аметов, А.С. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений / А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, В.В. Кухарчук, Д.А. Затейщиков, М.В. Ежов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 4 (33). – С. 8 – 17.
3. Ахмедова, Э.Б. Исследование качества жизни и параметров клинико–биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями / Э.Б. Ахмедова, Б.У. Марданов, К.К. Бадейникова, М. Н. Мамедов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – № 13 (1). – С 31 – 35.
4. Баланова, Ю.А. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (6). – С. 123 – 130.
5. Балукова, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы / Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова // Фарматека. – 2016. – № 2 (315). – С. 63 – 68.
6. Барбараш, О.Л. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров / О.Л. Барбараш, В.Ю. Семенов, И.В. Самородская, М.В. Евсеева, Н.А. Рожков, А.Н. Сумин, Л.С. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3 (143). С. 6 – 13.
7. Белая, И.Е. Оптимизация лечения больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной болезнью печени / И.Е. Белая // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11 (151). – С. 47 – 55.

8. Беленков, Ю.Н. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, М.В. Кожевникова // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 9. – С. 59 – 62.
9. Берштейн, Л.Л. ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра / Е.В. Збышевская, Н.О. Катамадзе, А.М. Кузьмина–Крутецкая // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 10. – С. 12 – 19.
10. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (6). – С. 7 – 122.
11. Бородкина, Д.А. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 3 – 8.
12. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (2). – С. 4 – 19.
13. Ваховская, Т.В. Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертонией / Т.В. Ваховская, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова, Т.В. Балахонова // Системные гипертензии. – 2014. – № 11 (4). – С. 49 – 51.
14. Вдовенко, Д.В. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Д.В. Вдовенко, Р.А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (2). – С. 26 – 30.
15. Верткин, А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо. – 2015. – С. 84.

16. Веселовская, Н.Г. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова // Российский кардиологический журнал 2015. – № 4 (120). – С. 49 – 54.
17. Вишневский, А. Г. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А.Г. Вишневский, Е.М. Андреев, С.А. Тимонин // Демографическое обозрение. – 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 6 – 34.
18. ВОЗ. Информационный бюллетень. Ожирение и избыточный вес. – 2018. – www.who.int.
19. Генкель, В.В. Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий / В.В. Генкель, А.О. Салашенко, О.А. Алексеева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 4 (25). – С. 49 – 56.
20. Гриценко, О.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, О.В. Груздева, И.В. Шевляков // Российский кардиологический журнал. 2019. – № 24 (4). – С. 13 – 19.
21. Губарева, И.В. Способ диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертонией / И.А. Губарева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 1266 – 68.
22. Губергриц, Н.Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени. М., 2015. – С. 29 – 320.
23. Драпкина, О.М. Толщина эпикардального жира – «визитная карточка» метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 29 – 34.
24. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы / О.М. Драпкина, А.А. Яфарова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13. – № 5. – С. 645 – 650.

25. Дедов, И.И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова и др. // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1S). – С. 1 – 112.
26. Денека, И.Э. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия / И.Э. Денека, А.В. Радионов // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 2 (27). – С. 16 – 23.
27. Денисов, Н.Л. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением / Н. Л. Денисов, В. Б. Гриневич, Е.В. Чернецова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 1. – С. 62 – 71.
28. Диомидова, В.Н. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени / В.Н. Диомидова, Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан, Ю.В. Цыганова, В.С. Виноградова В. С. // Практическая медицина. – 2018. – № 1 (112). – С. 81 – 85.
29. Дружилов, М.А. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (4). – С. 7 – 12.
30. Дружилов, М.А. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18 № 1. С. 161 – 167.
31. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А.Г. Душина, Е.А. Лопина, Р.А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (2). – С. 7 – 11.
32. Евсютина, Ю.В. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом / Ю.В. Евсютина, В.Т. Ивашкин // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 2. – С. 4 – 10.
33. Ежов, М.В. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза / М.В. Ежов, С.А. Близнюк, И.А. Алексеева, В.А. Выгодин // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 4 (29). – С. 5 – 18.
34. Ежов, М.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. НОА. Российские рекомендации VI пересмотр / М.В. Ежов, Д.М. Аронов, Г.Г. Арабидзе, Н.М. Ахмеджанов, Т.В. Балахонова, С.А. Бойцов, О. Л. Барбараш // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. – № 3 (28). – С. 5 – 23.
35. Ермолова, Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему / Т.В. Ермолова, С.Ю. Ермолов, Е.Л. Беляева // Эффективная фармакотерапия. 2015. – №3 (37). – С. 26 – 35.
36. Ершова, А.И., Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска / А.И. Ершова, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. 2018. – № 23 (8). – С. 92 – 98.
37. Закирова, Н.Э., Особенности ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST / Н.Э. Закирова, З.А. Казиева, А.Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016. – Т.12. – № 2. – С. 154 – 158.
38. Звенигородская, Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии / Л.А. Звенигородская // Трудный пациент. – 2015. – Т. 10. – №13. – С. 37 – 43.

39. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. – № 6. – С. 31 – 41.
40. Ивашкин, В.Т., Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 2. – С. 24 – 42.
41. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Ю.П. Сиволап, В.Д. Луньков и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 20 – 42.
42. Ионова, Ж.И. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом α и γ типов и тканевого фактора / Ж.И. Ионова, О.А. Беркович, А.А. Костарева // Трансляционная медицина. – 2015. – № 1. – С. 423 – 30.
43. Карпов, Р.С. Новые ультразвуковые технологии в клинической практике / Р.С. Карпов, Е.Н. Павлюкова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30. – № 2. – С. 15 – 21.
44. Кобалава, Ж.Д. Меморандум экспертов РКО по рекомендациям ESC/ESH по лечению артериальной гипертензии 2018 г / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Г.П. Арутюнов, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 131 – 142.

45. Козиолова, Н.А. Клиническое значение гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии / Н.А. Козиолова, И.М. Шатунова // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 8. – С. 62 – 67.
46. Кокшарова, Е.О. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани / Е.О. Кокшарова, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 5 – 15.
47. Кологривова, И.В. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / И.В. Кологривова, О.А. Кошельская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С. 27 – 33.
48. Комова, А.Г. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе / А.Г. Комова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – № 5. – С. 36 – 41.
49. Кошельская, О.А. Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза/ О.А. Кошельская, Т.Е. Сулова, И.В. Кологривова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (4). – Р. 20 – 26.
50. Крикунов, П. В. Ранние эхокардиографические маркеры сердечно-сосудистого риска / П.В. Крикунов, Я.В. Брыткова, С.А. Бернс, О.Л. Кожуховская, Р.И. Стрюк // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 12 (152). – Р. 41 – 46.
51. Кузнецова, Т.Ю. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска/ Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (4). – С. 61 – 67.

52. Кухарчук, В.В. Обоснование нового целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Позиция экспертов НОА / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И. В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 4 (29). – Р. 77 – 80.
53. Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2–я версия) / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова // Терапия. – 2017. – Т. 3.– № 3 (13).– С. 28 – 39.
54. Лазебник, Л.Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 154 (6). – С. 4 – 9.
55. Ларина, В.Н. Особенности фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В.Н. Ларина, И.Н. Чукаева, Д.Г. Карпенко // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 3. – С. 84 – 93.
56. Либис, Р.А. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений / Р.А. Либис, Е.Н. Исаева Е.Н. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 9 (113). – С. 48 – 53.
57. Литвинова, Л.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, И.О. Мазурин // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – № 1. – С. 70 – 82.
58. Литовский, И.А. Атеросклероз и гипертоническая болезнь. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. М.: СпецЛит. – 2013. – 312 с.– С. 108 – 109.

59. Лупанов, В.П. Лечение и вторичная профилактика стабильной ишемической болезни сердца / В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 4 (29). – Р. 18 – 24.
60. Маевская, М.В. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени / М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 5. – С. 105 – 116.
61. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность. Диагностика, профилактика, лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ю. А. Васюк и др // Кардиология. – 2018. – № 58 (S6). – С. 8 – 164.
62. Масленников, Р.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота / Р. В. Масленников, Ю. В. Евсютина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 27. – № 6. – С. 84 – 90.
63. Машина, Т.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т.В. Машина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – № 8 (4). – С. 43 – 52.
64. Макишева, Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности / Р.Т. Макишева // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 10 (1). – С. 60 – 67.
65. Митьковская, Н.П. Безболевого ишемия миокарда у пациентов с метаболическим синдромом: стратификация кардиоваскулярного риска / Н.П. Митковская, И.В. Патеюк, Т.В. Статкевич // Новости медико-биологических наук. – 2015. – № 3. – С. 39 – 42.
66. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012 – 2013 гг. Результаты исследования «ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая,

- В. В. Константинов, Г. В. Артамонова, Т. М. Гатагонова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 4 – 11.
67. Небиеридзе, Д.В. Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией впервые обратившихся к врачу /Д.В. Небиеридзе, Т.В. Камышова, А.А. Сарычева, А.С. Сафарян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – 17(5). – С. 5–10.
68. Обрезан, А.Г. Структурно–функциональные особенности сердца у пациентов с «констриктивным», «псевдонормальным» и «рестриктивным» типами нарушения диастолической функции левого желудочка / А.Г. Обрезан, Д.Н. Перуцкий // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 6. – С. 13 – 19.
69. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 4 – 7.
70. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5 – 66.
71. Отт, А.В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза /А.В. Отт, Г.А. Чумакова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2018. - 7(1). – С. 21-28.
72. Павлова, Т.В. Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза / Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 9 – 14.
73. Пальмер, П.Е. Руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Медицина, 2000. – С. 47 – 51.

