

Рязанова Татьяна Александровна

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

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Логачева Ирина Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Кузнецова Татьяна Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Чумакова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» февраля 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psma.ru, с авторефератом на сайтах www.psma.ru и www.vak.minobrнауки.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциируясь с избыточной массой тела и ожирением, вышли на первое место среди причин смерти (Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова, 2020; W. Hinton et al., 2018). Распространенность избыточной массы тела и ожирения в РФ составляет 59,2% и 24,1% соответственно (Ю.А. Баланова и соавт., 2018; О.М. Драпкина и соавт., 2018). По данным отечественного многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ ожирение включено в тройку основных факторов сердечно-сосудистого риска (Г.А. Муромцева и соавт., 2014). Одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия (АГ) – рассматривается не только как самостоятельная нозологическая структура, но и как заболевание, сопутствующее ожирению (С.А. Бойцов и соавт., 2018; S. Wilbert et al., 2017). В то же время отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ в 84,1 – 87% (С.А. Шальнова и соавт., 2015; И.И. Шапошник и соавт., 2019; R. Reibis et al., 2012). В качестве сопутствующего ожирению заболевания предложено относить и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) (О.В. Хлынова и соавт., 2018; Е.В. Сучкова и соавт., 2016; R. Sarwar et al., 2018).

Степень разработанности темы. Результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о том, что висцеральное ожирение (эпикардальное/интраабдоминальное) ведет к дислипидемии, увеличивает риск ИБС (Г.А. Чумакова и соавт., 2018; Т.Ю. Кузнецова и соавт., 2019; Carrie R. Wong et al., 2018). Увеличение объема висцерального жира и преобладание его над подкожным ассоциируется с показателями кардиоваскулярного ремоделирования (Н.Г. Веселовская и соавт., 2015; М.А. Дружилов и соавт., 2019). Доказана связь между увеличением висцеральных жировых депо, развитием инсулинорезистентности и НАЖБП (E. Buzzetti et al., 2017; S. Caprio et al., 2017). Клинические наблюдения продемонстрировали, что НАЖБП может быть независимым фактором риска (ФР) развития атеросклероза (Н.Л. Денисов и соавт., 2017; Zhang et al., 2015).

Тем не менее многие аспекты кардиоваскулярного ремоделирования при висцеральном ожирении оказались недостаточно изученными. Наличие вариабельности и неоднозначности трактовки изучаемых параметров, определяющих метаболически здоровый и метаболически нездоровый фенотип (МЗФ и МНЗФ), отсутствие стандарта фенотипа побуждает к изучению клинических проявлений и определению степени ассоциации между избытком висцерального жира и ведущими метаболическими ФР, параметрами структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений. Не совсем

ясно, как изменяются метаболические параметры в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) и наличия различных фенотипических особенностей индивидуума. Помимо того, появляются новые данные о роли висцеральных жировых депо и возможном их участии в становлении НАЖБП у тучных больных кардиологического профиля, что предполагает прицельное изучение состояния сердечно-сосудистой системы у больных с высоким кардиометаболическим риском (КМР, Gentile C.L. et al., 2015). С этих позиций представилось актуальным выявить и оценить у коморбидных пациентов с кардиальной патологией и ожирением структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и изучить их связь с основными ФР и параметрами, характеризующими НАЖБП.

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 эпикардального 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 исследования. Установлено, что у больных ИБС и АГ с оптимальной массой тела толщина интраабдоминального жира, в отличие от эпикардального, не увеличена. При избыточной массе тела и ожирении толщина

висцеральных эктопических отложений (эпикардиальных и интраабдоминальных) существенно возрастает.

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» (патент № 2718325 от 01.04.2020), представляющий возможность определить ранний риск развития неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширено представление о влиянии висцеральных жировых отложений (толщина эпикардиального, 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 эпикардиального 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 эпикардиального, отсутствует у больных ИБС и АГ с нормальной массой тела; эпикардиальный жир определяется в избыточном количестве и ассоциируется с метаболическими факторами риска. При общем ожирении величина эктопического эпикардиального 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 коморбидных кардиологических больных при висцеральном ожирении на основании множественного регрессионного и дисперсионного анализа предлагается модель развития неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза.

Степень достоверности. Достоверность диссертационной работы подтверждена достаточным по количеству клиническим материалом, современными методами исследования и статистической обработкой данных. Для анализа полученных результатов исследования были использованы многомерные методы (факторный анализ, множественный регрессионный анализ, множественный дисперсионный анализ). Текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов. 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).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу БУЗ УР ГКБ № 6 МЗ УР г. Ижевска и используются в процессе обучения студентов и врачей на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Личный вклад автора. Роль автора работы в реализацию диссертационного исследования выразилась в планирование этапов диссертационного исследования, формировании цели и задач, определении методов их выполнения, анализе полученных результатов. Самостоятельно осуществлено клиническое и ультразвуковое исследование пациентов. Результаты исследований представлены в публикациях, выполненных в

соавторстве с долей личного участия автора от 25 до 50 %. Автором подготовлены 16 публикаций материалов по теме диссертации, из них 5 в изданиях ВАК. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.

