

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО–ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ
СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО
ОЖИРЕНИЯ**

Методические рекомендации

Кемерово 2018

«СОГЛАСОВАНО»
Директор НИИ КПССЗ
д.м.н., проф.,
член.-корр РАН
О.Л.Барбараш.

_____ 2018 г

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник ДОЗН
Кемеровской области

Цигельник А.М.

_____ 2018 г

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ, РЕАБИЛИТОЛОГОВ, ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ,
ТЕРАПЕВТОВ**

Кемерово 2018

Методические рекомендации рассмотрены и рекомендованы ученым советом ФГБНУ «Научно–исследовательский институт комплексных проблем сердечно–сосудистых заболеваний» «__» _____ 2018 г. к утверждению Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области.

Методические рекомендации разработали:

Чумакова Г.А., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Веселовская Н.Г., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Рецензенты:

Молчанов А.В., д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального обучения ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кашгалап В.В., д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, реабилитологов, терапевтов, врачей общей практики, и могут быть использованы для обучения врачей сертификационных циклов по специальностям внутренние болезни, кардиология, медицинская реабилитация.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	6
I. Локальные висцеральные жировые депо.....	6
II. Методы оценки ожирения в клинической практике.....	9
2.1. Индекс массы тела.....	9
2.2. Окружность талии.....	10
2.3. Индекс «окружность талии/окружность бедер.....	12
2.4. Компьютерная и магнитно-резонансная томография.....	13
III. Эпикардальное жировое депо.....	19
3.1. Анатомия и патофизиология эпикардальной жировой ткани.....	20
3.2. Методы диагностики эпикардального ожирения	23
3.2.1. Методика оценки толщины эпикардальной жировой ткани с помощью эхокардиографии.....	25
3.3. Эпикардальное ожирение и метаболические факторы риска.....	26
3.4. Взаимосвязь эпикардального ожирения с сердечно- сосудистым риском.....	27
IV. Определение толщины эпикардальной жировой ткани как Маркера инсулинорезистентности.....	28
V. Способ прогнозирования риска рестеноза коронарных артерий при стентирование голометаллическими стентами у пациентов с ожирением.....	29
VI. Шкала риска Субклинического Коронарного Атеросклероза у Больных с Ожирением (СКАБО).....	31
Список литературы.....	35

Список сокращений:

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АО	абдоминальное ожирение
БАВ	биологически-активные вещества
БЖТ	белая жировая ткань
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	интерлейкин-1
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
КА	коронарная (ые) артерия (и)
КАГ	коронароангиография
КИМ	комплекс интима-медиа
КТ	компьютерная томография
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПа	липопротеин «а»
ММЖТ	межмышечное жировое депо
МРТ	магнитно-резонансная томография
МС	метаболический синдром
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МСР-1	monocytic chemotactic protein-1
НОМА-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	окружность талии
ПЖ	правый желудочек
СД 2 тип	сахарный диабет 2 типа
СЖК	свободные жирные кислоты
СРБ	С - реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
тЭЖТ	толщина эпикардальной жировой ткани
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ФР	фактор риска
ХСЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ЭЖТ	эпикардальная жировая ткань
ЭО	эпикардальное ожирение
ЭХОКГ	эхокардиография

Введение

Ожирение является важным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – лидирующей причины смертности во всем мире. В последние годы опубликован ряд научных работ, показавших важное клиническое значение увеличения объема висцеральной жировой ткани (ВЖТ), в которой, в отличие от подкожного жира, вырабатывается ряд нейрогуморальных факторов, участвующих в патогенезе ССЗ.

Проведены исследования, посвященные изучению анатомии, морфологии, диагностики одного из локальных висцеральных жировых депо - эпикардального, но отсутствуют рекомендации по оценке толщины эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) как метаболического и сердечно-сосудистого ФР, в том числе у пациентов российской популяции.

Несмотря на новые современные методы реваскуляризации миокарда, сохраняется проблема возобновления клиники стенокардии из-за развития рестенозов коронарных артерий (КА), в том числе и у пациентов с ожирением. Поэтому важное практическое значение имеет предоперационная оценка риска рестеноза и проведение индивидуальной программы профилактики этого осложнения с целью повышения эффективности стентирования.

Результаты проведенных исследований показали, что в разных возрастных и клинических группах частота встречаемости субклинического атеросклероза достигает 79 %, поэтому оценка риска коронарного атеросклероза у пациентов с отсутствием клиники ИБС является важным направлением профилактической кардиологии.

I. Локальные висцеральные жировые депо

Висцеральная жировая ткань как нейроэндокринный орган

В последнее время все больше научных исследований подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), сердечно-сосудистых и других заболеваний у пациентов

с ожирением является специфическая гормональная активность висцеральной жировой ткани, которая располагается не только в абдоминальной области, но и вокруг сердца, почек, печени, адвентиции сосудов [1,2]. Более десятилетия назад было открыто, что основу висцеральной жировой ткани составляет – белая жировая ткань (БЖТ), которая является не столько местом хранения жировых отложений в локальных жировых депо, сколько паракринным органом, продуцирующим десятки, а может сотни БАВ (рисунок 1), участвующих в регуляции чувства голода и насыщения, инсулинорезистентности, системного воспаления, ангиогенеза, поддержании протромботического состояния [3].



Рисунок 1. Некоторые биологически-активные вещества, продуцируемые БЖТ, и их динамика при висцеральном ожирении.

Увеличение массы висцеральной белой жировой ткани ведет к дисрегуляции секреции и изменению уровней циркулирующих адипоцитокинов, что может вносить вклад в патогенез осложнений

ожирения. Кроме того, адипоцитокينات могут быть высокочувствительными биомаркерами для оценки риска развития ассоциированной с ожирением патологии [4].

Итак, ВЖТ нужно представлять как мощный нейрогуморальный орган, который имеет свои локальные депо, которые будут описаны ниже [5].

Адипокины ВЖТ, в отличие от подкожной, продуцируют большое количество БАВ – адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных протеинов, активно участвующих в формировании процессов воспаления, инсулинорезистентности (ИР), метаболических нарушений, тромбообразования и атерогенеза. Интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую плотность β_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [6]. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина [7].

Прогрессирование ожирения приводит к отложению жира не только в типичных местах - подкожно-жировая клетчатка и брюшная полость (абдоминальное жировое депо), но и вокруг таких органов как сердце (эпикардальное жировое депо), кровеносные сосуды (периваскулярное жировое депо), почки (паранефральное жировое депо) [8]. Локальные жировые депо вызывают не только механическое воздействие и давление на рядом расположенные органы, вызывая их дисфункцию, но и влияют на системные реакции организма через вырабатываемые в них адипокины, цитокины и другие нейрогуморальные факторы (рисунок 2).

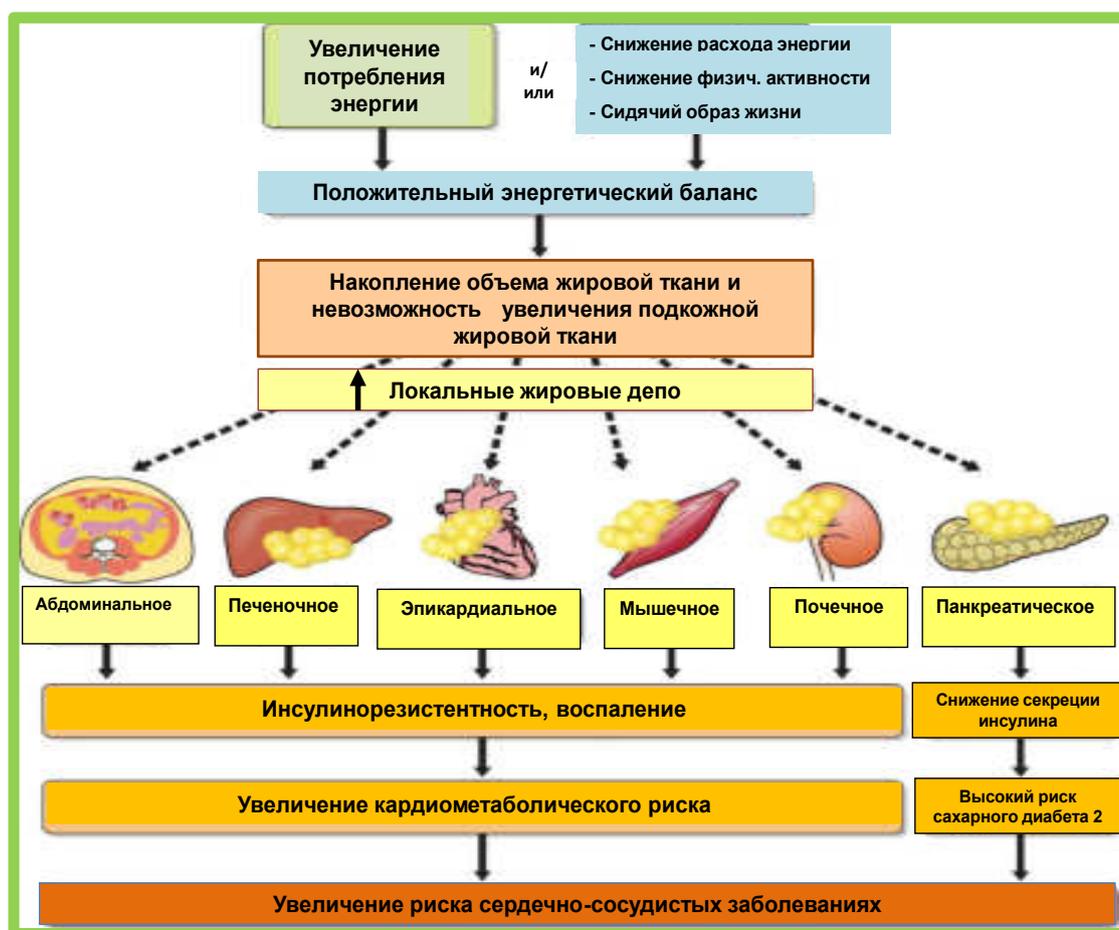


Рисунок 2. Локализация и функции эктопических локальных жировых депо

II. Методы оценки ожирения в клинической практике

Диагностика и коррекция висцерального ожирения как на скрининговых осмотрах условно здорового населения, так и у пациентов с ССЗ, является важным направлением в первичной и вторичной профилактике. Точная оценка как общего, так и висцерального ожирения является непростой задачей.