74. Пашенцева, А.В. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 9 – 17.
75. Погосова, Н.В. Особенности профилактического консультирования больных ИБС с абдоминальным ожирением / Н.В. Погосова, О.Ю. Соколова, Ю.М. Юферева // Кардиология. 2017. – Т. 57. – № S4. – С. 47 – 52.
76. Полонская, Я.В. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий / Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, И.С. Мурашев, А. В. Кургузов, А. М. Волков // Атеросклероз и дислипидемия. – 2015. – № 1 (18). – Р. 40 – 48.
77. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (4s). – С. 1 – 27.
78. Романцова, Т. И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т. И. Романцова, Е. В. Островская // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1 (1). – С. 75 – 86.
79. Самородская, И. В. Коррекция дислипидемии при хронических формах ИБС: обзор международных рекомендаций / И. В. Самородская // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 4 (29). – Р. 24 – 34.
80. Смирнова, Е.Н. Вегетативная регуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, С.Г. Шулькина // Клиническая медицина. – 2017. – №6 (95). – С. 548–552.
81. Сумин, А.Н. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, А.В. Щеглова, О.Л. Барбараш // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (5). – С. 622 – 629.

82. Суслеяева, Н.М., Алгоритм лучевого исследования висцерального ожирения у больных с метаболическим синдромом / Н.М. Суслеяева, В.Д. Завадовская, О.С. Шульга // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5 (11). – С. 27 – 35.
83. Сучкова, Е.В. Оценка функционального состояния печени при неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Материалы Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели 3–5 октября 2016г., Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 48. – 2016. – Т. 26. – № 5. – С. 72.
84. Тарловская, Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом / Е.И. Тарловская // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 9S. – С. 29 – 38.
85. Титов, В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов / В.Н. Титов // Клиническая медицина. – 2015. – № 93 (2). – С. 14 – 23.
86. Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В.А. Ткачук, А.В. Воротников // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 29 – 40.
87. Толпыгина, С.Н., Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра «Прогноз ИБС» / С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – № 11 (6). – С. 571 – 6.
88. Хлынова, О.В. Неалкогольная болезнь печени и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском / О.В. Хлынова, К.М. Лю, А.В. Агафонов и др. // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (158). – С. 33 – 37.

89. Ховаева, Я.Б. Особенности функционирования левого желудочка у здоровых мужчин / Я.Б. Ховаева, Е.Н. Бурдина, А.Н. Шопин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77). – С. 168 – 172.
90. Циммерман, Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения / Я.С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26 (1). – С. 54 – 58.
91. Чазова, И.Е. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе СФО / И.Е. Чазова, И.А. Трубачева, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова и др. // Системные гипертензии. – 2014. – Том 10. – № 4. – С. 30 – 37.
92. Чернецова, Е.В. Окружность талии и индекс массы тела у пациентов с абдоминальным ожирением и различными стадиями фибротических изменений в печеночной ткани при НАЖБП, определяемых с помощью неинвазивных методов диагностики – Стеатоскрининга / Е.В. Чернецова, Н.Л. Денисов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 5. – Прил. 48. – С. 69.
93. Чесникова, А.И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (5). – С. 432 – 440.
94. Чеснокова, Л.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Чеснокова, И. М. Петров, И.А. Трошина, И.В. Медведева // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 17 – 23.
95. Чумакова, Г.А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4 (132). – С. 89 – 96.
96. Чумакова, Г.А. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Дружилова, М.А.

- Дружилов, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С. 7 – 14.
97. Шагалова, Н.Я. Инсулинорезистентность – польза или вред? / Н.Я. Шагалова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 89.
98. Шальнова, С.А. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией и их значение для смертности от сердечно–сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше / С.А. Шальнова, А.В. Капустина, Е.М. Туаева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 12 (128). – С. 86 – 90.
99. Шальнова, С.А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (4). – С. 4 – 10.
100. Шенкова, Н.Н. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением / Н.Н. Шенкова, Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, Е.С. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4 (144). – С. 54 – 60.
101. Шишко, Е.И., Нарушения эндокринной регуляции при заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью / Е.И. Шишко, Т.В. Мохорт, Е.Г. Мохорт // Лечебное дело: научно–практический терапевтический журнал. – 2016. – № 5. С. 76 – 81.
102. Шляхто, Е.В. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения / Е.В. Шляхто, Е. Г. Сергеева, О.А. Беркович, С.Н. Пчелина, М.И. Зарайский, Ж.И. Ионова, Е.А. Полякова, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (7). – С. 60 – 66.
103. Шляхто, Е.В. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради

- и др. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4 (132). – С. 7 – 13.
104. Шулькина, С.Г. Метаболически здоровое ожирение – фокус на эндотелий и воспаление / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Терапия. – 2018. – № 3. – С. 30–35.
105. Adela, H. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture / H. Adela, B. H. Frank // *Pharmacoeconomics*. – 2015. – № 33 (7). – P. 673 – 689.
106. Alpert, M.A. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function / M.A. Alpert, J. Omran, B.P. Bostick // *Curr Obes Rep*. – 2016. – № 5 (4). – P. 424 – 434.
107. Alpert, M.A. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications / M.A. Alpert, K. Karthikeyan, O. Abdullah // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2018. – № 61 (2). – P. 114 – 123.
108. Alpert, M.A. Cardiac Effects of Obesity: pathophysiologic, clinical, and prognostic consequences – a review / M.A. Alpert, C.J. Lavie, H. J. Agrawal // *Cardiopulm Rehabil Prev*. – 2016. – № 36 (1). – P. 1 – 11.
109. Amato, M. C. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, N. Cammisa, F. Campo // *Diabetes Care*. – 2010. – № 33 (4). – P. 920 – 2
110. Ampuero, J. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis / J. Ampuero, R. Gallego–Durán, M. Romero-Gómez // *Rev ESP Enferm Dig*. – 2015. – № 107. – P. 10 – 6.
111. Ana, V. B. Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association / V. B. Ana, M. K. Cathryn, P. K. Stella // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2014. – № 58 (6). – P. 600 – 609.
112. Ana, P. D. Sex-Specific Mechanisms of Resistance Vessel Endothelial Dysfunction Induced by Cardiometabolic Risk Factors / P. D. Ana, L. Qing, M. Elizabeth // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – № 7 (4). – P. 156 – 67.

113. Andreas, D. Targeting vascular endothelial dysfunction / D. Andreas, S. Sebastian, Alina Weber // *Br J Pharmacol.* – 2017. – № 174 (12). – P. 1591 – 1619.
114. Andrew, O. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. / O. Andrew, R. Daryl, R. Madhavi // *Ann Gastroenterol.* – 2018. – № 31(3). – P. 288 – 295.
115. Angerås, O. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry / O. Angerås, P. Albertsson, K. Karason et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – № 34 (5). – P. 345 – 53.
116. Ankur, J. Therapy of obese patient with Cardiovascular Disease / J. Ankur, W.C. Adam, B. Stephen // *Curr Opin Pharmacol.* – 2013. – № 13 (2). – P. 200 – 204.
117. Ansari, M.A. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis / M.A. Ansari, M. Mohebati, F. Poursadegh // *Electron Physician.* – 2018. – № 10 (9). – P. 7249 – 7258.
118. Anstee, Q.M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q.M. Anstee, G. Targher, C.P. Day // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – № 10. – P. 330 – 344.
119. Antonini-Canterin, F. Role of cardiovascular ultrasound in the evaluation of obese subjects / F. Antonini-Canterin, M. Pellegrinet, R. Marinigh, G. Favretto // *J Cardiovasc Echogr.* – 2014. – № 24. – P. 67 – 71.
120. Antonini, C.F. Cardiac structure and function and insulin resistance in morbidly obese patients: Does superobesity play an additional role? / C.F. Antonini, A.D. Mateescu, O. Vriza, C. S. La, V. Di Bello, S. Carerj et al. // *Cardiology.* – 2014. – № 127. – P. 144 – 51.
121. Apaijai, N. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in insulin-resistant rats with myocardial infarction / N. Apaijai, T. Inthachai, N. Chattipakorn // *J Endocrinol.* – 2016. – № 229(3). – P. 245 – 58.