Соответствие паспорту специальности. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология (содержание пунктов 3, 5, 6, 13).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. В списке литературы указан 381 источник, из них 104 отечественных и 277 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 37 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач на базе БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР» было обследовано 138 стационарных больных мужского пола. Среди них 112 пациентов (группа наблюдения) в возрасте $61,2 \pm 1,7$ года с ИБС, стабильной стенокардией напряжения I – III ФК и АГ III стадии, 1 – 3 степени с МНЗФ. Пациенты распределены на три подгруппы: первая – 29 человек – с ИМТ до 25 кг/м^2 , вторая – 43 человека – с ИМТ от 25 кг/м^2 до $29,9 \text{ кг/м}^2$, третья – 40 человек – с общим ожирением с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$. Критериями МНЗФ служили: нормальный или повышенный ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$ или $>25 \text{ кг/м}^2$), 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 $>1,93$ (Е.В. Шляхто и соавт., 2018). Больные группы наблюдения относились к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска и по шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging) имели 4 стадию КМР. Больные получали стандартную терапию ИБС (антиишемические препараты, статины, антиагреганты, при необходимости антикоагулянты) и АГ (антигипертензивные препараты). Группу контроля – 4 группу (n=26) составляли пациенты с АГ 1 – 2 степени без метаболических нарушений с ИМТ до 25 кг/м^2 .

Все больные обследовались согласно существующим рекомендациям и по специально разработанным оригинальным шкалам для оценки клинического состояния больных ИБС, АГ, ХСН, больных с избыточной массой тела и ожирением. Для количественной оценки камер сердца, их размеров и объемов, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) была проведена ЭхоКГ и Доплер-ЭхоКГ в импульсном и тканевом

режиме. Методом ультразвукового исследования (УЗИ) проводилась визуализация и измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ), толщины интраабдоминального жира (ТИЖ), подкожного жира, вычислялся индекс жира брюшной стенки, определялась вазомоторная функция эндотелия и толщина комплекса интима-медиа. Кроме того, с помощью стандартных методик оценивались основные показатели углеводного и липидного спектра. Диагностика НАЖБП осуществлялась согласно рекомендациям российского общества по изучению печени (2016). В качестве неинвазивного метода диагностики применялось ультразвуковое исследование печени. Была разработана оригинальная шкала, включающая ультразвуковые признаки НАЖБП, проградуированная в баллах. Оценивались качественные показатели печени: эхогенность, эхоструктура, звукопроводимость (по выраженности звукозатухания) и характеристика края печени по общепринятой методике. Для исключения алкогольной болезни печени использован опросник AUDIT-C.

Критериями исключения из исследования являлся: острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда), симптоматическая АГ, ХСН IV ФК, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек, проведенные ранее инвазивные хирургические вмешательства сроком менее 6 мес, сахарный диабет, употребление алкоголя в токсической дозе (более 40 г/сут этанола), гепатиты, фиброзы и циррозы печени любой этиологии, обострение любого хронического заболевания, а также больные, не подписавшие информированного согласия на участие в исследовании.

Математическая и статистическая обработка данных. Статистический анализ выполнялся с помощью программы «IBM SPSS Statistics Base 22.0», «Statistica 12.0». Оценка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась на основе значений асимметрии и критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде 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 Спирмена (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). В исследовании были использованы многомерные методы, а именно: факторный, множественный регрессионный, многофакторный дисперсионный анализ. Создание математических

моделей для выявления влияния системы показателей на основную переменную базировалось на применении множественного дисперсионного и регрессионного анализа с применением критерия Фишера (F).

Результаты исследования

При анализе клинической симптоматики 112 больных группы наблюдения следует, что 92 пациента (82,1%) с МНЗФ имели клинические проявления заболевания, соответствующие стабильной стенокардии напряжения II ФК. У всех больных с ИБС отмечалось наличие АГ разной степени, чаще была диагностирована АГ 2 степени (54 человека /48,2%). Диагноз СНсФВ (50% и более) был установлен среди всех больных с МНЗФ. Преобладающими оказались больные ХСН II ФК (101/90,2%). Клинические симптомы ИБС, АГ, ХСН в балльном эквиваленте в трех группах были идентичны и значимо не различались (таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40
Ишемическая болезнь сердца			
Стабильная стенокардия напряжения			
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%
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%
Баллы	8,0±2,6	8,6±2,1	8,8±3,2
Артериальная гипертензия			
1 степени	8/ 27,6%	10/ 23,3%	8/ 20%
2 степени	18/62,1%	19/44,2%	17/42,5%
3 степени	3/10,3%	14/32,5%	15/37,5%
Баллы	8,2±2,3	9,1±3,1	9,7±2,7
Хроническая сердечная недостаточность			
ХСН II А, n/ %	29/ 100%	43/ 100%	40/ 100%
II ФК	27/93,1%	39/90,7%	35/87,5%
III ФК	2/6,9%	4/9,3%	5/12,5%
Баллы	4,9±2,4	5,1±2,1	6,3±2,5