2.1 Индекс массы тела

Самая применяемая в клинической практике методика оценки общего ожирения позволяет определить индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле

(Таблица 1), путем деления массы тела в кг на квадрат роста в м² (ВОЗ, 1998) [9].

Таблица 1

Классификация ожирения

Характеристика веса	ИМТ, кг/м ²
Дефицит массы тела	18.5 и менее
Нормальная масса тела	18.5–24.9
Избыточная масса тела	25.0–29.9
Ожирение I степени	30.0–34.9
Ожирение II степени	35.0–39.9
Ожирение III степени (тяжелая форма ожирения)	>40.0

Но объективность такой оценки ожирения ограничена, т.к. можно получить как *завышенные значения* степени ожирения у молодых пациентов с развитой мышечной системой, отеками, при гиперстеническом телосложении, так и ложно *заниженные значения* у пожилых людей со сниженной массой мышечной ткани, у лиц со скоплением жировой ткани только в локальных жировых депо, например, абдоминальном [10].

2.2. Окружность талии

Появление в практике врача метаболического синдрома принесло в нашу жизнь понятие центрального (абдоминального) ожирения, которое в большей степени связано с повышенным сердечно-сосудистым риском, чем общее ожирение по ИМТ [11].

При абдоминальном ожирении (АО) происходит увеличение количества висцерального жира в брыжейке, межпетельном пространстве, большом и малом сальнике, ретропеританеальном пространстве, что можно выявить при измерении *окружности талии (ОТ)*.

Этот показатель стал использоваться в 90-х годах после того как в Великобритании было проведено несколько исследований, показавших, что увеличение ОТ от 90 до 100 см, сопровождается различными метаболическими изменениями, в том числе нарушением углеводного, липидного обмена и повышением артериального давления (АД) [12,13,14]. На основании этих исследований в 1998 г. ВОЗ предложила использовать ОТ в качестве критерия АО. Превышение ОТ у мужчин более 102 см, а у женщин более 88 см было рекомендовано расценивать как АО. В настоящее время ОТ широко используют как маркер висцерального ожирения, так как этот показатель в ряде исследований коррелирует с объемом висцерального жира в абдоминальной области, диагностированного с помощью КТ [15].

Учитывая данные о связи АО с риском развития сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа, в 2005 году Международная Федерация Диабета (IDF) предложила ужесточить критерии АО у мужчин до 94 см, у женщин до 80 см. Такие же критерии ОТ для оценки АО были приняты Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в 2007 г. Но стандартизованной методики измерения ОТ до настоящего времени не существует. Для определения точного места, на уровне которого должна измеряться ОТ, в различных клинических исследованиях были предложены различные анатомические ориентиры [16]. Это может существенно повлиять на абсолютные значения ОТ. В исследованиях, показавших связь между значениями ОТ и прогнозом, в качестве анатомического ориентира наиболее часто применялась середина расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром (National Institutes of Health (NIH), 2007) [17].

Кроме того, величина ОТ значимо зависит от положения пациента при ее измерении (лежа, стоя), приема пищи, акта дыхания и конституциональных особенностей.

Но главной проблемой данной методики является то, что ОТ отражает не только количество висцерального жира абдоминальной области, но и толщину инертной подкожной жировой ткани поясничной

области и передней брюшной стенки, что приводит к гипердиагностике висцерального ожирения и МС в клинической практике (рисунки 3).

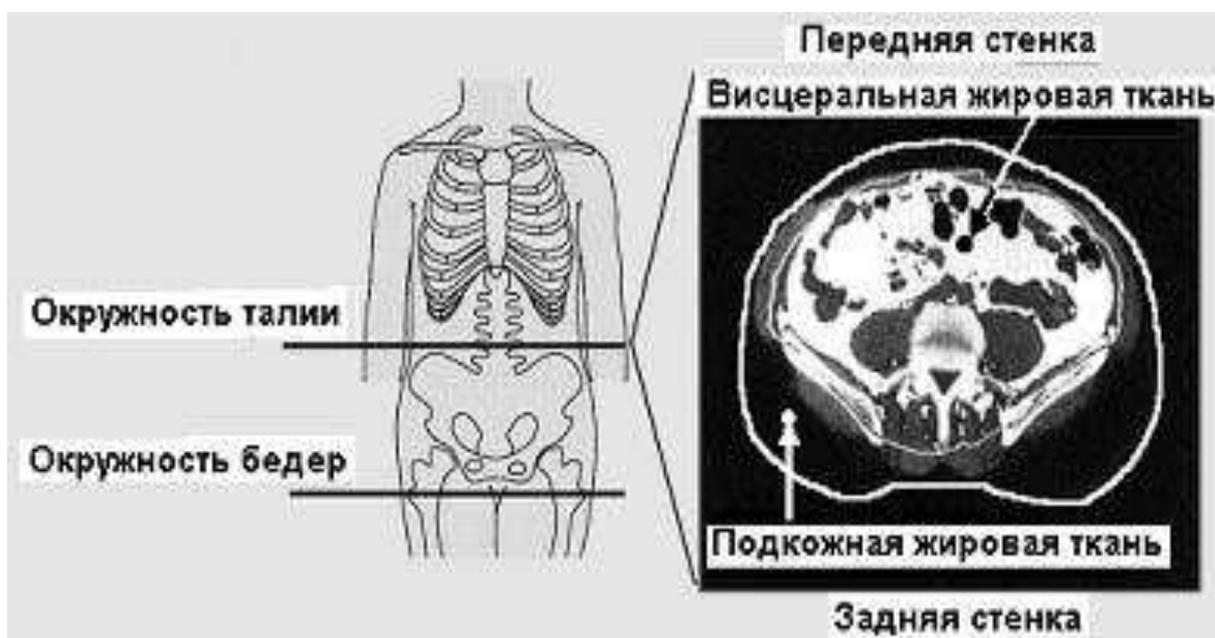


Рисунок 3. Оценка абдоминального ожирения с помощью ОТ и окружности бедер

2.3. Индекс «окружность талии/окружность бедра»

Для более точной оценки степени АО был предложен индекс окружность талии/окружность бедра, позволяющий оценить приоритетное скопление жира в абдоминальной области. Окружность бедер измеряется на уровне лобкового симфиза большого вертела (рисунки 3). Индекс ОТ/ОБ показывает относительное преобладание АО.

Индекс ОТ/ОБ у мужчин более 0,90 и у женщин более 0,85 указывает на преобладание АО (National Institutes of Health (NIH).1998). Результаты метарегиессионного анализа 15 проспективных исследований показали, что каждый дополнительный сантиметр талии увеличивает риск ССЗ на 2%, а при повышении соотношения ОТ/ОБ на 0,01 риск ССЗ возрастает на 5% [18].

К сожалению, методика измерения ОБ, также как ОТ является нестандартизованной. Так, в некоторых исследованиях висцеральной

жировой ткани добавление ОТ/ОБ к ОТ не повышало точности оценки висцерального ожирения [19]. Тем не менее, применение Индекса ОТ/ОБ может быть использовано для диагностики висцерального ожирения только в качестве скринингового маркера, т.к. она позволяет определить относительное преобладание висцерального жира над подкожным.

2.4. Компьютерная и магниторезонансная томография

Золотым стандартом оценки количества подкожного и интраабдоминального жира является компьютерная томография [20]. КТ оценивает изображение в поперечном сечении, которое в последующем дает представление об общем количестве висцерального жира (рисунок 4). Как правило, используется только единичный срез в межпозвоночной зоне L4-L5 [21]. Место оценки объема интраабдоминальной жировой ткани влияет на связь этого показателя с кардиометаболическим риском [22].

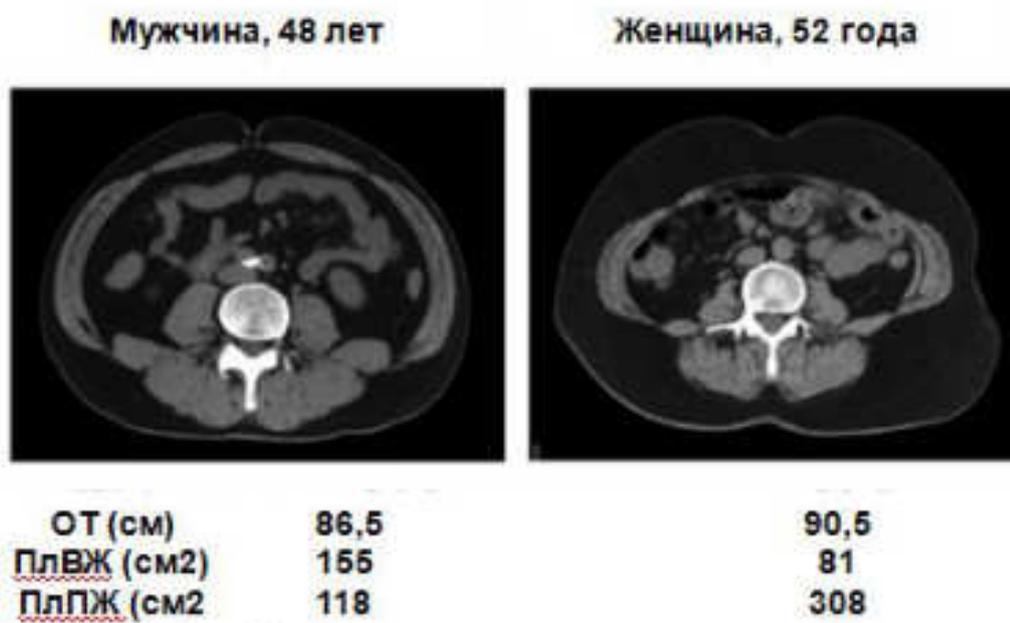


Рисунок 4. Висцеральная и подкожная жировая ткань в абдоминальной области на КТ

При висцеральном ожирении гипертрофия и гиперплазия висцеральной жировой ткани происходит параллельно во всех локальных висцеральных жировых депо. Поэтому для оценки общего висцерального ожирения требуется выявление и оценка степени ожирения хотя бы в одном депо.