122. Arijit, G. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction / G. Arijit, T. Abhimanyu // *J Biomed Sci.* – 2017. – № 24. – P. 50 – 53.
123. Armstrong, M.J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease / M.J. Armstrong, L.A. Adams, A. Canbay, W.K. Syn // *Hepatology.* – 2014. – № 59. – P. 1174 – 1197.
124. Athyros, V.G. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement / V.G. Athyros, T.K. Alexandrides // *Metabolism.* – 2017. – № 71. – P. 17 – 32.
125. Athyros, V.G. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk / V.G. Athyros, C. Boutari, K. Stavropoulos // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2018. – № 16 (3). – P. 246 – 253.
126. Aurigemma, G.P. Cardiac remodeling in obesity / G.P. Aurigemma, G. de Simone, T.P. Fitzgibbons // *Circulation Cardiovascular imaging.* – 2013. – № 6. – P. 142 – 152.
127. Badimon, L. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease / L. Badimon, R. Bugiardini, E. Cenko et al. // *Eur Heart J.* – 2017. – № 38. – P. 1951 – 8.
128. Bays, H. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force / H. Bays, D.E. Cohen, N. Chalasani // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2014. – № (8). – P. 47 – 57.
129. Baktır, A.O. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography / A.O. Baktır, B. Şarlı, R.E Altekin, A. Karaman, H. Arınç, H. Sağlam, Y. Doğan, A. Erden, H. Karaman // *Anatol J Crdiol.* – 2015. – № 15. – P. 137 – 142.

130. Barry, S. The role of fatty acids in insulin resistance / S. Barry, P. Mary // *Lipids Health Dis.* – 2015. – № 14. – P. 121.
131. Baroncini, L.A. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors / L.A. Baroncini, L. de Castro Sylvestre, R.P. Filho // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2015. – № 9. – P. 48 – 51.
132. Bastien, M. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease / M. Bastien, P.Poirier, I.Lemieux et al. // *Progress in Cardiovascular Diseases.* – 2014. – № 56(4). – P. 369 – 81.
133. Bertaso, A.G. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes / A.G. Bertaso, D. Bertol, B.B.Duncan, M. Foppa // *Arquivos brasileiros de cardiologia.* – 2013. – № 101(1). – P. 18 – 28.
134. Bhatia, L. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression / L. Bhatia, E. Scorletti // *Atherosclerosis.* – 2016. – № 246. – P. 13 – 20.
135. Blundell, J.E. Beyond BMI – phenotyping the obesities / J.E. Blundell, A.G.Dulloo, J. Salvador, G. Fruhbeck // *Obes Facts.* – 2014. – № 7. – P. 322 – 328.
136. Brandon, J.P. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease / J.P. Brandon, A. K. Muhammad, R. Y. Eric // *World J Gastroenterol.* – 2017. – № 23 (47). – P. 8263 – 8276.
137. Brant, L.C. Relations of digital vascular function, cardiovascular risk factors, and arterial stiffness: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort study / L.C. Brant, N.M. Hamburg, S.M. Barreto // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – № 3 (6). – P. 34 – 45.
138. Brant, L.C. Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis / L.C. Brant, N. Wang, F.M. Ojeda // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – № 6 (3). – P. 245 – 50.

139. Brea, A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / A. Brea, J. Puzo // *Int J Cardiol.* – 2013. – № 167. – P. 1109 – 1117.
140. Bril, F. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial / F. Bril, P. Portillo Sanchez, R.J. Lomonaco // *Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – № 102 (8). – P. 2950 – 2961.
141. Björnson, E. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity / E. Björnson, M. Adiels, M.R. Taskinen, J. Borén // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – № 28 (1). – P. 11 – 18.
142. Blundell, J.E. Beyond BMI – phenotyping the obesities / J.E. Blundell, A.G. Dulloo, J. Salvador, G. Frühbeck // *Obes Facts.* – 2014. – № 7(5). – P. 322 – 8.
143. Britton, K. Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality / K. Britton, J. Massaro, J. Murabito et al. // *Body J Am Coll Cardiol.* – 2013. – № 62 (10). – P. 921 – 5.
144. Brown, C.D. Body mass index and prevalence of hypertension and dyslipidemia / C.D. Brown, M. Higgins, K.A. Donato et al. // *Obes Res.* – 2000. – № 8. – P. 605 – 619.
145. Brown, A.E. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome / A.E. Brown, M. Walker // *Curr Cardiol Rep.* – 2016. – № 18 (8). – P. 75 – 84.
146. Bucholz, E.M. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined / E.M. Bucholz, A.L. Beckman, H.A. Krumholz, H.M. Krumholz // *Am Heart J.* – 2016. – № 172. – P. 173 – 181.
147. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E.A. Tsochatzis // *Metabolism.* – 2016. – № 65. – P. 1038 – 1048.
148. Canepa, M. The relationship between visceral adiposity and left ventricular diastolic function: results from the Baltimore Longitudinal Study

- of Aging / M. Canepa, J.B. Strait, Y. Milaneschi // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2013. – № 23 (12). – P. 1263 – 70.
149. Caprio, S. Adolescent obesity and insulin resistance: Roles of ectopic fat accumulation and adipose inflammation / S. Caprio, R. Perry, R. Kursawe // *Gastroenterology.* – 2017. – № 152. – P. 1638 – 1646.
150. Catapano, A.L. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / A.L. Catapano, I. Grabam, G. De Backer, O. Wirlund, M. J. Chapman // *European Heart Journal.* – 2016. – № 37 (39). – P. 2999 – 3058.
151. Chase, P.J. The obesity paradox in chronic heart failure: what does it mean? / P.J. Chase, P.G. Davis, D.R. Bensimhon // *Curr Heart Fail Rep.* – 2014. – № 11 (1). – P. 111 – 7.
152. Charnigo, R. Obesity paradox in heart failure: statistical artifact, or impetus to rethink clinical practice? / R. Charnigo, M. Guglin // *Heart Fail Rev.* – 2017. – № 22 (1). – P. 13 – 23.
153. Chlopicki, S. Perspectives in pharmacology of endothelium: from bench to bedside / S. Chlopicki // *Pharmacological reports: PR.* – 2015. – № 67 (4). – P. 134 – 39.
154. Christian, R. Insulin Signaling and Heart Failure / R. Christian, A.E. Dale // *Circ Res.* – 2016. – № 118 (7). – P. 1151 – 1169.
155. Coutinho, T. Adverse effects of long-term weight gain on microvascular endothelial function / T. Coutinho, S.T. Turner, I.J. Kullo // *Obes Res Clin Pract.* – 2018. – № 12 (5). – P. 452 – 458.
156. Crea, P. The role of echocardiography in the evaluation of cardiac damage in hypertensive obese patient / P. Crea, C. Zito, M. Cusmà Piccione, S. Arcidiaco // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2015. – № 22(1). – P. 23 – 7.
157. Cuspidi, C. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies / C. Cuspidi, M. Rescaldani, C. Sala // *GJ Hypertens.* – 2014. – № 32(1). – P. 16 – 25.

158. Danforth, E. Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus. / E. Danforth // *Nature Genetics*. – 2000. – № 26. – P. 13.
159. Daniels, L.B. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure / L.B. Daniels, P. Clopton, V. Bhalla, P. Krishnaswamy et al. // *American Heart Journal*. – 2006. – № 151 (5). – P. 999–1005.
160. Davel, A.P. Sex-Specific Mechanisms of Resistance Vessel Endothelial Dysfunction Induced by Cardiometabolic Risk Factors / A.P. Davel, Q. Lu, M.E. Moss // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – № 7 (4). – P. 134–38.
161. Del Ben, M. NOX2-generated oxidative stress is associated with severity of ultrasound liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. Del Ben, L. Polimeni, R. Carnevale // *BMC Gastroenterology*. – 2014. – № (14). – P. 81–85.
162. De, L. Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance / Lin De, Chun Tae-Hwa, Kang Li // *Biochem Pharmacol*. – 2016. – № 119. – P. 8–16.
163. Deng, T. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation / T. Deng, C.J. Lyon, L.J. Minze et al. // *Cell Metab*. – 2013. – № 17(3). – P. 411–22.
164. De Schutter, A. Obesity paradox and the heart: which indicator of obesity best describes this complex relationship? / A. De Schutter, C.J. Lavie, D.A. Patel et al. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2013. – № 16(5). – P. 517–24.
165. Dhana, K. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population / K. Dhana, C.M. Koolhaas, E.F.C. van Rossum, M.A. Ikram, A. Hofman, M. Kavousi, O.H. Franco // *PloS*. – 2016. – № 11 (3). – P. 154–173.
166. Di Meo, S. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources / S. Di Meo, S. Iossa, P.J. Venditti // *Endocrinol*. – 2017. – № 233 (1). – P. 15–42.