Примечание: Различия между балльными показателями в группах статистически не значимы

Исследуемая категория пациентов с ИБС и АГ (1 – 3 группы), согласно антропометрическим и метаболическим показателям, имела равноценный коморбидный статус и относилась к больным очень высокого СС-риска. Больные 4 группы страдали АГ преимущественно 2 степени и не имели признаков ХСН. Их метаболический статус соответствовал нормальным метаболическим показателям (таблица 2).

Таблица 2. Антропометрические и метаболические показатели. Параметры распределения подкожного и висцерального жира

Показатели	1 группа n=29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26	P
ИМТ (кг/м ²)	22,6±1,9	27,3±1,1	34,2±2,8	22,5±2,5	p ₁₋₄ =0,87 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,01
ОТ/ОБ	0,89±0,01	0,95±0,01	1,04±0,02	0,88±0,01	p ₁₋₄ =0,42 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
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 =0,08 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,07
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,23	1,2±0,27	1,1±0,18	1,3±0,21	p ₁₋₄ =0,37 p ₁₋₂ =0,58 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,22 p ₄₋₃ =0,001
Индекс VAI	1,4±0,43	1,9±0,87	4,5±1,36	1,2±0,37	p ₁₋₄ =0,34 p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ГПн, ммоль/л	5,4±0,52	5,6±0,48	6,4±0,46	5,0±0,38	p ₁₋₄ =0,25 p ₁₋₂ =0,31 p ₁₋₃ =0,05 p ₂₋₃ =0,11
НОМА-IR	1,5±0,18	2,6±0,31	5,1±0,42	1,5±0,28	p ₁₋₄ =0,29 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Толщина эпикардального жира, мм	8,3±0,3	8,7±0,3	10,4±0,5	4,9±0,2	p ₁₋₄ =0,001 p ₁₋₂ =0,11 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,01
Толщина интраабдоминального жира, мм	55,03±3,5	72,4±4,4	103,1±5,2	55,3±2,8	p ₁₋₄ =0,50 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Толщина подкожного жира, мм	13,4±6,8	15,4±7,1	16,3±6,9	13,6±5,9	p ₁₋₄ =0,32 p ₁₋₂ =0,18 p ₁₋₃ =0,11 p ₂₋₃ =0,12
Индекс жира брюшной стенки	0,87±0,04	1,05±0,07	1,17±0,1	0,85±0,08	p ₁₋₄ =0,18 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,21

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 4 группой) констатировано повышение уровня ТГ, ХС ЛНП, индекса атерогенности ($p<0,001$) и величины эпикардиального жира, которая в 1,7 раза превышала ТЭЖ больных 4 группы (ОШ=0,0009; ДИ от 0,000 до 0,0228; $p<0,001$), таблица 2.

У больных ИБС и АГ с оптимальной массой тела (1 группа) интраабдоминальный жир в избыточном количестве не определялся (рисунок 1). В то время как эпикардиальный жир демонстрировал патологические значения у всех больных (1 – 3 группы), независимо от ИМТ (рисунок 2).

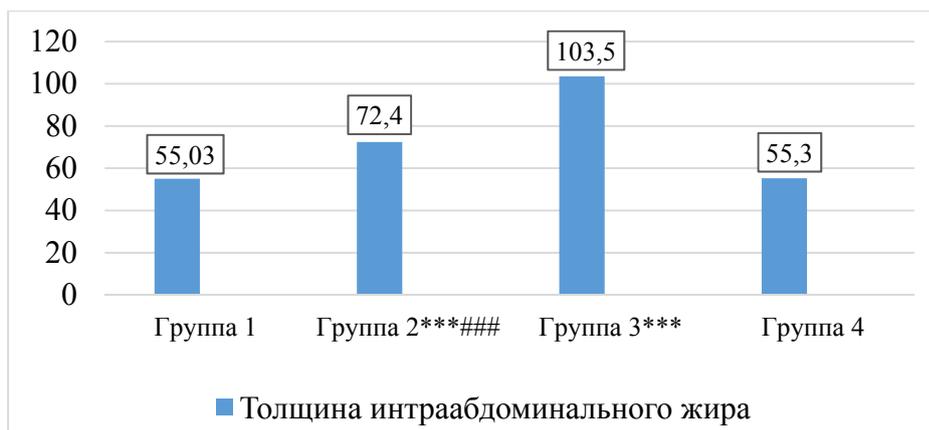


Рисунок 1. Толщина интраабдоминального жира (мм)