Почечное, периваскулярное, мышечное жировые депо можно визуализировать с помощью КТ или магниторезонансная томография (МРТ), которые позволяет дифференцировать висцеральную жировую ткань вокруг сосудов, в почечном синусе и межмышечном пространстве [23,24,26].

Периваскулярное жировое депо. С помощью КТ возможно визуализировать жировые отложения вокруг крупных сосудов, используя различные анатомические ориентиры, пределы которых определяется единицами Хоунсфилда [26]. Кроме того, для объемной оценки жировых отложений применяется 3D-реконструкция [26] (рисунок 5).

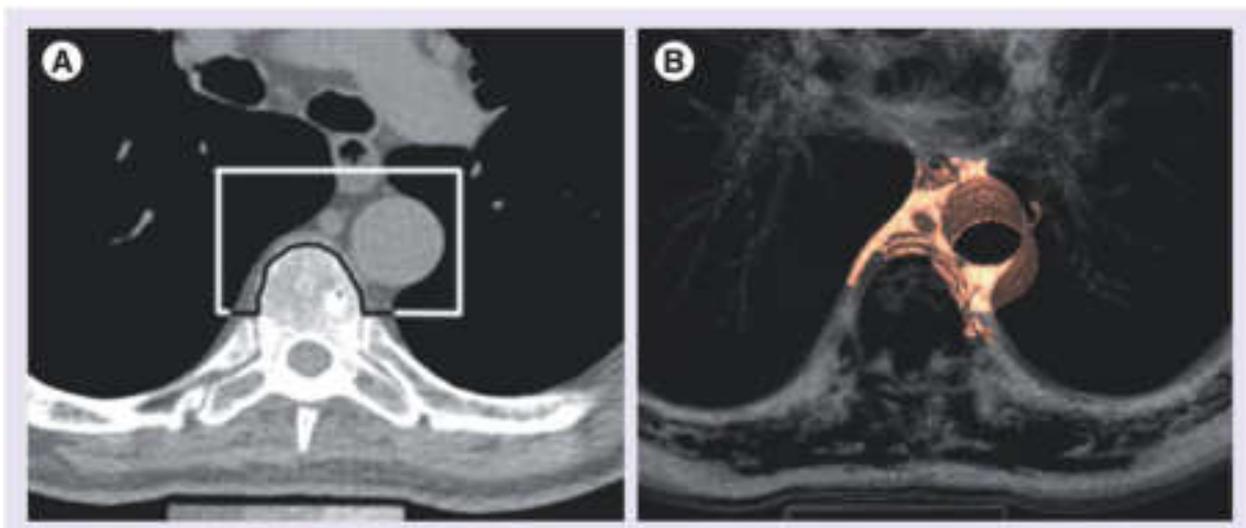


Рисунок 5. КТ периаортальной жировой ткани [27]

Примечание: А –схематическая граница вокруг грудной аорты; В- 3D реконструкция

Для определения периваскулярной жировой ткани на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) используют низкое разрешение. С помощью полуавтоматической методики и стандартного пакета программа определяется жировая ткань как ткань, имеющая наименьшую плотность. Например, в исследовании Framingham Heart Study определялась

периаортальная жировая ткань грудной аорты [27]. Этот метод является высоковоспроизводимым, но имеет ограничение из-за большой лучевой нагрузки.

Проведение МРТ является наиболее точной методикой определения периваскулярной жировой ткани из-за более качественного пространственного разрешения, возможности визуализации периваскулярной жировой ткани разных областей [28]. Но МРТ дорогостоящая, трудоемкая и менее доступная процедура для пациента с целью определения периваскулярной жировой ткани, чем ультразвук или КТ.

КТ позволяет визуализировать как патологию почек, так и скопление висцерального жира в почечном жировом депо (рисунок 6).

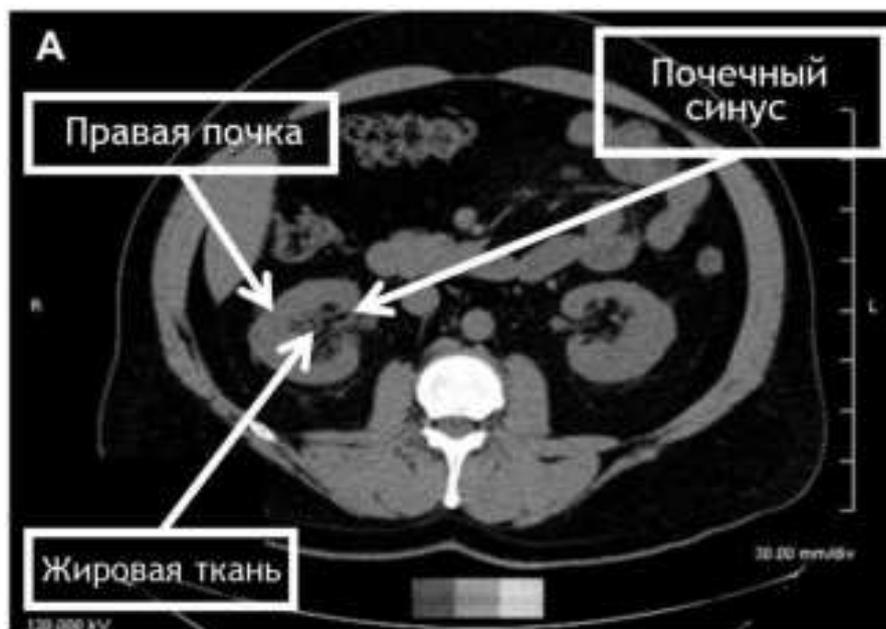


Рисунок 6. Скан компьютерной томографии, визуализирующий жировые отложения в области почечного синуса (Foster M.C., 2011).

В ранее проведенных исследованиях с помощью МРТ было продемонстрировано избыточное скопление жировой ткани как у детей, так и у взрослых, участвующих в исследовании, без сопутствующего

заболевания почек в анамнезе [29,30]. В одном из исследований было описано накопление жировой ткани в почечном синусе у кролика с ожирением [8]. На моделях животных с ожирением была показано влияние почечного жирового депо на нарушение лимфооттока, повышение внутрипочечного давления, развитие артериальной гипертонии через паракринные механизмы, систему адипокинов и липотоксическое воздействие [31,32].

Также при проведении КТ, МРТ у пациентов с ожирением возможно визуализировать межмышечное жировое депо (ММЖТ) любой области тела и дать ей количественную оценку (рисунок 6). Методика КТ при диагностики ММЖТ основана на определении плотности разных по структуре тканей (кость, мышца, жировая ткань) чаще в области бедра.

ММЖТ была изучена и количественно определена во многих экспериментальных исследованиях и впервые описана Kelley и соавторами в 1991 [33]. Но клинических исследований по диагностики и визуализации ММЖТ не проводилось.

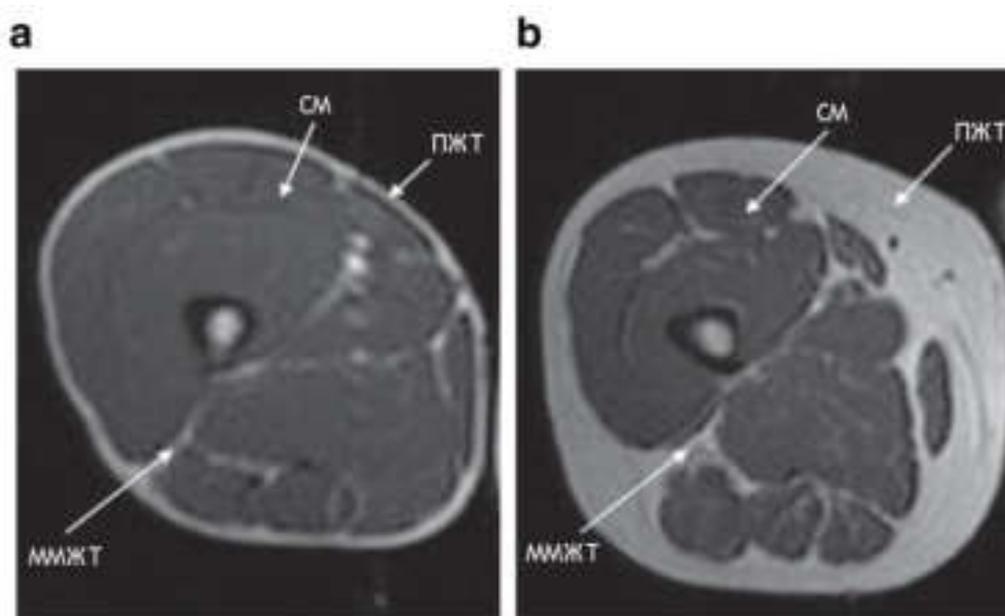


Рисунок 6. Сканы магнитно-резонансной томографии с визуализацией межмышечной жировой ткани [34].

Примечание: СМ –скелетная мышца, ПЖТ –подкожная жировая ткань, ММЖТ-межмышечная жировая

С помощью МРТ оценить ММЖТ возможно без использования большой лучевой нагрузки [35]. Методика МРТ основана на отличиях химического состава мышцы и жира и позволяет дифференцировать эти ткани при сканировании области интереса. Сравнительные исследования МРТ и КТ показали, что у МРТ более высокая чувствительность, чем у КТ при визуализации ММЖТ [36]. Несмотря на относительную безопасность и высокую чувствительность, методика МРТ для оценки ММЖТ трудоемка, дорогостояща и недостоверна при нерегулярном и редком использовании в медицинском центре. Кроме того, в проведенных исследованиях в разных центрах методика оценки мышечного жирового депо отличается, так ряд исследователей определяли количество всей жировой ткани области интереса, в других исследованиях определяли только эктопическую ММЖТ, что конечно затрудняет выводы, интерпретацию результатов и пороговые значения.

Избыточное скопление жира в печени (т.е., стеатоз) ранее традиционно могло быть диагностировано с помощью биопсии, когда содержание внутрипеченочных триглицеридов (ТГ) превышало 5% объема печени, что конечно имело ряд ограничений для широкого применения. В настоящее время УЗИ - основной метод диагностики стеатоза печени [37]. УЗИ печени широко используются у бессимптомных пациентов с повышением печеночных ферментов с подозрением на стеатоз печени. Это безопасное, неинвазивное, доступное и недорогое исследование. Так, здоровая паренхима печени визуализируется как гомогенная структура. При жировом гепатозе визуализируется яркая паренхима, выше по эхогенности, чем почки и селезенка, с внутриклеточным скоплением вакуолей. Кроме того, дополнительными маркерами стеатоза печени являются гепатомегалия, нечеткая визуализация портальной или печеночной вены [38].