167. Doupa, D. Dyslipidemia, obesity and other cardiovascular risk factors in the adult population in Senegal / D. Doupa, S.M. Seck, C.A. Dia // *Pan Afr Med J.* – 2014. – № 19. – P. 181.
168. Dov, B.B. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance / B.B. Dov, S.Rinke, J. T. Cees // *Cytokine.* – 2015. – № 75 (2). – P. 280 – 290.
169. Dozio, E., E. Vianello, S.J. Briganti *Diabetes Res.* Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products in Epicardial Fat: Link with Tissue Thickness and Local Insulin Resistance in Coronary Artery Disease. – 2016. – № 2016. – P. 2327 – 341.
170. Ebrahimi, H. Dyslipidemia and its risk factors among urban middle-aged Iranians: A population-based study / H. Ebrahimi, M.H. Emamian, H. Hashemi // *Diabetes Metab Syndr.* – 2016. – № 10 (3). – P. 149 – 56.
171. Eckel, N. 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 / N. Eckel, Y. Li, O. Kuxhaus, N. Stefan // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – № 6 (9). – P. 714 – 724.
172. Eckel, N. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / N. Eckel, K. Meidtner, T. Kalle-Uhlmann // *Eur J Prev Cardiol.* – 2016. – № 23 (9). – P. 956 – 66.
173. Ekstedt, M. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up / M. Ekstedt, H. Hagström, P. Nasr, M. Fredrikson, P. Stål, S. Kechagias, R. Hulcrantz // *Hepatology.* – 2015. – № 61. – P. 1547 – 1554.
174. Elagizi, A. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases / A. Elagizi, S. Kachur, C.J. Lavie // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2018. – № 61 (2). – P. 142 – 150.

175. Emelia, J.B. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update A Report From the American Heart Association / J.B. Emelia, J. B. Michael, E.C. Stephanie // *Circulation*. – 2017. – № 135 (10). – P. 146 – 603.
176. Engin, A. Endothelial dysfunction in obesity / A. Engin // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – № 960. – P. 345 – 379.
177. Erion, K.A. Corkey Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? / K.A. Erion, B.E. Curr // *Obes Rep*. – 2017. – № 6 (2). – P. 178 – 186.
178. Eshraghian, A. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Middle East: Lifestyle and dietary habits / A. Eshraghian // *Hepatology*. – 2017. – № 65 (3). – P. 1077.
179. Eszter, N. Clinical importance of epicardial adipose tissue / N. Eszter, Jermendy Adam L., M. Bela // *Arch Med Sci*. – 2017 – № 13 (4). – P. 864 – 874.
180. Fargion, S. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art / S. Fargion, M. Porzio, A.L. Fracanzani // *World J Gastroenterol*. – 2014. – № 20. – P. 13306 – 24.
181. Fernandes, C.A. Epicardial fat thickness correlates with P-wave duration, left atrial size and decreased left ventricular systolic function in morbid obesity / C.A. Fernandes, F. Santos, J. Grindler // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2017. – № 27 (8). – P. 731 – 738.
182. Flegal, K.M. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana, B.I. Graubard // *JAMA*. – 2013. – № 309 (1). – P. 71 – 82.
183. Floria, M. Georgesu C.A. Echocardiographic Parameters Associated With Asymmetrical Structural Remodeling In Patients With Or Without Atrial Fibrillation / M. Floria, J. Jamart, E.Schroeder // *J Atr Fibrillation*. – 2014. – № 7 (4). – P. 1159 – 64.
184. Forouzandeh, F. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast-computed tomography improve risk stratification beyond

- calcium scoring alone? / F. Forouzandeh, S.M. Chang, K. Muhyieddeen et al. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2013. – № 6. – P. 58 – 66.
185. Fracanzani, A. L. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up / A. L. Fracanzani, S. Tiraboschi, G. Pisano // *Atherosclerosis*. – 2016. – № 246. – P. 208 – 13.
186. Francesco, A.C. Obesity, Cardiac Remodeling, and Metabolic Profile: Validation of a New Simple Index beyond Body Mass Index // A.C. Francesco, D.N. Concetta, P. Stefano // *J Cardiovasc Echogr*. – 2018. – № 28 (1). – P. 18 – 25.
187. Gaborit, B. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? / B. Gaborit, C. Sengenès, P. Ancel // *Compr Physiol*. – 2017. – № 7 (3). – P. 1051 – 1082.
188. Gaggini, M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease / M. Gaggini, M. Morelli, E. Buzzigoli, R.A. DeFronzo, E. Bugianesi, A. Gastaldelli // *Nutrients*. – 2013. – № 5. – P. 1544 – 60.
189. Ganesh, V. Halade. Obesity and Cardiometabolic Defects in Heart Failure Pathology / V. Halade. Ganesh, Kain. Vasundhara // *Compr Physiol*. – 2017. – № 7 (4). – P. 1463 – 1477.
190. Garg, S. Matulevicius S.A. Association of Concentric Left Ventricular Hypertrophy with Subsequent Change in Left Ventricular End-Diastolic Volume: The Dallas Heart Study / S. Garg, J.A. de Lemos // *Circ Heart Fail*. – 2017. – № 10 (8). – P. 2412 – 24.
191. Garland, C.J. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signaling / C.J. Garland, K.A. Dora // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2017. – № 219. – P. 152 – 161.
192. Gentile, C.L. The role of visceral and subcutaneous adipose tissue fatty acid composition in liver pathophysiology associated with NAFLD / C.L.

- Gentile, T.L. Weir, K.A. Cox // *Adipocyte*. Gijs, H. Goossens. – 2015. – № 4 (2). – P. 101 – 112.
193. Gijs, H. Goossens. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function / H. Goossens. Gijs // *Obes Facts*. – 2017. – № 10 (3). – P. 207 – 215.
194. Goossens, G.H. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? / G.H. Goossens, E.E. Blaak // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2015. – № 6. – P. 55.
195. Goh, L. Anthropometric measurements of general and central obesity and the prediction of cardiovascular disease risk in women: a crosssectional study / L. Goh, S. Dhaliwal, T. Welborn et al. // *BMJ*. – 2014. – № 4 (2). – P. 138 – 142.
196. Golia, E. Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease / E. Golia, G. Limongelli, F. Natale et al. // *World J Cardiol*. – 2014. – № 6 (7). – P. 539 – 54.
197. Granér, M. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in nondiabetic obese men / M. Granér, R. Siren, K. Nyman et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – № 3 (98). – P. 1189 – 97.
198. Grizelj, I. Reduced flow-and acetylcholine-induced dilations in visceral compared to subcutaneous adipose arterioles in human morbid obesity / I. Grizelj, A. Cavka, J.T. Bian, M. Szczurek, A. Robinson, S. Shinde, V. Nguyen, C. Braunschweig, E. Wang, I. Drenjancevic, S.A. Phillips // *Microcirculation*. – 2015. – № 22. – P. 44 – 53.
199. Grizelj, I. Reduced flow-and acetylcholine-induced dilations in visceral compared to subcutaneous adipose arterioles in human morbid obesity / I. Grizelj, A. Cavka, J. Bian // *Microcirculation*. – 2015. – № 22. – P. 44 – 53.
200. Grundy S.M. Metabolic syndrome update / S.M. Grundy // *Trends Cardiovasc Med*. – 2016. – № 26 (4). – P. 364 – 73.

201. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 ESC // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – № 18 (8). – P. 883 – 1084.
202. Hala, A. E. Carotid Intima Media Thickness Is Independently Associated with Male Gender, Middle Age, and IGF-1 in Metabolically Healthy Obese Individuals / A. E. Hala, M. E. Mohamed, A. E. Azza // *ISRN Obes*. – 2014. – № 2014. – P.545 – 549.
203. Haneen, Azzam. Non-alcoholic fatty liver disease – the heart of the matter / Azzam Haneen // *World J Hepatol*. – 2015. – № 7 (10). – P.1369 – 1376.
204. Hartiala, O. Coronary heart disease risk factors, coronary artery calcification and epicardial fat volume in the Young Finns Study / O. Hartiala, C.G. Magnussen, M. Bucci // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – № 16 (11). – P.1256 – 63.
205. Helkin, A. Dyslipidemia Part 1-Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology / A. Helkin, J.J. Stein, S. Lin // *Vasc Endovascular Surg*. – 2016. – № 50 (2). – P. 107 – 18.
206. Hilton, C. Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues / C. Hilton, F. Karpe, K.E. Pinnick // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – № 1851. – P. 686 – 696.
207. Horwich, T.B. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, A.L. Clark // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2018. – № 61(2). – P. 151 – 156.
208. Howell, C.R. Body Composition and Mortality in Mexican American Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey / C.R. Howell, T. Mehta, K. Ejima, K.K. Ness // *Obesity (Silver Spring)*. – 2018. – № 26 (8). – P. 1372 – 1380.
209. Hron, B.M. Relationship of insulin dynamics to body composition and resting energy expenditure following weight loss / B.M. Hron, C.B. Ebbeling, H.A. Feldman, D.S. Ludwig // *Obesity*. – 2015. – № 23 (11). – P. 2216 – 2222.