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

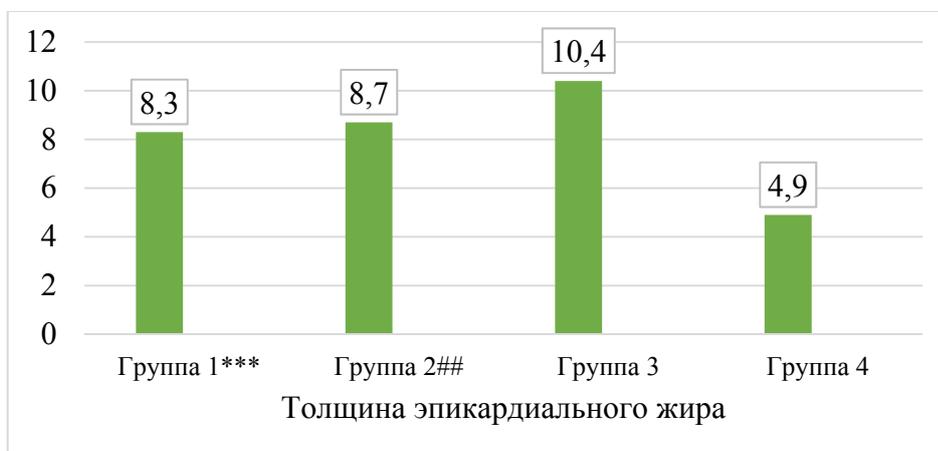


Рисунок 2. Толщина эпикардиального жира (мм)

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

Избыточное отложение интраабдоминального жира у тучных больных (2 и 3 группы) ассоциировалось с повышением факторов кардиометаболического риска. Одновременно повышался индекс жира брюшной стенки (ИЖБС), указывая на преобладание висцеральной жировой ткани над подкожно-жировой клетчаткой. Необходимо особо подчеркнуть, что ИЖБС у больных с общим ожирением (3 группа) прямо коррелировал с показателем ТЭЖ с высоким коэффициентом корреляции ($r=0,67$; $p<0,001$), указывая на тесную связь интраабдоминальной жировой ткани с эпикардальным жиром. Показатель эпикардального жира ассоциировался с кардиометаболическими ФР не только у тучных больных, но и у больных с нормальной массой тела (1 группа), что актуализирует его использование у больных, независимо от величины ИМТ (таблица 3).

Таблица 3. Корреляция между показателями висцерального ожирения и основными метаболическими ФР

Показатели	ОТ	ОТ/ОБ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	НОМА IR	VAI
ТИЖ 2 группа	0,50 ***	0,38 **	0,50 ***	-0,49 ***	0,54 ***	0,73 ***	0,51 ***
ТИЖ 3 группа	0,61 ***	0,47 **	0,43 **	-0,43 **	0,42 **	0,43 **	0,67 ***
ТЭЖ 1 группа	0,19	0,21	0,48 **	-0,49 ***	0,68 ***	0,11	0,14
ТЭЖ 2 группа	0,49 **	0,52 ***	0,31 *	-0,35 *	0,46 *	0,41 **	0,50 ***
ТЭЖ 3 группа	0,86 ***	0,57 ***	0,46 **	-0,57 **	0,56 ***	0,49 ***	0,71 ***
ИЖБС 2 группа	0,43**	0,43**	0,56**	-0,34*	0,38*	0,60**	0,43**
ИЖБС 3 группа	0,62***	0,55***	0,42**	-0,31*	0,45**	0,36**	0,42**

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

Как следует из таблицы 4, ИММ ЛЖ увеличивается по мере роста ИМТ и количества висцеральных жировых отложений, достигая при ожирении патологических значений ($121,1\pm 19,6$ г/м²). Одновременно увеличивался индекс объема левого предсердия, но максимальная его величина наблюдалась у пациентов 2 и 3 групп.

Таблица 4. Структурно-функциональные показатели сердца. Параметры диастолической функции (гипертрофический/псевдонормальный тип)

Показатели	1 группа n= 29	2 группа n=43	3 группа n=40	4 группа n=26
ИММ ЛЖ, г/м ²	102,3±22,5***	110,5±12,4	121,1±19,6	77,2±11,2
МЖП, мм	10,3±1,1***	10,9±1,1	11,9±0,9	7,8±0,9
ТЭС _д , мм	10,0±1,1***	10,72±1,2	11,6±0,7	7,5±0,9
ИОТ	0,39±0,01***	0,42±0,008	0,43±0,009	0,30±0,009
КДО, мл	140,8±20,5	148,3±23,1	151,3±22,9	114,2±20,7
ФВ, %	59,7±1,5	59,3±1,5	59,2±1,7	69,8±0,4
ИВ ЛП, мл/м ² I/II ст. ДД	25,8±0,8/33,9±2,1	28,8±0,6/34,4±1,8	29,2±0,7/34,8±1,6	21,6±0,5
Е/е I/II ст. ДД	3,7±0,6/11,9±0,7	4,0±0,9/12,7±0,5	3,7±0,8/12,0±0,9	3,7±0,6
V TP, м/с I/II ст. ДД	2,1±0,2/2,8±0,1	2,3±0,2/2,8±0,1	2,4±0,3/2,9±0,1	2,2±0,3

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

На формирование ГЛЖ негативное влияние, очевидно, оказывали висцеральные жировые массы. Так, в 1 – 3 группах ИММ ЛЖ был ассоциирован с ТЭЖ ($r_1=0,41$; $p < 0,05$, $r_2=0,33$; $p < 0,05$, $r_3=0,77$; $p < 0,001$). У тучных больных (2 и 3 группа) выявлена прямая корреляция ИММ ЛЖ и ТИЖ (рисунок 3).