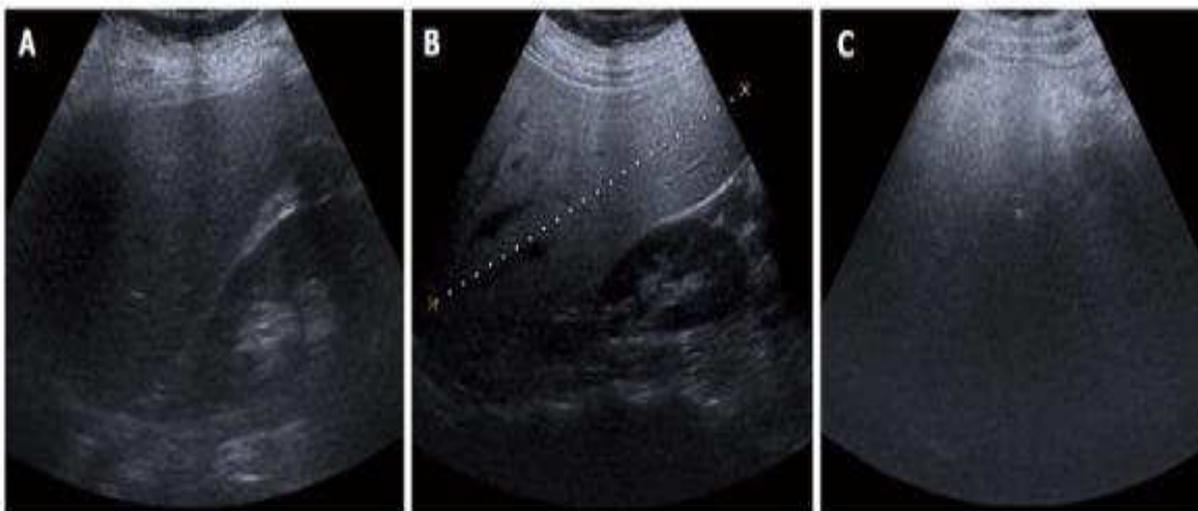


Рисунок 7. УЗИ печени [39].

Примечание: А- начальные проявления жирового гепатоза печени. В- поражение печени средней тяжести, С- тяжелое жировое поражение печени

По УЗИ печени хорошо диагностируются стадии 2 и 3 стеатоза печени, но эта методика менее эффективна для диагностики стадии 1, когда возможно обратное развитие болезни при раннем выявлении (рисунок 7). Кроме того, существуют трудности дифференциальной диагностики стеатогепатоза и фиброза печени [40].

В последние годы определение степени накопления внутripечёночных ТГ стало возможным с помощью спектрометрии при МРТ [41]. Эта методика позволяет определить жировое перерождение печени на самых ранних стадиях (рисунок 8). Данные МРТ высоко коррелируют с результатами биопсии печени. Это методика позволяет диагностировать жировой гепатоз печени даже при поражении всего 3% паренхимы [42].

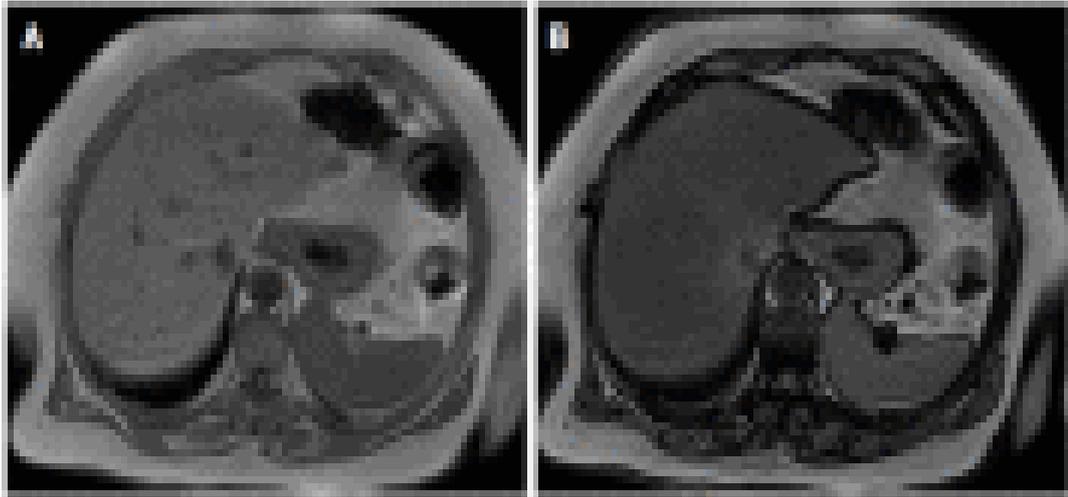


Рисунок 8. Сканы МРТ печени [39].

Примечание: А- начальная стадия стеатоза печени В- тяжелая стадия стеатоза печени

В настоящее время прямые визуализирующие методики, такие как КТ, МРТ для диагностики локальных жировых депо применяются только в научных целях. Данные методы диагностики не могут широко применяться в клинической практике из-за дороговизны, трудоемкости, необходимости специально обученного персонала и сложного оборудования.

Прямая визуализация непосредственно висцеральной жировой ткани простым способом возможно лишь *в эпикардальном жировом депо* с помощью эхокардиографии, позволяющей не только оценить линейное количество в миллиметрах гормонально-активной жировой ткани, но и оценить ее количество в динамике на фоне проведения терапевтических мероприятий и снижения веса.

III. Эпикардальное жировое депо

При прогрессировании ожирения гипертрофия и гиперплазия адипоцитов происходит не только в типичных местах - подкожно-жировая клетчатка и брюшная полость (абдоминальное жировое депо), но и вокруг таких органов как сердце (эпикардальное жировое депо), кровеносные

сосуды (периваскулярное жировое депо), почки (паранефральное жировое депо) [43]. Локальные жировые депо вызывают как механическое воздействие и давление на рядом расположенные органы, вызывая их дисфункцию, так и влияют на системные реакции организма через адипокины, цитокины, хемокины и гормонально-активные протеины.

Сердце окружает жировая ткань, которая имеет три локализации: эпикардальная, перикардальная и межклеточная.

3.1. Анатомия и патофизиология эпикардальной жировой ткани

Эпикардальная жировая ткань располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда и занимает $\frac{3}{4}$ поверхности сердца [44]. У здорового взрослого населения ЭЖТ преимущественно сосредоточена в атриовентрикулярной и межжелудочковой борозде, вдоль крупных ветвей КА, вокруг предсердий, за свободной стенкой правого желудочка (ПЖ) и верхушкой левого желудочка (ЛЖ) [45]. При прогрессировании ожирения эпикардальный жир заполняет свободную стенку желудочков, покрывая всю поверхность миокарда. Адипоциты ЭЖТ проникают в миокард, располагаясь вдоль адвентиции КА. Доказано, что соединительно-тканые перегородки не отделяют жировую ткань от миокарда. ЭЖТ кровоснабжается ветвями КА и имеет общую систему микроциркуляции с миокардом, поэтому локально может оказывать влияние, как на КА, так и миокард [46,47].

Первые данные о морфологии эпикардального жирового депо, изученном в патологоанатомическом исследовании (n=200), опубликованы в 1989 г [47]. В этом исследовании было выявлено, что самые низкие показатели тЭЖТ были получены в задне-базальной (диафрагмальной) области, в большинстве случаев тЭЖТ здесь составляла 0 мм. Самые высокие значения тЭЖТ были определены за ПЖ, средние показатели в этой области составили 2,19 мм. Кроме того, в этом исследовании значения

тЭЖТ не были связаны с возрастом, не зависели от причины смерти и гипертрофии стенки ЛЖ [47].

Позднее, было изучено, что ЭЖТ локализуется между миокардом и висцеральным листком перикарда [48]. Перикардиальный жир расположен на париетальном листке перикарда с внешней стороны и между перикардиальным и внутригрудным жиром существует фасциальная граница [49,50].

Эпикардиальный и перикардиальный жир имеют различное эмбриологическое происхождение. Так, ЭЖТ, как и висцеральная жировая ткань другой локализации (абдоминальная, мышечная, почечная, периваскулярная) сформировались из мезодермы [51]. Перикардиальный жир сформировался из грудной мезенхимальной ткани, которая внутриутробно разделилась на перикард и переднюю грудную стенку. Также различается и кровоснабжение перикардиального и эпикардиального жира. ЭЖТ кровоснабжается ветвями КА, тогда как перикардиальная жировая ткань ветвями внутренней грудной артерии [51]. При физиологических условиях перикардиальная жировая ткань покрывает 80% поверхности сердца и составляет от 20 до 50% его массы. Эпикардиальный жир в норме весит в среднем 50 г и составляет только около 20% массы сердца [52]. В результате различного анатомического расположения, различия эмбриогенеза и разных источников кровоснабжения эпикардиальный и перикардиальный жир выполняет различную функцию. Если перикардиальный жир выполняет в основном механическую функцию, защищая сердце от внешних воздействий, то эпикардиальный жир, располагаясь в непосредственной близости от миокарда, оказывает местное паракринное и эндокринное влияние через систему биологически-активных веществ (БАВ), играя важную роль в ССЗ.

Изучено, что адипоциты ЭЖТ имеют меньший размер, но более высокие концентрации свободных жирных кислот (СЖК), БАВ и клеток воспаления, чем жировые депо других локализаций [53]. Количество адипоцитов на грамм ЭЖТ является самым высоким, в сравнении с жировыми депо других

локализаций [54]. При физиологических условиях и отсутствии ожирения эпикардиальный жир выполняет защитную функцию, поглощая СЖК из кровеносного русла оберегая миокарда от продуктов закисления. Кроме того, в период интенсивной работы эпикардиальный жир служит источником энергии, направляя СЖК в миокард. Также жир, расположенный вокруг сердца, предохраняет миокард от гипотермии [55]. Кроме того, в норме ЭЖТ выполняет функцию буфера для КА, предохраняя их от деформации, вызванной артериальной пульсовой волной и сердечными сокращениями [55].