210. Huang, Z. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women / Z. Huang, W.C. Willett, J.E. Manson, B. Rosner, M.J. Stampfer, F.E. Speizer et al. // *Ann Intern Med.* – 1998. – № 128 (2). – P. 81 – 88.
211. Iacobellis, G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot / G. Iacobellis // *Nat Rev Endocrinol.* – 2015. – №11 (6). – P. 363 – 71.
212. Iantorno, M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction / M. Iantorno, U. Campia, N. Di Daniele // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2014. – № 28 (2). – P. 169 – 76.
213. Ioannis, A Exploring the Crosstalk between Adipose Tissue and the Cardiovascular System / A. Ioannis, A. Nadia, A. Charalambos // *Korean Circ J.* – 2017. – № 47 (5). – P. 670 – 685.
214. Ipsen, D.H. Dyslipidemia: Obese or Not Obese-That Is Not the Question / D.H. Ipsen, N. P. Tveden, J. Lykkesfeldt // *Curr Obes Rep.* – 2016. – № 5 (4). – P. 405 – 412.
215. Jacobs, K. Association of non-alcoholic fatty liver disease with visceral adiposity but not coronary artery calcification in the elderly / K. Jacobs, S. Brouha, R. Bettencourt, E. Barrett-Connor, C. Sirlin, R. Loomba // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – № 14(9). – P. 1337 – 44.
216. Jelenik, T. Mechanisms of insulin resistance in primary and secondary non-alcoholic fatty liver / T. Jelenik, K. Kaul, G. Séquaris, U. Flögel, E. Phielix, J. Kotzka, B. Knebel, P. Fahlbusch, T. Hörbelt, S. Lehr et al. // *Diabetes.* – 2017. – № 66. – P. 2241 – 2253.
217. Jianping, Y. Mechanisms of insulin resistance in obesity / Y. Jianping // *Front. Med.* –2013. – № 7 (1). – P. 14 – 24.
218. Johannsen, D.L. Effect of 8 weeks of overfeeding on ectopic fat deposition and insulin sensitivity: testing the ‘adipose tissue expandability’ hypothesis / D.L. Johannsen, Y. Tchoukalova, C.S. Tam, J.D. Covington, W. Xie // *Diabetes Care.* – 2014. – № 37. – P. 2789 – 2797.

219. Juan A. P. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome / P. Juan Antonio // *World J Diabetes*. – 2016. – № 7 (19). – P. 483 – 514.
220. Justin, D. Microvascular Endothelial Dysfunction in Sedentary, Obese Humans is mediated by NADPH Oxidase; Influence of Exercise Training / D. Justin, Favor La, Dubis Gabriel S., Yan. Huimin // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36 (12). – P. 2412 – 2420.
221. Kannel, W.B. Relation of body weight to development of coronary heart disease / W.B. Kannel et al. // *The Framingham Study. Circulation*. – 1967. – № 35. – P. 734 – 744.
222. Karpe, F. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes / F. Karpe, K.E. Pinnick // *Nat Rev Endocrinol*. – 2015. – № 11. – P. 90 – 100.
223. Kenta, K. Deficiency of a Lipid Droplet Protein, Perilipin 5, Suppresses Myocardial Lipid Accumulation, Thereby Preventing Type 1 Diabetes-Induced Heart Malfunction / K. Kenta, S. Fumie, Y. Nana // *Mol Cell Biol*. – 2014. – № 34 (14). – P. 2721 – 2731.
224. Keyser, C.E. Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight individuals / C.E. Keyser, E.M. Koehler, J.N. Schouten // *Digestive and Liver Disease*. – 2014. – № 24 (46). – P. 720 – 725.
225. Khan, M.F. Obesity cardiomyopathy and systolic function: obesity is not independently associated with dilated cardiomyopathy / M.F. Khan, M.R. Movahed // *Heart Fail Rev*. – 2013. – № 18 (2). – P. 207 – 17.
226. Kim, J.Y. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study / H.N. Kim, S.H. Kim, Y.M. Eun // *Diabetes Care*. – 2013. – № 36 (6). – P. 1547 – 53.
227. Kim, N.H. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population / N.H. Kim, J.

- Park, S.H. Kim, Y.H. Kim, D.H. Kim, G.Y. Cho, I. Baik, H.E. Lim, E.J. Kim, J.O. Na et al. // *Heart*. – 2014. – № 100. – P. 938 – 943.
228. Kim, D. CXCL12 secreted from adipose tissue recruits macrophages and induces insulin resistance in mice / D. Kim, J. Kim, J.H. Yoon, J. Ghim // *Diabetologia*. – 2014. – № 57 (7). – P. 1456 – 65.
229. Klop, B. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets / B. Klop, F. Jan Willem, C.M. Castro // *Nutrients*. – 2013. – № 5. – P. 1218 – 40.
230. Kocaman, S.A. The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept / S.A. Kocaman, M.E. Durakoğlugil, M. Çetin // *Blood Press Monit*. – 2013. – № 18 (2). – P. 85 – 93.
231. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – № 956. – P. 511 – 540.
232. Kopin, L. Dyslipidemia / L. Kopin, C. Lowenstein // *Ann Intern Med*. – 2017. – № 167 (11). – P. 81 – 96.
233. Koster, A. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik study / A. Koster, R. Murphy, G. Eiriksdottir et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. – № 23 (4). – P. 893 – 7.
234. Korre, M. Effect of body mass index on left ventricular mass in career male firefighters / M. Korre, L.G. Porto, A. Farioli, J. Yang, D.C. Christiani, C.A. Christophi et al. // *Am J Cardiol*. – 2016. – № 118. – P. 1769 – 73.
235. Kramer, C.K. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis / C.K. Kramer, B. Zinman, R. Retnakaran // *Ann Intern Med*. – 2013. – № 159 (11). – P. 758 – 69.
236. Kucukazman, M. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / M. Kucukazman, N. Ata, B. Yavuz, K. Dal, O. Sen, O.S. Deveci, K. Agladioglu, A.O. Yeniova, Y.

- Nazligul, D.T. Ertugrul // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – № 25. – P. 147 – 151.
237. Kyriakos, Dimitriadis. Waist circumference compared with other obesity parameters as determinants of coronary artery disease in essential hypertension: a 6-year follow-up study / Dimitriadis Kyriakos // *Hypertension Research.* – 2016. – № 2. – P. 1–5.
238. Kin, H. L. Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: Comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance imaging and anthropometric indexes / H. L. Kin, Chan Y.L // *International Journal of Obesity.* – 2003. – № 27 (10). – P. 1267 – 73.
239. Lanas, F. Prevalence, Distributions and Determinants of Obesity and Central Obesity in the Southern Cone of America / F. Lanas, L. Bazzano, A. Rubinstein // *PLoS.* – 2016. – №11 (10). – P. 123 – 130.
240. Lavie, C.J. Body composition and the obesity paradox in coronary heart disease: can heavier really be healthier? / C.J. Lavie, A. De Schutter, R.V. Milani // *Heart.* – 2015. – № 101. – P. 1610 – 1611.
241. Lavie, C.J. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated / C.J. Lavie, A. De Schutter, P. Parto // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2016. – № 58 (5). – P. 537 – 47.
242. Lai, Y.H. Independent effects of body fat and inflammatory markers on ventricular geometry, midwall function, and atrial remodeling / Y.H. Lai, C.C. Liu, J.Y. Kuo, T.C. Hung // *Clin Cardiol.* – 2014. – № 37 (3). – P. 172 – 181.
243. Laakso, M. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development / M. Laakso, J. Kuusisto // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – № 10 (5). – P. 293 – 302.
244. Larry A., Tucker. Fiber Intake and Insulin Resistance in 6374 Adults: The Role of Abdominal Obesity / Tucker Larry A. // *Nutrients.* – 2018. – № 10 (2). – P. 237 – 245.

245. Lee, J. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality with Incident Cardiovascular Disease Risk Factors / J. Lee, A. Pedley, U. Hoffmann et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – № 68 (14). – P. 1509 – 21.
246. Lee, M.K. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study / M.K. Lee, H.J. Park // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – № 14 (88). – P. 88 – 93.
247. Lee, J. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality with Incident Cardiovascular Disease Risk Factors / J. Lee, A. Pedley, U. Hoffmann // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – № 68 (14). – P. 1509 – 21.
248. Legrand P. S. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes / S. Legrand-Poels, N. Esser, L. L'homme // *Biochem Pharmacol.* – 2014. – № 92 (1). – P. 131 – 41.
249. Li, L. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies / L. Li, D.W. Liu, H.Y. Yan // *Obes Rev.* – 2016. – № 17 (6). – P. 510 – 9.
250. Liu, L. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes / L. Liu, J. Feng, G. Zhang, X. Yuan // *Curr Med Res Opin.* – 2018. – № 34 (1). – P. 123 – 9.
251. Liang, X. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / X. Liang, K. Hironori, N. Yinhua, O. Tsuguhito // *Biomolecules.* – 2015. – № 5 (3). – P. 1563 – 1579.
252. Liang, K.W. Correlation between reduction of superior interventricular groove epicardial fat thickness and improvement of insulin resistance after weight loss in obese men / K.W. Liang, I.C. Tsai, W.J. Lee // *Diabetol Metab Syndr.* – 2014. – № 6 (1). – P. 115 – 120.
253. Lonardo, A. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / A.