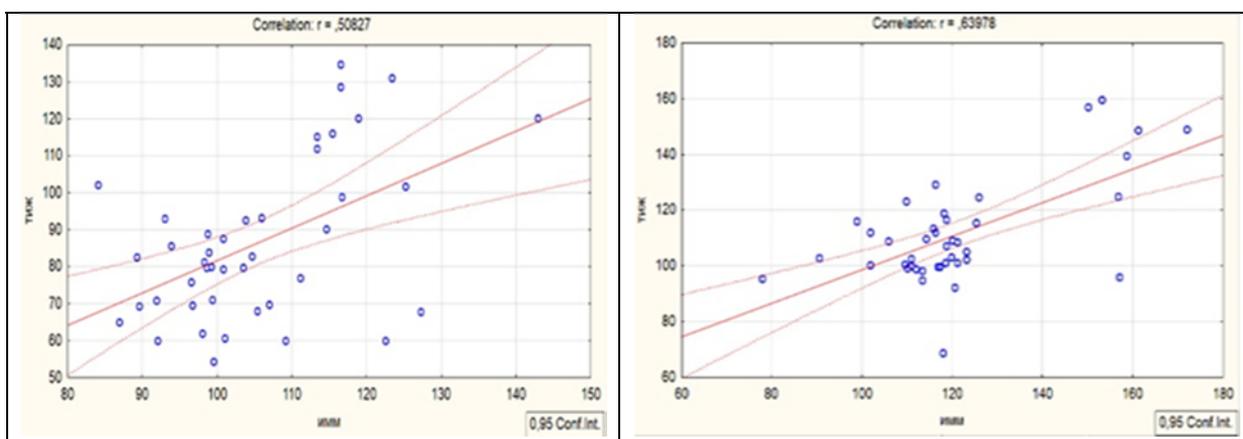


Рисунок 3. Корреляция ИММ ЛЖ с ТИЖ во 2 ($r_2=0,51$; $p < 0,001$) и 3 группе больных ($r_3=0,63$; $p < 0,001$)

Помимо того, увеличение толщины висцерального жира (ТЭЖ/ТИЖ) ассоциировалось с конечным диастолическим объемом (КДО) левого желудочка ($r_2=0,40$; $p < 0,01$, $r_3=0,43$; $p < 0,01$ / $r_2=0,46$; $p < 0,01$, $r_3=0,50$; $p < 0,001$). Выявлена корреляция индекса объема ЛП, характеризующего его геометрическое ремоделирование, с ТЭЖ ($r_1 = 0,50$;

$p < 0,05$, $r_2 = 0,35$; $p < 0,05$, $r_3 = 0,52$; $p < 0,01$) и ТИЖ с высокими коэффициентами корреляции у больных с общим ожирением (рисунок 4). Исследование продемонстрировало, что и эпикардиальный, и интраабдоминальный жир оказывают однонаправленное отрицательное влияние на миокард. Однако у больных с ожирением, по сравнению с больными с нормальным и избыточным весом, корреляционные связи имели более тесный и масштабный характер.