Несмотря на ряд защитных функций, которые выполняет эпикардиальный жир, он также продуцирует множество БАВ, которые оказывают непосредственное влияние на коронарный кровоток и миокард. Эпикардиальный жир - это источник провоспалительных и протромботических цитокинов [56]. Так, у 42 пациентов, подвергшихся операции АКШ, была изучена гормональная активность ЭЖТ, и было выявлено, что эпикардиальный жир продуцирует провоспалительные цитокины интерлейкин -1 (ИЛ-1), интерлейкин -6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО α), а также хемокин - MCP-1 (monocytic chemotactic protein-1), оказывая мощное воздействие на сосудистое русло [57]. Также эпикардиальный жир продуцирует антиатерогенные адипокины - адипонектин и адреномодулин, синтез этих БАВ происходит при местных или системных метаболических изменениях [58,59]. В норме поддерживается равновесие между синтезом провоспалительных цитокинов и защитных БАВ, но при развитии ожирения этот баланс нарушается.

Таким образом, из-за анатомической близости к сердцу и отсутствия фасциальных границ, эпикардиальный жир оказывает местное воздействие на коронарное русло через паракринные механизмы. В коронарное русло цитокины проникают, во-первых, непосредственно через адвентицию артерий, во-вторых, через vasa vasorum, участвуя, таким образом, в процессе атерогенеза [60,61].

Известно, что активация деятельности адипоцитов и стимуляция выработки БАВ происходит в условиях ишемии миокарда при наличии атеросклеротического поражения коронарного русла, когда адипоциты становятся чувствительными к большому скоплению продуктов окисления. В свою очередь провоспалительные цитокины ЭЖТ запускают механизм сосудистого воспаления, способствуя развитию нестабильности атеросклеротической бляшки и развитию острого коронарного синдрома.

3.2. Методы диагностики эпикардального ожирения

Компьютерная и магнитно-резонансная томография. Оценить степень увеличения ЭЖТ можно с помощью МРТ и КТ с определением как объема всей ЭЖТ, так и определения тЭЖТ в миллиметрах за стенками сердца [62].

Определение объема ЭЖТ с помощью КТ обычно выполняется по короткой оси сердца. Объем ЭЖТ в этом случае определяется сложением тЭЖТ измеренной послойно от верхушки сердца до центральных отделов левого предсердия (ЛП) [63]. С помощью МРТ объем ЭЖТ измеряется в двух проекциях: из трансверсальной 4 камерной позиции и из позиции короткой оси сердца. Таким образом, объем ЭЖТ вычисляется сложением тЭЖТ измеренной по длинной и короткой осям. МРТ позволяет провести более точное определение объема ЭЖТ, но является дорогой методикой для рутинной врачебной практике.

Определение объема ЭЖТ методами КТ и МРТ является «золотым стандартом» с возможностью прямой визуализации жировой ткани, но применение данной методики возможно только с научной целью и имеет ограничение применения на практике в связи с дороговизной, трудоемкостью, недоступностью широкому кругу медицинских учреждений, необходимостью в специальном оборудовании и обученном персонале, а также невозможностью частого контроля из-за лучевой нагрузки.

Эхокардиография. ЭЖТ может быть визуализирована и измерена также с помощью эхокардиографии (ЭХОКГ), в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка [64]. Измерение ЭЖТ в этой позиции позволяет наиболее точно и стандартизировано, с использованием анатомических ориентиров измерить тЭЖТ за правым желудочком, местом наибольшего его скопления. В одном из исследований было выявлено, что тЭЖТ по ЭХОКГ колеблется от 1,8 мм до 16,5 мм у здоровых пациентов [65].

ЭХОКГ является прямой визуализирующей методикой, определяющей непосредственно линейную толщину ЭЖТ. тЭЖТ, измеренная, с помощью ЭХОКГ в миллиметрах, имеет количественную характеристику, поэтому может быть оценена в динамике, например, после терапевтических, хирургических вмешательств и снижения веса. Кроме того, при определении ЭЖТ одновременно можно оценить другие ФР сердечно-сосудистых осложнений, такие как гипертрофия ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ.

До настоящего времени нет общепринятых рекомендаций по измерению тЭЖТ в систолу или диастолу. Так, ряд авторов в исследованиях проводят измерение тЭЖТ в диастолу, как и все измерения в ЭХОКГ, включая перикардальную жидкость, которая, также как ЭЖТ является «плюс» тканью [66,67,68,69]. Другие исследователи проводят измерение тЭЖТ в систолу, т.к. происходит компрессии ЭЖТ в диастолу и занижение значений этого показателя [70,71,72,73].

Преимуществом определения тЭЖТ с помощью ЭХОКГ в клинической практике является низкая стоимость, доступность широкому кругу медицинских учреждений, быстрота исполнения, хорошая воспроизводимость многократная оценка тЭЖТ в динамике, а значит не только научная, но и практическая значимость полученных результатов.

Недостатком методики ЭХОКГ для оценки ЭЖТ является измерение линейной тЭЖТ только в одном его местоположении и невозможность

оценить весь объем ЭЖТ. Но в ряде исследований доказано, что измерение тЭЖТ – это суррогатный маркер общего объема ЭЖТ.

3.2.1. Методика оценки толщины эпикардиальной жировой ткани с помощью эхокардиографии

С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ возможно проведение определения линейной тЭЖТ с помощью ЭХОКГ, в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции только по длинной оси левого желудочка (рисунок 9).



Рисунок 9. Измерение тЭЖТ в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в систолу

Измерение тЭЖТ за свободной стенкой ПЖ проводится по двум причинам:

1) В этой локализации скопление ЭЖТ по данным патологоанатомических исследований является максимальным;

2). Парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ позволяет провести наиболее точное измерение тЭЖТ за ПЖ с возможностью оптимальной и максимально стандартизированной ориентации курсора в каждом конкретном случае.

ЭЖТ определяется как ЭХО – негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, её толщина измеряется перпендикулярно свободной стенке ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксируется среднее значение).

Колебания тЭЖТ после повторных измерений составляет $0,5 \pm 0,2$ мм, что указывает на высокую воспроизводимость и репродуктивность используемой методики. В каждом случае измерение проводится по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое используется как анатомический ориентир.

Трехмерная эхокардиография (3D). Одним из перспективных научных направлений является использование для оценки ЭЖТ трехмерной ЭХОКГ, позволяющей определять объем всей ЭЖТ, сосредоточенной вокруг сердца [75].

3.3. Эпикардальное ожирение и метаболические факторы риска

Проведены исследования, в которых была изучена связь ЭЖТ с метаболическими ФР. Так, было выявлено, что тЭЖТ у пациентов с МС значительно больше, чем у пациентов без метаболических нарушений [76]. В другом исследовании показатели тЭЖТ 9,5 мм и 7,5 мм у мужчин и женщин соответственно предсказывали наличие МС у обследуемых пациентов [77]. Толщина ЭЖТ была обратно пропорционально связана с чувствительностью тканей к инсулину и коррелировала с индексами ИР [78]. тЭЖТ также положительно коррелировала с уровнем АД, глюкозой крови после нагрузки, провоспалительными маркерами [79,80]. Было выявлено, что тЭЖТ была выше у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2

типа, чем у пациентов с отсутствием нарушений углеводного обмена [77]. ЭЖТ показала взаимосвязь с диастолическими цифрами АД, С-реактивным белком (СРБ), фибриногеном, индексом ИР Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (НОМА –IR) и липидами плазмы [81]. При проведении статистического анализа методом логистической регрессии в этом исследовании было выявлено, что тЭЖТ является также независимым ФР эндотелиальной дисфункции [81].

3.4. Взаимосвязь эпикардального ожирения с сердечно-сосудистым риском

В ряде исследований была выявлена связь показателей эпикардального ожирения (ЭО) со степенью тяжести коронарного атеросклероза. Так, увеличение тЭЖТ было связано со снижением коронарного резерва у женщин [82]. В другом исследовании, проведенном в Корее, у 557 пациентов проводилась оценка ЭЖТ с помощью ЭХОКГ и диагностическая коронароангиография (КАГ). Было выявлено, что увеличение тЭЖТ более 3 мм являлось независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА более 50% [83].

У пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА объем тЭЖТ составил 63 ± 31 мл, а у пациентов с наличием коронарного атеросклероза 99 ± 40 мл ($p < 0,001$) [84]. Оптимальной точкой отсечения объема ЭЖТ как предиктора наличия коронарного атеросклероза был показатель 75 мл. При проведении аутопсии пациентов с ИБС было выявлено, что при выраженном скоплении адипоцитов вокруг адвентиции КА, в большинстве случаев выявляются осложненные атеросклеротические бляшки с очагами изъязвления, некроза и тромботическими наложениями [85]. У пациентов с МС и ВИЧ инфекцией тЭЖТ коррелировала с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [86].

У пациентов с АГ выявлена положительная взаимосвязь толщины КИМ и жесткости артериальной стенки с тЭЖТ [87]. В другом исследовании увеличение объема ЭЖТ ≥ 50 см³/м² ассоциировалось со стенозирующим атеросклерозом КА [88]. В исследовании 998 пациентов, было выявлено, что увеличение объема ЭЖТ, оцениваемого с помощью КТ, было связано с высоким риском развития ИБС в течение 5 лет наблюдения, вне зависимости от пола [89].

Было изучено, что увеличение тЭЖТ ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ при проведении ЭХОКГ [90]. Масса миокарда ЛЖ коррелировала с тЭЖТ независимо от ИМТ и возраста.

IV. Определение толщины эпикардиальной жировой ткани как неинвазивного маркера инсулинорезистентности

Патогенетическим механизмом, связывающим ожирение с метаболическими нарушениями и коронарным риском является ИР. Известно, что нейрогуморальные факторы висцерального жира значимо участвуют в патогенезе ИР и, как следствие, в развитии МС.

Измерение эпикардиального жира как маркера висцерального ожирения и метаболических нарушений, в отличие от существующих в настоящее время косвенных методик (окружность талии, индекс талия/бедро) имеет ряд преимуществ. Так ЭХОКГ является прямой методикой, определяющей непосредственно нейрогуморальную жировую ткань доступную визуализации.

Для косвенной оценки наличия ИР по показателю тЭЖТ необходимо провести оценку эпикардиального ожирения с помощью ЭХОКГ [92,93,94].