- Lonardo, C.D. Byrne, S.H. Caldwell // *Hepatology*. – 2016. – № 64 (4). – P. 1388 – 9.
254. Lopez-Garcia, E. Metabolically healthy obesity and health-related quality of life: A prospective cohort study / E. Lopez-Garcia, P. Guallar-Castillón, E. Garcia-Esquinas // *Clin Nutr*. – 2017. – № 36 (3). – P. 853 – 860.
255. Luukkonen, P.K. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P.K. Luukkonen, Y. Zhou, S. Sädevirta, M. Leivonen, J. Arola, M. Orešič, T. Hyötyläinen, H. Yki-Järvinen // *J. Hepatol*. – 2016. – № 64. – P. 1167 – 1175.
256. Magda, G.C. Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Unhealthy Metabolic Phenotypes in Normal-Weight, Overweight, and Obese Individuals / G.C. Magda, N. P. Castell, M. Carme // *American Journal of Epidemiology*. – 2018. – № 187 (3). – P. 494 – 506.
257. Mahabadi, A. Association of Epicardial Fat with Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. The Heinz Nixdorf Recall Study / A. Mahabadi, M. Berg, N. Lehmann et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – № 61 (13). – P. 1388 – 95.
258. Malisova, L. Expression of inflammation-related genes in gluteal and abdominal subcutaneous adipose tissue during weight-reducing dietary intervention in obese women / L. Malisova, L. Rossmeislova, Z. Kovacova // *Physiol Res*. – 2014. – № 63. – P. 73 – 82.
259. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / M. Giuseppe, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redón et al // *Russ J Cardiol*. – 2014. – № 1 (105). – C. 7 – 94.
260. Manson, J.E. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women / J.E. Manson, G.A. Colditz, M.J. Stampfer, W.C. Willett, B. Rosner, R.R. Monson et al. // *N Engl J Med*. – 1990. – № 322 (13). – P. 882 – 889.

261. Manson, J.E. Body weight and mortality among women / J.E. Manson, W.C. Willett, M.J. Stampfer, G.A. Colditz, D.J. Hunter, S.E. Hankinson et al. // *N Engl J Med.* – 1995. – № 333 (11). – P. 677 – 685.
262. Marinou, K. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men / K. Marinou, L. Hodson, S.K. Vasan // *Diabetes Care.* – 2014. – № 37. – P. 821 – 829.
263. Mark, B. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review / B. Mark // *World J Hepatol.* – 2017. – № 9 (16). – P. 715 – 732.
264. Matsushita, K. Comparison of the reliability of E/E' to estimate pulmonary capillary wedge pressure in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction / K. Matsushita, T. Minamishima, A. Goda, H. Ishiguro // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2015. – № 31 (8). – P. 1497 – 502.
265. Meenakshi, K. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease – Assessment by echocardiography / K. Meenakshi, M. Rajendran, S. Srikumar // *Indian Heart J.* – 2016. – № 68 (3). – P. 336 – 341.
266. Merlotti, C. Subcutaneous fat loss is greater than visceral fat loss with diet and exercise, weight-loss promoting drugs and bariatric surgery: a critical review and meta-analysis / C. Merlotti, V. Ceriani, A. Morabito, A.E. Pontiroli // *Int J Obes (Lond).* – 2017. – № 41 (5). – P. 672 – 682.
267. Michael, H. L. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States / H. L. Michael, D. Pardha, B. Nghiem // *HaPLoS.* – 2017. – № 12 (3). – P. 36 – 41.
268. Min, J. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis / J. Min, Z. Weitian, C. Peng // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – № 15 (1). – P. 156.
269. Miyoshi, H. Contribution of obesity to left atrial and left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: A two-dimensional

- speckle-tracking echocardiographic study / H. Miyoshi, Y. Oishi, Y. Mizuguchi // *J Am Soc Hypertens.* – 2014. – № 8 (1). – P. 54 – 63.
270. Miyoshi, H. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography / H. Miyoshi, Y. Oishi, Y. Mizuguchi, A. Iuchi, N. Nagase, N. Ara, T. Oki // *Clin Exp Hypertens.* – 2015. – № 37 (2). – P. 155 – 65.
271. Molica, F. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease / F. Molica, S. Morel, B. Kwak et al. // *Thromb Haemost.* – 2015. – № 113 (3). – P. 553 – 66.
272. Montalescot G. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease / M. Gilles, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden et al // *Russ J Cardiol.* – 2014. – № 7 (111). – C. 7 – 79.
273. Murdolo, G. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? / G. Murdolo, F. Angeli, G. Reboldi // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2015. – № 22 (1). – P. 29 – 41.
274. Nabati, M. Relationship between epicardial fat measured by echocardiography and coronary atherosclerosis: a single-blind historical cohort study / M. Nabati, N. Saffar, J. Yazdani // *Echocardiography.* – 2013. – № 30 (5). – P. 505 – 11.
275. Nagarajan, V. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter / V. Nagarajan, L. Kohan, E. Holland, E.C. Keeley, S. Mazimba // *ESC Heart Fail.* – 2016. – № 3. – P. 227 – 234.
276. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – № 29 (4). – P. 277 – 314.

277. Naqvi, T.Z. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment / T.Z. Naqvi, M.S. Lee // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2014. – 7 (10). – P. 1025 – 38.
278. Nath, P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Time to Take the Bull by the Horns / P. Nath, S.P. Singh // *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. – 2018. – № 8 (1). – P. 47 – 51.
279. Neeland, I.J. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function / I.J. Neeland, S. Gupta, C.R. Ayers // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2013. – № 6 (5). – P. 800 – 7.
280. Nikaeen, F. The association between epicardial fat thickness in echocardiography and coronary restenosis in drug eluting stents ARYA / F. Nikaeen // *Atheroscler* – 2011. – № 1 (7). – P. 7 – 11.
281. Odanaka, Y. Microvascular endothelial function in Japanese early adolescents / Y. Odanaka, K. Takitani, H. Katayama // *J Clin Biochem Nutr*. – 2017. – № 61 (3). – P. 228 – 232.
282. Odewumi, A. Prediction of cardiovascular disease risk using waist circumference among Aboriginals in a remote Australian community / A. Odewumi, H. Wendy // *BMC Public Health*. – 2015. – № 15. – P. 57.
283. Oishi, J.C. Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet / J.C. Oishi, C.A. Castro, K.A. Silva // *Arq Bras Cardiol*. – 2018. – № 110 (6). – P. 558 – 567.
284. Olson, J.L. Legacy of MESA / J.L. Olson, D.E Bild // *Kronmal R.Alob Heart*. – 2016. – № 11 (3). – P. 269 – 274.
285. Oni, E.T. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? / E.T. Oni, A.S. Agatston, M.J. Blaha, J. Fialkow, R. Cury, A. Sposito, R. Erbel, R. Blankstein, T. Feldman, M.H. Al-Mallah et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – № 230. – P. 258 – 267.

286. Oreopoulos, A. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, C.M. Norris et al. // *Obesity*. – 2008. – № 16 (2). – P. 442 – 50.
287. Ormazabal, V. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky, C. Aguayo, C. Salomon // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – № 17 (1). – P. 122 – 129.
288. Ozveren, O. Deterioration of heart rate recovery index in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / O. Ozveren, O. Dogdu, C. Sengul, V. Cinar, E. Eroglu, Z. Kucukdurmaz, M. Degertekin // *Med Sci Monit*. – 2014. – № 20. – P. 1539 – 1543.
289. Park, J. Visceral adiposity and skeletal muscle mass are independently and synergistically associated with left ventricular structure and function: the Korean Genome and Epidemiology Study / J. Park, N.H. Kim, S.H. Kim // *J Cardiol*. – 2014. – № 20. – № 176 (3). – P. 951 – 5.
290. Patel, V.B. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease / V.B. Patel, S. Shah, S. Verma // *Fail Rev*. – 2017. – № 22 (6). – P. 889 – 902.
291. Palmer, B.F. The sexual dimorphism of obesity / B.F. Palmer, D.J. Clegg // *Mol Cell Endocrinol*. – 2015. – № 402. – P. 113 – 9.
292. Pang, X. Relationship between abdominal obesity and dyslipidemia in postmenopausal women in a community of Suzhou City in 2014 / X. Pang, L. Yu, H. Zhou, T. Lei // *Wei Sheng Yan Jiu*. – 2017. – № 46 (5). – P. 729 – 748.
293. Paulo, T.M. Lung function and left ventricular hypertrophy in morbidly obese candidates for bariatric surgery / T.M. Paulo, D. Hamilton, A. Luiz, P. Pereira // *J Bras Pneumol*. – 2015. – № 41 (5). – P. 427 – 432.
294. Petaja, E.M. Definitions of normal liver fat and the association of insulin sensitivity with acquired and genetic NAFLD-A systematic review / E.M. Petaja, H. Yki-Järvinen // *Int. J. Mol. Sci*. – 2016. – № 17. – P. 33 – 42.