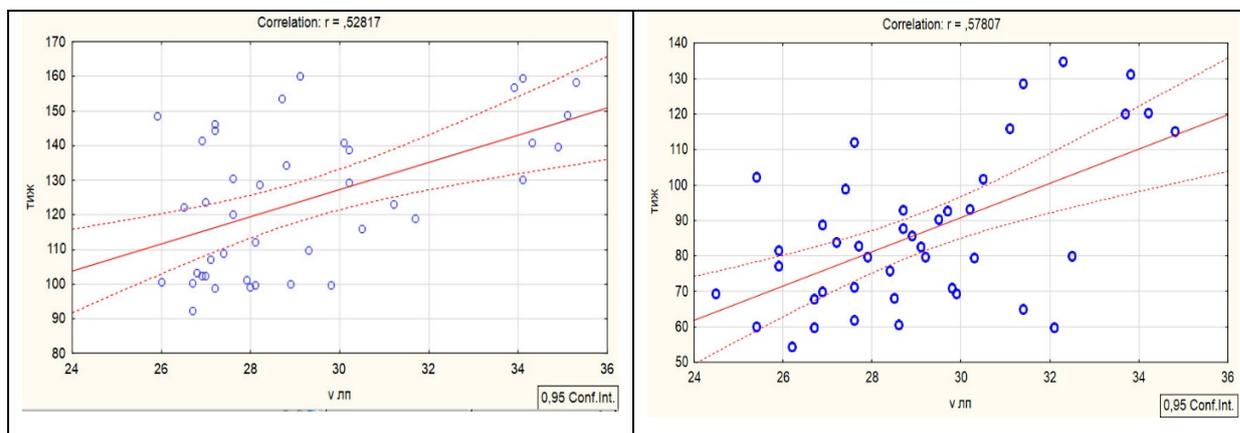


Рисунок 4. Корреляция индекса объема ЛП и ТИЖ во 2 ($r_2 = 0,53$; $p < 0,05$) и в 3 группе пациентов ($r_3 = 0,58$; $p < 0,001$)

Указанные факторы формировали патологические типы ремоделирования ЛЖ, зарегистрированные у 80 больных с МНЗФ (71,4 %). Причем, у больных с избыточной массой тела и ожирением структурно-геометрические изменения встречались достоверно чаще (70 человек/84,3%) по сравнению с 1 группой больных (10 человек/34,4 %), ($\chi^2 = 26,174$; $p < 0,001$). Во 2 и 3 группах преобладала концентрическая гипертрофия (40 человек/48,2%), концентрическое ремоделирование и эксцентрическая гипертрофия составляли меньшую долю: 10/12% и 20 человек/24,1% соответственно. В 4 группе преобладала нормальная геометрия ЛЖ (23 человека/88,5%). Данные транзитрального кровотока и тканевого доплера позволили выявить нарушение диастолической функции у 100% больных с висцеральным ожирением, независимо от ИМТ. Таким образом, процесс ремоделирования ЛЖ в большей степени затрагивал кардиологических больных с избыточным весом и ожирением. У метаболически нездоровых больных преобладающим являлся гипертрофический тип диастолической дисфункции (ДД), который диагностировался у 81 человека (72,3%). Дальнейшее повышение жёсткости стенок ЛЖ и еще более медленное их расслабление определял псевдонормальный тип ДД, который встречался у 31 больного (27,7%) и знаменовался увеличением индекса объема левого предсердия и повышением скорости трикуспидальной регургитации (V_{TR}) до $2,9 \pm 0,1$ м/с, что также указывало на повышение давление в ЛЖ (таблица 4).

При изучении вазомоторной функции эндотелия 11 больных, которым диагностирована ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК и ХСН III ФК были исключены из исследования (прием пролонгированных нитратов, диуретиков). У остальных 99 больных (90,2%, 1 – 3 группы), независимо от ИМТ, выявлено нарушение вазодилатации и преобладание вазоконстрикторных реакций. 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 12 больных (36,4%). Для выявления предикторов нарушения ЭЗВД в группах больных с МНЗФ применялся метод множественного регрессионного анализа. Так, для 1 группы регрессионное уравнение выражалось следующей формулой: ЭЗВД=0,72-0,1×ТЭЖ (F=11,1; p<0,002), для 2 группы ЭЗВД=3,31-0,1×ИМТ (F=37,1; p<0,001), для 3 группы ЭЗВД=0,94-0,03×ИМТ (F=14,7; p<0,001). Дисперсионный анализ (ANOVA) подтвердил эти связи. Таким образом, в качестве предикторов нарушения ЭЗВД выступили маркеры ВО – ТЭЖ/ТИЖ и ИМТ.

Ультразвуковое исследование печени позволило визуализировать признаки жировой дистрофии у 100% тучных больных (2 и 3 группа) с максимальной оценкой проявлений НАЖБП соответственно в 10,6±0,13/ 12,2±0,72 баллов. Балльную оценку подтверждало увеличение размеров печени у тучных больных по сравнению с пациентами 1 и 4 групп (рисунок 5).