Измеряется тЭЖТ за свободной стенкой ПЖ в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы.

При значении тЭЖТ ≥ 7 мм риск наличия ИР высокий (чувствительность 91,5%, специфичность 90,6%) [91].

Кроме того, оценить вероятность наличия ИР в зависимости от значения тЭЖТ можно с помощью графика функции логистической регрессии (рисунок 10). Отложив по оси абсцисс измеренную величину тЭЖТ, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность наличия ИР у конкретного пациента.

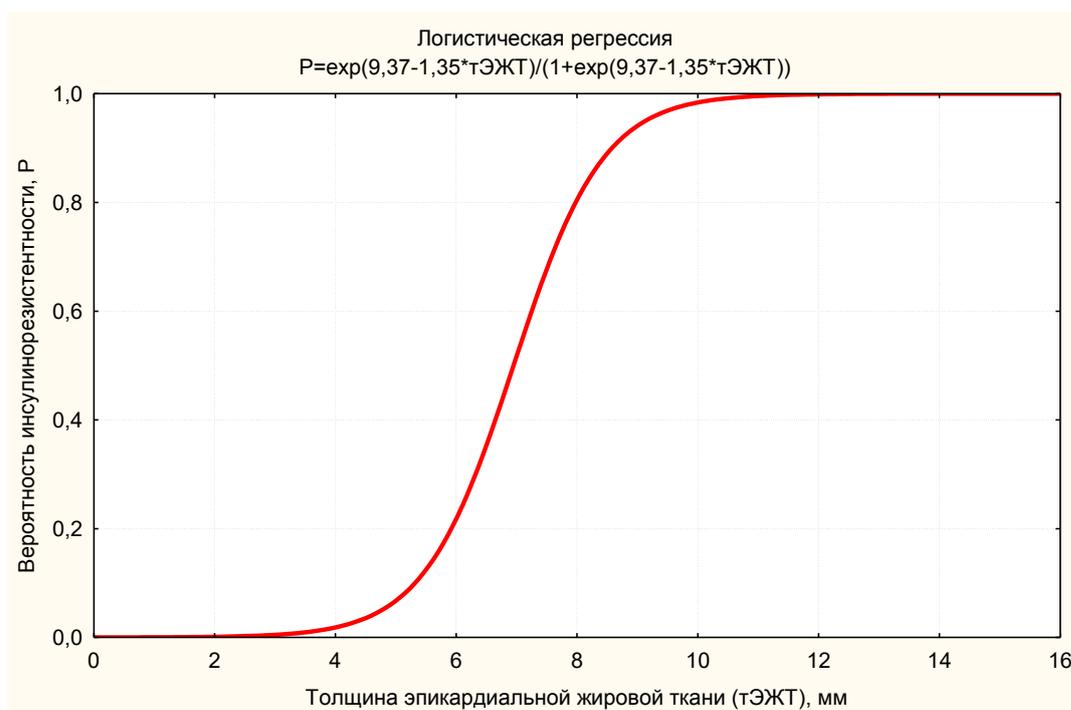


Рисунок 10. Вероятность наличия ИР в зависимости от тЭЖТ по данным логистической регрессии.

Пациенты с $\text{тЭЖТ} \geq 7$ мм могут быть отнесены к группе риска ИР, нейрогуморальных нарушений с назначением дополнительных обследования и ранних профилактических мероприятий.

V. Способ прогнозирования рестеноза коронарных артерий после их стентирования голометаллическими стентами у пациентов с ожирением

В последнее время для лечения ИБС широко применяются хирургические методы с проведением реваскуляризации миокарда. В связи с

высоким распространением ожирения все больше пациентов этой категории подвергаются оперативным вмешательствам, в том числе стентированию КА.

Несмотря на то, что стентирование является перспективным и развивающимся методом реваскуляризации миокарда сохраняется проблема возобновления клиники стенокардии, связанной с рестенозом в зоне стента.

У пациентов с ожирением наиболее неблагоприятной совокупностью предикторов рестеноза КА после стентирования голометаллическими стентами, обеспечивающими процент верного предсказания рестеноза 81,5%, являются показатели, характеризующие нейрогуморальную активность висцеральной жировой ткани (лептин), показатели липидного спектра крови (липопротеин «а» (ЛПа), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), показатель углеводного обмена (глюкоза), показатель провоспалительной активности плазмы (ИЛ-6) и показатель эпикардального ожирения (тЭЖТ) [95].

Для прогнозирования риска рестеноза необходимо дооперационный анализ следующих ФР: определение уровней лептина, ИЛ-6, глюкозы, ЛПа и ХСЛПВП в крови по стандартным лабораторным методиками. А также оценка тЭЖТ по методике описанной выше.

Для удобства и простоты практического применения предлагаемого способа прогнозирования риска рестеноза создан вероятностный калькулятор на №1 базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007. Интерфейс программного модуля представлен в таблице 2.

В калькулятор вносятся числовые характеристики анализируемых критериев прогноза (лептина, ИЛ-6, глюкозы, ХСЛПВП, ЛПа, тЭЖТ), а искомая величина «у» отображается в числовом выражении в процентах автоматически.

Модель прогноза рестеноза

Вероятностный калькулятор прогноза рестеноза на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007 (Интерфейс программного модуля для прогноза рестеноза КА после их стентирования)

A	B	C	D	F	G	H	I	J
	лептин	ЛПа	тЭЖТ	ЛПВП	глюкоза	ИЛ-6	Значение функции «у»	вероятность развития рестеноза
	X1	X2	X3	X4	X5	X6		
Коэффициенты модели	0,0893	0,00354	1,1397	1,1194	0,3286	0,0665		
Результаты обследования								
Расчет вероятности								

Инструкция: 1. В ячейки результаты обследования внести значения ФР конкретного пациента перед стентированием КА 2. В ячейке с адресом J появится расчетное значение вероятности рестеноза %

При расчетном риске $\geq 50\%$ необходима коррекция всех ФР, вошедших в математическую модель в рамках предоперационной подготовки перед плановой реваскуляризации миокарда.

VI. Шкала риска Субклинического Коронарного Атеросклероза у Больных с Ожирением (СКАБО)

Одним из основных направлений в профилактике ИБС является совершенствование технологий выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе с бессимптомными формами коронарного атеросклероза с целью назначения ранних инвазивных диагностических мероприятий, а также проведения агрессивных методов профилактики, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

Результаты проведенных исследований показали, что в разных группах исследования частота встречаемости субклинического атеросклероза составляет 9,4%-79 % [97,98,99].

При использовании шкалы риска Субклинического Коронарного Атеросклероза у Больных с Ожирением (СКАБО) необходимо оценить степень ЭО с помощью ЭХОКГ с выделением группы потенциально высокого коронарного риска с $tЭЖТ \geq 7$ мм.

Затем оценивается 6 предикторов коронарного атеросклероза: наличие АГ, наличие углеводных нарушений (гипергликемия натощак или НТГ), триглицериды (ТГ), лептин, адипонектин и СРБ. Шкала риска СКАБО представлена в виде таблицы 3.

Таблица 3

Шкала СКАБО

Предикторы	Значение порогов отсечения	Кoeff. важности	Баллы
Триглицериды, ммоль/л	$\geq 1,8$	0,234	+23
Лептин, нг/мл	$\geq 12,8$	0,246	+25
Адипонектин, мкм/мл	$\leq 10,0$	0,043	+4
СРБ, мг/л	$\geq 5,0$	0,222	+22
Артериальная гипертензия	Есть	0,126	+13
Углеводные нарушения	Есть	0,129	+13

Конкретный пациент в зависимости от значения каждого из 6 предикторов и соответствующего предиктору балла (таблица 2) набирает сумму баллов, которая является числовым показателем вероятности того, что зависимая переменная (наличие субклинического коронарного атеросклероза) примет значение «да» или «нет».

Пороговым баллом, позволяющим разделить пациентов на 2 группы: высокого и низкого риска является сумма баллов 58. Таким образом, при наличии 58 и более баллов пациент с ЭО может быть отнесен к категории высокого риска коронарного атеросклероза.

Диаграмма рассеяния, отражающая зависимость наличия коронарного атеросклероза от суммы баллов по шкале СКАБО, представлена на рисунке 11.