295. Petersen, M.C. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance / M.C. Petersen, G.I. Shulman // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2017. – № 38. – P. 649 – 665.
296. Peter, W., Pericardial-Rather than Intramyocardial Fat Is Independently Associated with Left Ventricular Systolic Heart Function in Metabolically Healthy Humans / Wolf Peter, Winhofer Yvonne, Smajis Sabina // *PLoS One.* – 2016. – № 11 (3). – P. 15 – 26.
297. Petta, S., Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease / S. Petta, C. Argano, D. Colomba, C. Cammà, V. Di Marco, D. Cabibi, A. Tuttolomondo, G. Marchesini, A. Pinto, G. Licata et al. // *J Hepatol.* – 2015. – № 62. – P. 928 – 933.
298. Petta, S. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, A. Gastaldelli, E. Rebelos, E. Bugianesi, P. Messa, L. Miele, G. Svegliati-Baroni, L. Valenti, F. Bonino // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – № 17. – P. 208 – 221.
299. Petta, S. A "systems medicine" approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, L. Valenti, E. Bugianesi // *Dig Liver Dis.* – 2016. – № 48 (3). – P. 333 – 42.
300. Petrovic, G. Obesity and metabolic syndrome as risk factors for the development of non-alcoholic fatty liver disease as diagnosed by ultrasound / G. Petrovic, G. Bjelaković, D. Benedeto–Stojanov // *Vojnosanit Pregl.* – 2016. – № 73 (10). – P. 910 – 20.
301. Peverill, W. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation / W. Peverill, L.W. Powell, R. Skoien // *Int J Mol Sci.* – 2014. – № 15(5). – P. 8591 – 638.
302. Pinnick, K.E. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications / K.E. Pinnick, G. Nicholson, K.N. Manolopoulos, S.E. McQuaid, P. Valet // *Diabetes.* – 2014. – № 63 (3785). – P. 3797.

303. Pisto, P. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study / P. Pisto, M. Santaniemi, R. Bloigu, O. Ukkola, Y.A. Kesäniemi // *BMJ Open*. – 2014. – № 4. – P. 56 – 64.
304. Ponce, S. The associations between anthropometric measurements and left ventricular structure and function: the Echo-SOL Study *Obes Sci Pract* / S. Ponce, M. A. Allison, K. Swett // . – 2018. – № (4). – P. 387 – 395.
305. Praveen, K.P. A Study on Prevalence of Diastolic Dysfunction in Normotensive Obese Young Adults / K.P. Praveen, M. Monika // *Indian Journal of Clinical Practice*. – 2013. – № 23 (11). – P. 698 – 700.
306. Prieto, D. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance / D. Prieto, C. Contreras, A. Sánchez // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2014. – № 12 (3). – P. 412 – 26.
307. Rahimlou, M. Association of circulating adipokines with metabolic dyslipidemia in obese versus non-obese individuals / M. Rahimlou, K. Mirzaei, S.A. Keshavarz // *Diabetes Metab Syndr*. – 2016. – № 10 (1). – P. 60 – 5.
308. Reho, J.J. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities / J.J. Reho, K. Rahmouni // *Clin Sci (Lond)*. – 2017. – № 131 (14). – P. 1689 – 1700.
309. Riche, D.M. Resistant nonalcoholic fatty liver disease amelioration with rosuvastatin and pioglitazone combination therapy in a patient with metabolic syndrome / D.M. Riche, J.W. Fleming, S.S. Malinowski // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2014. – № 43 (48). – P. 137 – 141.
310. Riehle, C. Insulin Signaling and Heart Failure / C. Riehle, E.D. Abel // *Circ Res*. – 2016. – № 118 (7). – P. 1151 – 69.
311. Reis, J.P. Association of the degree of adiposity and duration of obesity with measures of cardiac structure and function: The CARDIA study / J.P. Reis, N. Allen, B.B. Gibbs, S.S. Gidding, J.M. Lee, C.E. Lewis et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – № 22. – P. 2434 – 40.

312. Rinella, M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health / M. Rinella, M. Charlton // *Hepatology*. – 2016. – № 64 (1). – P. 19 – 22.
313. Rosen, E.D. What we talk about when we talk about fat / E.D Rosen, B.M. Spiegelman // *Cell*. – 2014. – № 156. – P. 20 – 44.
314. Ruhl, C.E. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – № 41 (1). – P. 65 – 76.
315. Roerecke, M. Neuman M. Errors in meta-analysis on prevalence of nonalcoholic fatty liver disease / M. Roerecke, J. Rehm // *Hepatology*. – 2016. – № 64 (4). – P. 1389 – 90.
316. Roger E., Peverill. Possible Mechanisms Underlying Aging-Related Changes in Early Diastolic Filling and Long Axis Motion-Left Ventricular Length and Blood Pressure / Peverill Roger E., Chou Bon, Donelan Lesley, Mottram Philip M // *PLoS*. – 2016. – № 11 (6). – P. 158 – 160.
317. Romijn, M.A. Incremental diagnostic value of epicardial adipose tissue for the detection of functionally relevant coronary artery disease / M.A. Romijn, I. Danad, M.J. Bakkum // *Atherosclerosis*. – 2015. – № 242 (1). – P. 161 – 6.
318. Rosen, E.D. What we talk about when we talk about fat / E.D. Rosen, B.M. Spiegelman // *Cell*. – 2014. – № 156. – P. 20 – 44.
319. Rubinstein, A.L. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay / A.L. Rubinstein, V.E. Irazola, M. Calandrelli, N. Elorriaga // *Int J Cardiol*. – 2015. – № 183. – P. 82 – 8.
320. Sah, S.P. Animal models of insulin resistance: A review / S.P. Sah, B. Singh, S. Choudhary // *Pharmacol Rep*. – 2016. – № 68 (6). – P. 1165–1177.
321. Salami, S.S. Race and epicardial fat: the impact of anthropometric measurements, percent body fat and sex. / S.S. Salami, M. Tucciarone, R. Bess. Et al. // *Ethn. Dis*. – 2013. – № 23 (3). – P. 281 – 5.

322. Salazar, J. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications / J. Salazar, E. Luzardo, J. Mejías., et al. // *Cardiol Res Pract.* – 2016. – № 20 (16). – P. 22 – 37.
323. Sameeah, A. Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults / A. Sameeah, B. Rashid, A. Sarbast // *Mahmud Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2015. – № 15 (3). – P. 344 – 350.
324. Santos, M. E/e' Ratio in Patients With Unexplained Dyspnea: Lack of Accuracy in Estimating Left Ventricular Filling Pressure / M. Santos, J. Rivero, S.D. McCullough, E. West // *Circ Heart Fail.* – 2015. – № 8 (4). – P. 749 – 56.
325. Schlogl M., Piaggi P., Pannacciuli N., Bonfiglio S.M., Krakoff J., Thearle M.S. Energy expenditure responses to fasting and overfeeding identify phenotypes associated with weight change. *Diabetes.* 2015. – № 64 (11). – P. 3680 – 3689.
326. Sebastiani, G. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease / G. Sebastiani, R. Alshaalan, P.Wong, M. Rubino, A. Salman, P. Metrakos, M. Deschenes, P. Ghali // *World J Gastroenterol.* – 2015. – № 21 (22). – P. 6820 – 34.
327. Serra, M.S. Reduced LPL and subcutaneous lipid storage capacity are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women with obesity / M.S. Serra, A.P. Goldberg // *Obesity Science Practice.* – 2017. – № 3 (1). – P. 106 – 11.
328. Shah, A.M., Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction / A.M. Shah, S.J. Shah, I.S. Anand // *Circ Heart Fail.* – 2014. – № 7 (1). – P. 104 – 15.
329. Shah, A.M. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an

- Aldosterone Antagonist (TOPCAT) / A.M. Shah, B. Claggett, N. Sweitzer // *Circ Heart Fail.* –2014. – № 7 (5). – P. 740 – 51.
330. Sharma, S. Normal-Weight Central Obesity and Mortality Risk in Older Adults With Coronary Artery Disease / S. Sharma // *Mayo Clin Proc.* – 2016. – № 4 (23). – P. 1 – 9.
331. Shashaj, B. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj, R. Luciano, B. Contoli, G.S. Morino, M.R. Spreghini et al // *Acta Diabetol.* –2016. – № 53. – P. 251 – 260.
332. Schinzari, F. Endothelial and Perivascular Adipose Tissue Abnormalities in Obesity-Related Vascular Dysfunction: Novel Targets for Treatment / F. Schinzari, M. Tesauro, C. Cardillo // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2017. – № 69 (6). – P. 360 – 368.
333. Shulman, G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease / G.I. Shulman // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – № 371. – P. 1131 – 1141.
334. Sletten A.C., Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity / A.C. Sletten, L.R. Peterson, J.E Schaffer // *J Intern Med.* –2018. – № 284 (5). – P. 478 – 491.
335. Smith, U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation / U. Smith // *J Clin Invest.* –2015. – № 125 (5). – P. 1790 – 2.
336. Stanley, P.Y. Association between sonographically measured mesenteric fat thickness and brachial artery flow-mediated dilation in Chinese young male adults / K.C. Wilson, S.C. Polly // *J Int Med Res.* – 2017. – № 45 (6). – P. 1930 – 1938.
337. Stefano, B. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease / B. Stefano, L. Amedeo // *World J Gastroenterol.* – 2014. – № 20 (7). – P. 1724 – 1745.
338. Stefan, N. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans / N. Stefan, F. Schick, H.U. Häring // *Cell Metab.* – 2017. – № 26 (2). – P. 292 – 300.