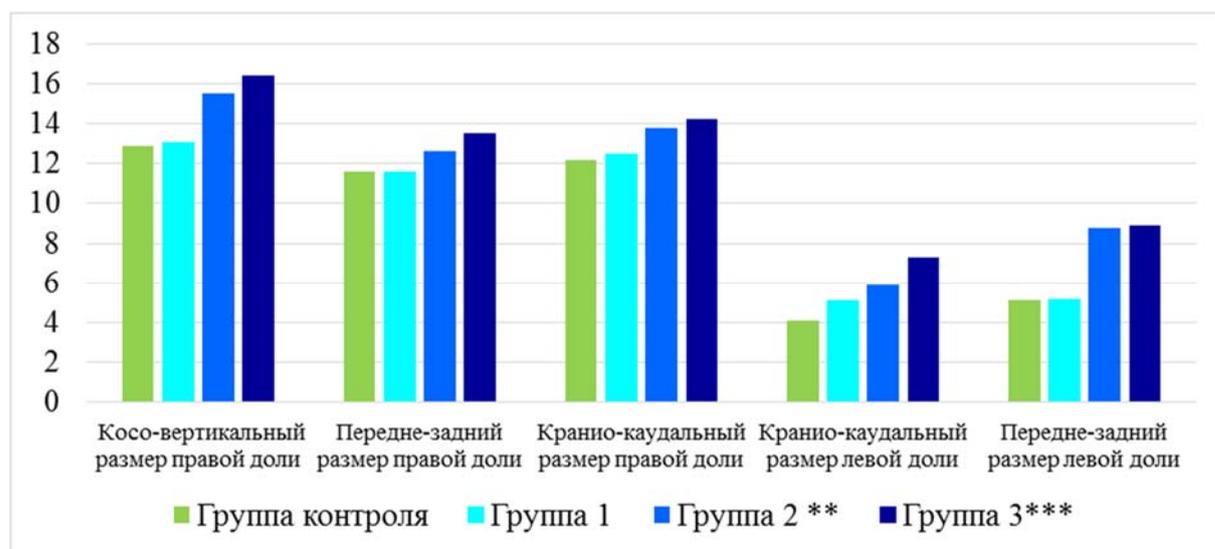


Рисунок 5. Размеры печени (см) у тучных больных и у больных с нормальным весом
Примечание: ***p<0,001; **p<0,01 – достоверность различий 2, 3 групп по отношению к 1 группе

В процессе исследования получена ассоциация УЗИ-признаков НАЖБП на стадии стеатоза, выраженных в баллах, с основными маркерами висцерального ожирения (ТИЖ

$r_2=0,59$; $p<0,001$ и $r_3=0,59$; $p<0,001$, VAI $r_2=0,38$; $p<0,05$ и $r_3=0,74$; $p<0,001$). На прямое накопление висцерального жира и в сердце, и в печени указывала взаимосвязь ТЭЖ и признаков НАЖБП ($r_2=0,45$; $p<0,05$, $r_3=0,66$; $p<0,001$) с высоким коэффициентом корреляции в 3 группе, что, по-видимому, способствовало и патологической трансформации сердца, и формированию жировой дистрофии печени.

Прямые ассоциации получены между размером правой доли печени и толщиной задней стенки ЛЖ ($r_3=0,70$; $p<0,001$), объемом ЛП ($r_3=0,49$; $p<0,01$), а также – между признаками НАЖБП (баллы) – ВКИМ ($r_3=0,65$; $p<0,001$) и ЭЗВД ($r_2=0,42$; $p<0,01$). Получена корреляция жировой инфильтрации печени (выраженная в баллах) с индексом инсулинорезистентности ($r_2=0,67$; $p<0,001$, $r_3=0,59$; $p<0,001$) и ТГ ($r_2=0,56$; $p<0,001$, $r_3=0,61$; $p<0,001$).

По результатам факторного анализа жировая инфильтрация печени оказалась ведущим фактором высокого порядка, связывающим основные показатели метаболической дисфункции (таблица 5). Наиболее весомым показателем в этом ранжированном ряду у тучных пациентов оказалось наличие НАЖБП, которая являлась системообразующим параметром.

Таблица 5. Показатели факторного анализа у тучных пациентов с метаболически нездоровым фенотипом

Показатели	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

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 (рисунок 6). Результаты дисперсионного анализа подтверждали

влияние данной системы показателей на развитие НАЖБП с высокой достоверностью ($F=66,3$; $p<0,001$). Чувствительность метода – 88 %, специфичность – 100 %.

$K = -24,9 + 0,81 \cdot \text{ИМТ} + 1,06 \cdot \text{ТЭЖ} + 0,02 \cdot \text{ТИЖ} + 0,6 \cdot \text{ТЗС ЛЖ} - 1,07 \cdot \text{НОМА-IR}$		
$K < 9,37$ – низкий риск развития НАЖБП	$9,37 \leq K \leq 15,38$ – средний риск развития НАЖБП	$K > 15,38$ – высокий риск развития НАЖБП

Рисунок 6. Прогностическая модель вероятности развития НАЖБП

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 висцеральных 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 у этих пациентов манифестной клинической картины и стандартных биохимических анализов.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с нормальной массой тела метаболические нарушения определяет эпикардиальный жир; толщина интраабдоминального жира не увеличена. У коморбидных кардиологических больных с избыточной массой тела/ожирением висцеральное жировое депо (эпикардиальное/интраабдоминальное) значительно возрастая, демонстрирует прямые ассоциации с параметрами углеводного и жирового спектра.
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 – эпикардиальный 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным представляется возможность ранней диагностики висцерального ожирения с целью профилактики сердечно-сосудистого ремоделирования у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Важным аспектом продолжения работы является скрининговая диагностика неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза и разработка комплексных методов воздействия на функциональное состояние печени.