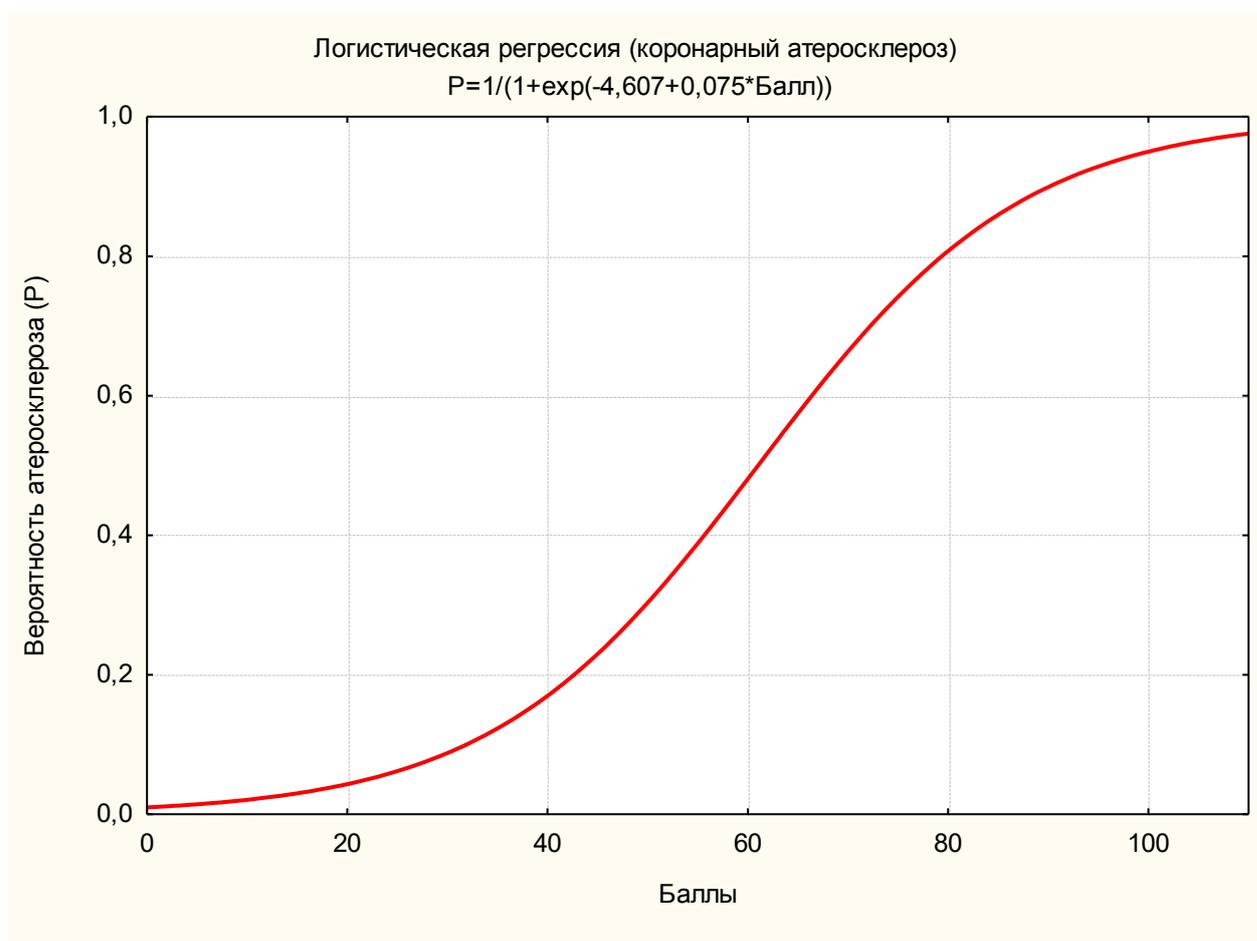


Рисунок 11. Уравнение и график функции логистической регрессии отражающий зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов по шкале СКАБО

Воспользоваться шкалой СКАБО для оценки риска коронарного атеросклероза при отсутствии компьютерного обеспечения можно с помощью графика функции логистической регрессии, отражающего зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов (рисунок 11). Отложив по оси абсцисс суммарный балл, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность наличия коронарного атеросклероза у конкретного пациента с ожирением.

Вероятность коронарного атеросклероза $\geq 40\%$ (или ≥ 58 баллов) позволяет отнести пациента к группе высокого риска.

Для удобства и простоты практического применения предлагаемого рискметра СКАБО был создан вероятностный калькулятор №2 для расчета риска наличия субклинического коронарного атеросклероза на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007. В калькулятор вносятся числовые характеристики 6 ФР конкретного пациента, а искомая величина «Р» (вероятность наличия коронарного атеросклероза) отображается в процентах автоматически (таблица 4).

Таблица 4

Интерфейс программного модуля для прогноза субклинического коронарного атеросклероза

A	B	C	D	F	G	H	I	J	K	M
Предикторы	ТГ	лептин	адипонектин	СРБ	АГ	НТГ	A0 -4,607	B 0,075	Сумма баллов	P(%)
Точки отсечения	$\geq 1,8$	$\geq 12,8$	$\leq 10,0$	≥ 5	1(0)	1(0)				
Весовые баллы	23	25	4	22	13	13				
Данные конкретного пациента										

Инструкция: 1. В ячейки ввести значения ФР конкретного пациента 2. В ячейке с адресом М автоматически отразится расчетное значение вероятности (%) наличия коронарного атеросклероза

Список литературы:

1. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.В. Курушкина // Профилактическая медицина. - 2010. – Том.13. - № 1. – С. 22-25.
2. Koenig, W. Khuseyinova N., Baumert J. et al. Serum Concentrations of Adiponectin and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Middle-Aged Men / W.Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P.1369-1377.
3. Ghigliotti, G. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions Inflammation. / G. Ghigliotti, C. Barisione, S. Garibaldi // Inflammation. - 2014. – Vol. 37(4). – P.1337–1353.
4. Косыгина, А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №1. – С. 32-39.
5. Веселовская, Н.Г. Локальные жировые депо как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.А. Козаренко // Артериальная гипертензия - 2010.- Том 16.-№ 4- С.1-8.
6. Boden, G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. / G. Boden, G.I. Shulman // Eur J Clin Invest. -2002. – Vol.32. – P.14-23.
7. Franssen, R. Obesity and dyslipidemia. / R. Franssen, H. Monajemi, E.S. Stroes // Med Clin North Am. – 2011. – Vol.95(5). – P.893-902.
8. Montani, J.P. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J.P. Montani, J.F. Carroll, T.M. Dwyer // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2004. –Vol. 28. – P.58–65.
9. World Health Organization (WHO). Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO: Geneva, 1998. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1
10. Bessesen, D.H. Evaluation and management of obesity Hanley and Belfus Inc/Philadelphia. – 2006. P. 24.
11. Nieves, D.J. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat / D.J. Nieves, M. Cnop, B. Retzlaff et al. // Diabetes. - 2003. - Vol.52. - P. 172 - 179.

12. Han, T.S. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample / T.S. Han, E.M Van Leer, J.C. Seidell // *BMJ*. – 1995. – Vol. 311. – P. 1401- 1405.
13. Lean, M.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management / M.E. Lean, T.S Han, C.E. Morrison // *BMJ*. – 1995. – Vol. 311. – P. 158 - 161.
14. Lean, M.E. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference / M.E. Lean, T.S. Han, J.C. Seidell // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 853 - 856.
15. Pouliot, M.C. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women / M.C. Poliot, J.P. Despers, S. Lemieux // *Am J Cardiol*. – 1994. – Vol.73. №7. – P. 460 - 468.
16. Klein, S. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk / S. Klein, D.B. Allison, S.B. Heymssfield // *Артериальная гипертензия* – 2007. –Том.13.№3 –С. 189-194.
17. National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. – Washington, D.C: Government Printing Office. - 1998.
 17. Koning, L. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies / L. Koning, A.T. Merchant, J. Pogue // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol.28. - №7. – P.850-6.
18. O'Neill, T. Combined Use of Waist and Hip Circumference to Identify Abdominally Obese HIV-Infected Patients at Increased Health Risk / T. O'Neill, G. Guaraldi, G. Orlando // *PLoS One*. - 2013. – Vol.8. - №5. – P.625-38.
19. Shen, W. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification / W. Shen, Z. Wang, M. Punyanyita // *Obes Res*. – 2003. – Vol.11. – P. 5-16.
20. Shen, W. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image / W. Shen, Z. Wang, M. Punyanyita // *O Appl Physiol*. – 2004. – Vol.97. – P. 2333 – 2338.
21. Kuk, J.L. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? / J.L. Kuk, T.S. Church, S.N. Blair // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol.29. – P. 679 - 684.

22. Öhman, M.K. Perivascular Visceral Adipose Tissue Induces Atherosclerosis in Apolipoprotein E Deficient / M.K. Öhman, W. Luo // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219(1). –P. 33–39.
23. Scherzer, R. Intermuscular Adipose Tissue and Metabolic Associations in HIV Infection / R. Scherzer, W. Shen, B. Steven. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011.- Vol.19(2). – P. 283–291.
24. Foster, C.S. Development and reproducibility of a computed tomographybased measurement of renal sinus fat / S. Foster, S. Hwang, S.A Porter // *Nephrol.* – 2011. – Vol.12. – P. 52-57.
25. Schlett, C.L. Massaro JM, Lehman SJ, et al. Novel measurements of periaortic adipose tissue in comparison to anthropometric measures of obesity, and abdominal adipose tissue. / C.L. Schlett, J.M. Massaro, S.J. Lehman // *Int. J. Obes.* – 2009. – Vol.33. – P.226–232.
26. Fox, C.S. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study / C.S. Fox, P. Gona, U. Hoffmann // *Circulation*. – 2009. – Vol.119. – P.1586-91.
27. Flüchter, S. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging / S. Flüchter, D. Haghi, D. Dinter et al. // *Obesity*. – 2007. – Vol.15. – P.870 - 878.
28. Dietrich, R.B. Kidneys in infants and children: evaluation with MR. / R.B. Dietrich, H. Kangarloo // *Radiology*. – 1986. – Vol.159. – P.215–221.
29. Hricak, H. Nuclear magnetic resonance imaging of the kidney. / H. Hricak, L. Crooks, P. Sheldon // *Radiology*. – 1983. – Vol.146. – P.425–432
30. Reisin, E. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. / E. Reisin, A.V.Jack // *Med Clin North Am.* – 2009. – Vol.93. – P. 733–751.
31. Sijens, P.E. MRI-determined fat content of human liver, pancreas and kidney / P.E. Sijens, M.A. Edens, S.J. Bakker // *World J Gastroenterol.* – 2010. Vol.16. –P.1993–1998
32. Kelley, D.E. Skeletal muscle density: effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus / D.E.Kelley, B.S. Slasky, J. Janosky // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1991. –Vol.54(3). –P.509–515.
33. Scherzer, R. Intermuscular Adipose Tissue and Metabolic Associations in HIV Infection / R. Scherzer, W.S. Steven, B. Heymsfield. // *Obesity (Silver Spring)*. -2011. –Vol. 9(2). – P. 283–291.

34. Karampinos, D.C. Characterization of the regional distribution of skeletal muscle adipose tissue in type 2 diabetes using chemical shift-based water/fat separation. / D.C. Karampinos, T. Baum, L. Nardo. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* – 2012. – Vol.35(4). – P.899–907.
35. Wattjes, M.P. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. / M.P. Wattjes, R.A. Kley, D. Fischer. *European Radiology*. - 2010. – Vol.20(10). – P.2447–2460
36. Chen, C.L. Living donor liver transplantation: the Asian perspective / C.L.Chen, Y.F. Cheng, C.Y.Yu // *Transplantation*. – 2014. – Vol.97. – P. 8.
37. Obika, M. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. / M. Obika, H. Noguchi // *Exp Diabetes Res*. – 2012. – Vol.2012. – P.145- 154.
38. Koplay, M. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / M. Koplay, M. Sivri, H. Erdogan // *World J Hepatol*. – 2015.- Vol.18(5). – P.769–776
39. Saadeh, S. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease / S. Saadeh, Z.M. Younossi, E.M.Remer // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol.123. – P.745–750
40. Szczepaniak, LS. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population / L.S. Szczepaniak, P. Nurenberg, D. Leonard // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2005.- Vol.288. – P.462–468.
41. Fishbein, M. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound / M. Fishbein, F. Castro, S. Cheruku, // *J Clin Gastroenterol* – 2005. –Vol.39. – P.619–625.
42. Roy, P.E. Lipid droplets in the heart interstitium: concentration and distribution / P.E. Roy // *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab*. – 1975. – Vol.10. –P.17-27.
43. Wheeler, G.L. Pericardial and visceral adipose tissue measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families / G.L. Wheeler, R. Shi, S.R. Beck et al. // *Invest Radiol*. – 2005. –Vol. 40. –P. 97-101.
44. Bambace, C. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men / C. Bambace, M. Telesca, E. Zoico et al // *Cardiovasc Pathol*.- 2011. –Vol. 20. - P.153-6.
45. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features / G. Iacobellis, A.C. Bianco // *Trends Endocrinol Metab*. - 2011. – Vol.22. – P.450-7.