339. Stinkens, R. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism / R. Stinkens, G.H. Goossens, J.W. Jocken, E.E. Blaak // *Obes Rev.* – 2015. – № 16. – P. 715 – 757.
340. Stone N.J. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – № 63. – P. 2889 – 2934.
341. Storz, C. The role of visceral and subcutaneous adipose tissue measurements and their ratio by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes and healthy controls from a general population without cardiovascular disease / C. Storz, S.D. Heber, S. Rospleszcz // *J Radiol.* – 2018. – № 91(1089). – P. 201 – 209.
342. Surya, M. Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease–Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss / M. Surya, M.D. Artham, C.J. Lavie // *Ochsner J.* – 2009. – № 9 (3). – P. 124 – 32.
343. Tadic, M. Do nondipping pattern and metabolic syndrome impact left ventricular geometry and global function in hypertensive patients? /M. Tadic, B. Ivanovic, V. Celic, A. Neskovic // *Clin Exp Hypertens.* –2013. – № 35(8). – P. 637 – 44.
344. Tchkonja, T. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots / T. Tchkonja, T. Thomou, Y. Zhu, I. Karagiannides, C. Pothoulakis // *Cell Metab.* – 2013. – № 17. – P. 644 – 656.
345. Thiombiano, L.P., Prevalence of dyslipidemia in the rural population of Gueoul (Senegal) / L.P. Thiombiano, A. Mbaye, S.A. Sarr // *Ann Cardiol Angeiol.* –2016. – № 65 (2). – P. 77 – 80.
346. Timóteo, A.T., Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in

- women / A.T. Timóteo, M.M. Carmo, R.C. Ferreira // *Angiology*. –2013. – № 64 (1). – P. 57 – 63.
347. Toda, N. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview / N. Toda, T. Okamura // *J Clin Pharmacol*. – 2013. – № 53 (12). – P. 1228 – 39.
348. Townsend, S.A. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016 / S.A. Townsend, P.N. Newsome // *Br Med Bull*. – 2016. – № 119 (1). – P. 143 – 56.
349. Tsuyoshi, I. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis / I. Tsuyoshi, N. Kenya, T. Mitsuyasu // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. –2012. – № 13 (5). – P. 408 – 415.
350. Un. J. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / J. J Un, S. C. Myung // *Int J Mol Sci*. –2014. – № 15 (4). – P. 6184 – 6223.
351. Vague, J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. / J. Vague // *Presse Med*. –1947. –№ 30. – P. 339 – 340.
352. Vanni, E. Semin Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander / E. Vanni, A. Marengo, L. Mezzabotta // *Liver Dis*. –2015. –№ 35 (3). – P.236 – 49.
353. Valeska, O. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / O. Valeska, N. Soumyalekshmi, E.Omar // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – № 17. – P. 122 – 131.
354. Vecchié, A. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases / A. Vecchié, F. Dallegri, F. Carbone // *Eur J Intern Med*. –2018. – № 48. – P. 6 – 17.
355. Venteclef, N. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinés. / N. Venteclef, V. Guglielmi, E. Balse. // *Eur Heart J*. – 2015. – № 36 (13). – P. 795 – 805.

356. Virdis, A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. /A. Virdis // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2016. – № 23 (2). – P.83 – 85.
357. Vojtech, H. Obesity Paradox Does Exist. / H. Vojtech, A. Irena // Diabetes Care. – 2013. – № 36 (2). – P. 276 – 281.
358. Waqas, H. Left atrial remodeling, hypertrophy and fibrosis in mouse models of heart failure / H. Waqas, A. Linda, Y. Su // Cardiovasc Pathol. – 2017. – № 30. – P. 27 – 37.
359. Wang, L. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. / L. Wang, W. Liu, X. He, Y. Chen, J.Lu et al // Int J Obes (Lond). – 2016. – № 40 (2). – P. 220 – 8.
360. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B.Williams, G. Mancia, W. Spiering et al // European Heart Journal. – 2018. – № 39 (33). – P. 3021 – 3104,
361. Williams, K.J. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. / K.J. Williams, X. Wu //Atherosclerosis. – 2016. – № 247. – P. 225 – 282.
362. Wu, F.Z. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. / F.Z.Wu, K.J. Chou, Y.L. Huang // BMC Cardiovasc Disord. – 2014. – № 14. – P. 62 – 63.
363. Wu, F.Z. Impact of location of epicardial adipose tissue, measured by coronary artery calcium-scoring computed tomography on obstructive coronary artery disease / F.Z.Wu, Y.L. Huang, Y.C. Wang // Am J Cardiol. – 2013. – № 112 (7). – P. 943 – 9.
364. Xia, N. Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Perivascular Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice / N. Xia, S. Horke, A. Habermeier // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2016. – № 36 (1). P. 78 – 85.

365. Yanez-Rivera, T.G. Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population / T.G. Yanez-Rivera, M.A. Baños-Gonzalez, J.L. Ble-Castillo // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2014. – № 12. – P. 35 – 41.
366. Yang, W. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health / W. Yang, Z. Aijun, J. Dale // *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017. – № 13 (1). – P. 20 – 24.
367. Yazıcı, D. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. / D. Yazıcı, H. Sezer // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – № 960. – P. 277 – 304.
368. Yi-Chih, W. Preclinical Systolic and Diastolic Dysfunction in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals / W. Yi-Chih, L. Chang-seng, M. G. Deepa // *Circ Heart Fail*. – 2015. – № 8 (5). – P. 897 – 904.
369. Yki-Järvinen, H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / H. Yki-Järvinen // *Diabetologia*. – 2016. – № 59. – P. 1104 – 1111.
370. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif // *Hepatology*. – 2016. – № 64 (1). – P. 73 – 84.
371. Yoon, H.E. The Clinical Usefulness of Measurement of Visceral Fat Area Using Multi-Frequency Bioimpedance: The Association with Cardiac and Renal Function In General Population with Relatively Normal Renal Function / H.E. Yoon, S.S. Choi, Y. Kim, S.J. Shin // *Int J Med Sci*. – 2017. – № 14 (13). – P. 1375 – 1381.
372. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. / Z.M. Younossi, A.B. Koenig // *Hepatology*. – 2016. – № 64 (1). – P. 73 – 84.
373. Yun, C.H. The association among peri-aortic root adipose tissue, metabolic derangements and burden of atherosclerosis in asymptomatic

- population / C.H. Yun, C.T. Longenecker, H.R.Chang // *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – 2016. – № 10 (1). – P. 44 – 51.
374. Yuk, H.B. Analysis of Carotid Ultrasound Findings on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease during Seven-Year Follow-Up / H.B.Yuk, H.W. Park, I.J Jung // *J Korean Circ J.* – 2015. – № 45 (1). – P. 28 – 37.
375. Yu, S. Prevalence of dyslipidemia and associated factors among the hypertensive population from rural Northeast China / S. Yu, H.Yang, X. Guo // *BMC Public Health.* – 2015. – № 15. – P. 1152 – 57.
376. Yun, X. Evodiamine Attenuates P2X7-Mediated Inflammatory Injury of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Exposed to High Free Fatty Acids / G. Ting, Z. Lifang // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – № 34 (14). – P. 1032 – 45.
377. Zeb, I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / I. Zeb // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – № 67 (23). – P. 1965 – 1966.
378. Zhang, Q.Q. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy / Q.Q. Zhang, L.G. Lu // *J Clin Transl Hepatol.* – 2015. – № 3 (1). – P. 78 – 84.
379. Zhang, Z.B. Prevalence of dyslipidemia and normal blood lipids level in Uygur population in Kashgar area of Xinjiang Uygur Autonomous Region / Z.B Zhang, Z. X. Xue, X.J. Wu // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2017. – № 38 (6). – P. 702 – 708.
380. Zhi, J. W. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / J.W. Zhi, J. Zhou, B. Z. Galper, F. Gao, R.W. Yeh, L. Mauri // *Heart.* – 2015. – № 101(20). – P.1631 – 1638.
381. Zhou, J.M. Prevalence and risk factors of dyslipidemia in a rural population of Henan Province, China / J.M. Zhou, X.P. Luo Wang // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* –2016. –№ 50 (9). – P. 799 – 805.