**Список печатных работ, опубликованных в рецензируемых журналах,
рекомендованных ВАК РФ**

1. Логачева, И.В. Динамика риска сердечно-сосудистых осложнений и сосудистого возраста при длительной терапии артериальной гипертензии / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, С. П. Баранова, В.В. Сафронова, Д.С. Зайцев, Д.В. Тимонин // **Российский кардиологический журнал.** – 2016. – № 12 (140). – С. 75 – 84.
2. Логачева, И.В. Маркер висцерального ожирения – толщина эпикардального жира – у больных ИБС с избыточной и нормальной массой тела / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, О.В. Сурнина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск журнала.** – 2016. – № 15 (март). – С. 115 – 116.
3. Логачева, И.В. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова, Ф.Р. Авзалова, Н.И. Максимов // **Российский кардиологический журнал.** – 2017. – № 4 (144). – С. 40 – 47.
4. Логачева, И.В. Подкожное и висцеральное ожирение у тучных и худых больных кардиологического профиля / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова, О.В. Сурнина // **Атеросклероз и дислипидемии.** – 2018. – № 1 (30). – С. 58 – 67.
5. Логачева, И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова, О.В. Сурнина // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. - № 28 (6). – С. 27 – 37.

Печатные работы, опубликованные в других изданиях

6. Логачева, И.В. Толщина подкожного, висцерального жира и ультразвуковые характеристики печени у больных ИБС с метаболическими нарушениями / Т.А. Рязанова, И.В. Логачева, О.В. Сурнина, Е.С. Винокурова, Л.В. Лазарева // **Материалы 19 Российской Гастроэнтерологической Недели.** Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 42. – 2013. – № 5 (23). – С. 73.
7. Логачева, И.В. Определение величины комплекса интима-медиа и толщины эпикардального жира у больных ИБС с метаболическими нарушениями / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, О.В. Сурнина, Е.С. Винокурова // **Материалы российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии».** Казань, 2014. – С. 407.
8. Логачева, И.В. Жировая дистрофия печени и толщина эпикардального жира у больных ИБС с метаболическими нарушениями / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, О.В. Сурнина, Т.И. Борисова // **Материалы 21 Российской Гастроэнтерологической Недели.** Москва.

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №46. – 2015. – № 5 (25). – С. 71.

9. Логачева, И.В. Роль ультразвукового метода исследования в диагностике ожирения у больных с ИБС / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, О.В. Сурнина // Прошлое, настоящее и будущее лучевой диагностики. Ижевск. – 2015. – 138 с. – С. 66 – 70.

10. Логачева, И.В. Висцеральное ожирение и метаболический синдром у больных ИБС / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Том 54. – 2016. – № 5. – С. 101 – 102.

11. Рязанова, Т.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка и объем левого предсердия у тучных больных с ИБС и АГ / Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова, И.В. Логачева, О.В. Сурнина // Материалы российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». Санкт-Петербург, 2017. – С.470.

12. Рязанова, Т.А. Толщина эпикардального жира при метаболически нездоровом фенотипе у тучных больных с кардиальной патологией / Т.А. Рязанова, И.В. Логачева // Материалы V международного образовательного форума «Российские дни сердца». Москва, 2017. – С.228.

13. Рязанова, Т.А. Метаболические нарушения у тучных больных с ИБС и неалкогольной жировой болезнью печени / И.В. Логачева Т.А. Рязанова // Материалы 23 Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 50. – 2017. – № 5 (27). – С. 64.

14. Макарова, В.Р. Ремоделирование сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при метаболически нездоровом фенотипе / В.Р. Макарова, И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, С.В. Мещеряков // Сборник научных трудов VII Международного форума кардиологов и терапевтов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Москва, 2018. – С.199.

15. Макарова, В.Р. Параметры электрического ремоделирования миокарда и вегетативной нервной системы у больных пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий при избыточной массе тела / В.Р. Макарова, И.В. Логачева, Т.А. Рязанова // Материалы российского национального конгресса кардиологов 2019 «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». Екатеринбург, 2019. – С.88.

16. Макарова, В.Р. Вариабельность ритма сердца у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и ожирением / В.Р. Макарова, И.В. Логачева, Т.А. Рязанова // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Том 57. – 2019. – С. 118 – 120.

Патент

Патент № 2718325 от 01.04.2020 «Способ прогнозирования развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении».

Список сокращений

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГП_н – глюкоза плазмы натощак

ДД – диастолическая дисфункция

ИЖБС – индекс жира брюшной стенки

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОТ – индекс относительной толщины

ИВ ЛП – индекс объема левого предсердия

КДО – конечный диастолический объем

КМР – кардиометаболический риск

МЖП – межжелудочковая перегородка

МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ТГ – триглицериды

ТЗС – толщина задней стенки

ТИЖ – толщина интраабдоминального жира

ТЭЖ – толщина эпикардиального жира

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

E/è – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к средней скорости движения ФК МК (фиброзного кольца митрального клапана) в фазу раннего наполнения

НОМА – IR – индекс инсулинорезистентности

VAI – индекс висцерального ожирения

V TP – максимальная скорость трикуспидальной регургитации