46. Schejbal, V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance. /V. Schejbal // *Pneumologie*. -1989. – Vol.43. - №9. – P.490-9.
47. Iacobellis, G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects / G. Iacobellis // *Am J Cardiol*. - 2009. – Vol.104.- №11. – P.601-2.
48. Iacobellis, G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different / G. Iacobellis // *Obesity*. - 2009. – Vol.17. - №4. – P.625-628.
49. Mahabadi, A.A. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study / A.A. Mahabadi, J.M. Massaro, G.A. Rosito et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. -№7. – P.850–856.
50. Moore, K.L. The developing human. Clinically oriented embryology. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003; 189.
51. Corradi, D. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts / D. Corradi, R. Maestri, S. Callegari et al. // *Cardiovasc Pathol*. - 2004. - Vol.13. - № 6. - P. 313–316.
52. Iacobellis, G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ / G. Iacobellis, G. Barbaro // *Horm Metab Res*. - 2008.- Vol.40. - №7. – P.442–445.
53. Mazurek, T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators / T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.108. - №20. – P.2460–2466.
54. Sacks HS, Fain JN, Holman B et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9): 3611–3615.
55. Saremi, A. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) / A. Saremi, R.J. Anderson, P. Luo P et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol.203. -№2. – P.610–614.
56. Iacobellis, G. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease / G. Iacobellis, D. Pistilli, M. Gucciardo et al. // *Cytokine*. – 2005. Vol. 29. -№6. –P.251–255.
57. Silaghi, A. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status / A. Silaghi, V. Achard, O. Paulmyer-Lacroix et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2007. - Vol. 293. -№5. – P.1443–1450.
58. Kwon, H.M. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularisation in experimental hypercholesterolemia / H.M. Kwon, G. Sangiorgi, E.L. Ritman // *J Clin Invest*. - 1998. – Vol.101. – P.1551-6.

59. Yudkin, J.S. Vasocrine signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease / J.S. Yudkin, E. Eringa, C. D. Stehouwer // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. - P. 1817-20.
60. Dagvasumberel, M. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects / M. Dagvasumberel, M. Shimabukuro, T. Nishiuchi // *Cardiovasc Diabetol*. - 2012. – Vol. 11. – P. 106.
61. Gorter, P.M. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease / P.M. Gorter, A.S. van Lindert AS, A.M. de Vos et al. // *Atherosclerosis*. - 2008. – Vol. 197. – P.896-903.
62. Flüchter, S. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging / S. Flüchter, D. Haghi, D. Dinter et al. // *Obesity*. – 2007. – Vol.15. – P.870 - 878.
63. Iacobellis, G. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis, F. Assael, M.C. Ribaldo et al. // *Obes Res*. – 2003. – Vol.11. – P. 304-10.
64. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk / G. Iacobellis, M.C. Ribaldo, F. Assael // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. –Vol. 88. – P.5163-8.
65. Eroglu, S. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease / S. Eroglu, L.E. Sade, A. Yildirim et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2009. – Vol.19. - № 3. – P. 211-7.
66. Jeong, J.W. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease / J. W. Jeong, M.H. Jeong, K.H. Yun et al. // *Circ J*. – 2007. – Vol. 71. - №4. – P. 536–9.
67. Mookadam, F. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk: A Cross-Sectional Observational Study // F. Mookadam, R. Goel, M.S. Alharthi // *Heart Views*. – 2010. – Vol.11. - №3. – P.103–108.
68. Pierdomenico, S.D. Epicardial Adipose Tissue and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients With Normal Body Weight and Waist Circumference / S. D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico // *Am J Hypertens*. - 2011. – Vol.24. – P.1245-1249.
69. Mustelie, J.V. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease / J.V. Mustelie, J.O. Rego, A.G. Gonzales et al. // *Arq Bras Cardiol*. – 2011.- Vol.97. - №2. - P.122-129.

70. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H.J. Willens // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. –Vol. 22. – P.1311-9.
71. Iacobellis, G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects / G. Iacobellis // *Am J Cardiol.* - 2009. – Vol.104.- №11. – P.601-2.
72. Willens, H.J. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic white men: a pilot study / H.J. Willens, O. Gómez-Marín, J.A. Chirinos et al. // *Ethn Dis.* – 2008. – Vol.18. - №2. – P.311-6
73. Kim, H.M. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance / H.M. Kim, K.J. Kim, H.J. Lee et al. // *Cardiovasc Diabetol.* -2012. –Vol.11.- P.83-86.
74. Park, J.S. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population / J. S. Park, S.G. Ahn, J.W. Hwang // *Cardiovasc Diabetol.* – 2010. - Vol.9. -№29. – P.9-29.
75. Greif, M. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis / M. Greif, A. Becker, F. von Ziegler et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. - Vol.29. - №5. – P.781–786.
76. Iacobellis, G. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness / G. Iacobellis, H.J. Willens, G. Barbaro // *Obesity.* – 2008 – Vol.16. - №4. – P.887–892.
77. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects / G. Iacobellis, F. Leonetti // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2005. – Vol.90.-№11. –P. 6300–6302.
78. Iacobellis, G. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose / G. Iacobellis, G. Barbaro, H.C. Gerstein // *Int J Cardiol.* – 2008- Vol.128. - №3. – P.424–426.
79. Malavazos, A.E. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity / A.E. Malavazos, F. Ermetici, E. Cereda et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2008. Vol.18. -№8. – P. 523-530.
80. Aydın, H. Epicardial Fat Tissue Thickness Correlates With Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome / H. Aydın, A. Toprak, O. Deyneli et al // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2010. – Vol. 8. - № 3. – P. 229-234.

81. Sade, L.E. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries / L.E. Sade, S. Eroglu, H. Bozbaş et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 204. - №2. – P.580–585.
82. Ahn, S.G. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease / S.G. Ahn, H.S. Lim, D.Y. Joe // *Heart*. - 2008. – Vol. 94 - № 3. - P. 7-13.
83. Djaberri, R. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis / R. Djaberri, J.D. Schuijf, J.M. van Werkhoven et al. /*Am J Cardiol*.- 2008. – Vol.102. - № 12. – P.1602-7.
84. Tellides, G. Periadventitial fat / G. Tellides // *Arch Pathol Lab Med*. – 2007. – Vol. 131. -№3. – P. 346–347.
85. Iacobellis, G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus / G. Iacobellis, A.M. Pellicelli, A.M. Sharma et al. // *Am J Cardiol*. – 2007. Vol. 99. -№10. – P.1470–1472.
86. Natale, F. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives / F. Natale, M.A. Tedesco, R. Mocerino et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – Vol.10. - №4. – P.549–555.
87. Ueno, K. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions / K. Ueno, T. Anzai, M. Jinzaki // *Circ J*. - 2009. – Vol. 73. – P. 1927-33.
88. Ding, J. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)1,2,3. / J. Ding, F.C. Hsu, T.B. Harris // *Am J Clin Nutr*. – 2009. – Vol. 90. - № 3. – P.499-504.
89. Iacobellis, G. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass / G. Iacobellis, M.C. Ribaldo, A. Zappaterreno et al. // *Am J Cardiol*. – 2004. –Vol. 94.- №8. – P.1084–1087.
90. Iacobellis, G. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects / G. Iacobellis, F. Leonetti, N. Singh et al. // *Int J Cardiol*. – 2007. –Vol. 115. - №2. – P.272–273.
91. Веселовская, Н.Г. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.В. Отт, О.В. Гриценко // *Российский кардиологический журнал*- 2013.-№6. С.28-32.

92. Чумакова, Г.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение / Г.А., Чумакова, Н.Г. Веселовская, Е.В. Вахромеева, А.А. Козаренко // Сердце. – 2011.-№3.-С.143-147.
93. Веселовская, Н.Г. Взаимосвязь эпикардального ожирения и коронарного атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.А. Козаренко, О.В. Гриценко // Российский медицинский журнал. - 2011.-№6.С-12-16.
94. Chumakova, G.A. Clinical importance of defining epicardial fat thickness in obesity patients / G.A. Chumakova, N.G. Veselovskaya // *International Journal of Biomedicine/* - 2012.- Vol. №3 –P.161-168.
95. Веселовская, Н.Г. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.В. Отт, О.В. Гриценко // Сердце. – 2013-№5. –С.57-64.
96. Bachar, G.N. Prevalence and clinical predictors of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients undergoing coronary multidetector computed tomography / G.N. Bachar, E. Atar, S. Fuchs et al // *Coron Artery Dis.* – 2007-Vol.18.- №5.-P.353-60.
97. Jin, K.N. Subclinical coronary atherosclerosis in young adults: prevalence, characteristics, predictors with coronary computed tomography angiography / K.N. Jin, E.J. Chun, C.H. Lee et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* - 2012. - Vol. 28. – P. 93-100.
98. Karim, R. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites / R. Karim, H.N. Hodis, R. Detrano // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol.102. - №7. – P.825-30.
99. Lubanski, M.S. Subclinical coronary atherosclerosis identified by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic morbidly obese patients / M.S. Lubanski, T.E. Vanhecke, K.M. Chinnaiyan // *Heart Int .* - 2010. - Vol. 5. - №2. – P.15-19.

