

О.М. Драпкина,

д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора Центра инновационной терапии по научной работе НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

О.Н. Корнеева,

старший научный сотрудник НИО инновационной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Т.А. Деева,

клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

O.M. Drapkina,

MD, prof. of the chair of propaedeutics of internal diseases, deputy director of the Centre for Innovative Therapy of the Research Centre of the I.M. Sechenov First MSMU

O.N. Korneeva,

senior researcher of the Research Department of Innovative Therapy of the I.M. Sechenov First MSMU

T.A. Deeva,

clinical intern of the chair of propaedeutics of internal diseases of the I.M. Sechenov First MSMU

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР КАК НОВЫЙ РАННИЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

EPICARDIAL FAT AS A NEW EARLY MARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Оксана Михайловна Драпкина, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора Центра инновационной терапии по научной работе НИЦ

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Телефон: 8 (499) 248–75–15

E-mail: tak.to@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 24.03.2014

Статья принята к печати: 09.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Oksana Mikhailovna Drapkina, prof. of the chair of propaedeutics of internal diseases, deputy director of the Centre for Innovative Therapy of the Research Centre

Address: 8–1 Trubetskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–75–15

E-mail: tak.to@mail.ru

The article received: 24.03.2014

The article approved for publication: 09.04.2014

Аннотация. Избыточное висцеральное ожирение считается визитной карточкой метаболического синдрома (МС) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая по современным представлениям рассматривается как один из критериев МС. Эпикардиальный жир (ЭЖ) участвует в патогенезе атеросклероза коронарных сосудов. Цель данного исследования: оценка у пациентов с МС и НАЖБП значений толщины эпикардиального жира по данным эхокардиографии, и их ассоциация с 1) клиническими и метаболическими изменениями 2) начальными проявлениями атеросклеротических поражений сосудистого русла, по оценке толщины комплекса интима-медиа. По данным нашего исследования, пациенты с МС и НАЖБП, имели более высокие значения толщины эпикардиального жира, чем в контрольной группе. Увеличение показателя слоя эпикардиального жира, было ассоциировано с инсулинрезистентностью и с проявлениями ремоделирования сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, нарушением диастолической функции левого желудочка.

Annotation. Excess visceral obesity is considered the hallmark of the metabolic syndrome (MS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which in the modern view is regarded as one of the criteria for MS. Epicardial fat (PE) is involved in the pathogenesis of atherosclerosis in coronary vessels. The purpose of this study is evaluation of patients with MS and NAFLD epicardial fat thickness values by echocardiography and their association with 1) the clinical and metabolic changes, 2) the initial manifestation of atherosclerotic lesions of the vascular bed, according to the thickness of the intima-media complex. In our study patients with MS and NAFLD had higher values of the thickness of the epicardial fat than the control group. Increase in the layer of epicardial fat was associated with insulin resistance and manifestations of remodeling of the vascular wall, endothelial dysfunction, dyslipidemia, impaired left ventricular diastolic function.

Ключевые слова. Метаболический синдром, висцеральное ожирение, эпикардиальный жир, неалкогольная жировая болезнь печени, окружность талии, сердечно-сосудистый риск.

Keywords. Metabolic syndrome, visceral obesity, epicardial fat, non-alcoholic fatty liver disease, waist circumference, cardiovascular risk.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации. Поиск и изучение ранних и достоверных маркеров сердечно-сосудистого риска являются основополагающими методами для своевременного выявления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1]. Одним из важнейших факторов риска ССЗ является висцеральное ожирение, которое приводит к формированию метаболического синдрома (МС) [2].

Связь между ожирением и ССЗ установлена довольно давно, и определяется не только общим количеством жировой ткани в организме, но и характером ее распределения. Как известно, наиболее опасным считается висцеральное ожирение (др. названия абдоминальное, андроидное, центральный или верхний тип). Для косвенного определения висцероабдоминального типа ожирения необходимо измерить окружности талии (ОТ, см) и определить соотношение ОТ к окружности бедер (ОБ, см). При ожирении центрального типа: показатели окружности талии в см у мужчин превышают ≥ 94 , у женщин ≥ 80 см [3]. Установлено, что величина окружности талии является более достоверным фактором риска развития ССЗ, а также инсулинорезистентности (ИР), дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, сахарного диабета 2 типа, НАЖБП, чем повышенный индекс массы тела (ИМТ) [3]. Поэтому так важен не только расчет ИМТ у пациентов, но и измерение ОТ и ОБ, для более достоверной диагностики МС. Однако данная методика отражает не только количество висцерального жира, но и толщину подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства. Показатель ОТ зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания, конституциональных особенностей, что может приводить к гипердиагностике висцерального ожирения и МС в клинической практике [4].

Наиболее точными методами диагностики количества висцеральной жировой ткани являются компьютерная (КТ) и ядерная магнитно-резонансная томография (ЯМРТ). Это достаточно дорогостоящие методы исследования, что ограничивает их использование в повсеместной и повседневной практике врача, тем более для динамического контроля и оценки эффективности проводимого лечения.

Избыточное висцеральное ожирение считается визитной карточкой метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени, которая по современным представлениям рассматривается как один из критериев МС [2, 5, 6]. Надо сказать,

что метаболическому синдрому и НАЖБП сопутствует не только абдоминальное ожирение, но и утолщение слоя эпикардиальной жировой ткани [5]. По данным Perseghin и соавт., толщина этого слоя более 5 мм ассоциируется с инсулинорезистентностью и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [4, 7]. Поэтому за последние несколько лет судить о степени выраженности висцерального ожирения в организме в целом, стали по более доступному и простому способу — эхокардиографии (ЭХОКГ), при которой измеряют толщину слоя эпикардиального жира [4, 8].

Эпикардиальный жир (ЭЖ) играет важную роль в прогрессировании и усугублении течения ССЗ, развитии атеросклероза сосудов, НАЖБП. По данным Bellentani и соавт., НАЖБП обнаруживается при проведении УЗИ печени у 20–30% всех пациентов [9–11]. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и как следствие стеатогепатита, который выявляется в 37,5 % случаев [12, 13].

У больных ССЗ неалкогольная жировая болезнь печени служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но, однако, прогноз для жизни пациента в основном определяет именно кардиоваскулярная патология. В большинстве случаев причиной высокой смертности полиморбидных пациентов с МС служит не патология гепатобилиарной системы, а кардиоваскулярные катастрофы. Патология печени является отягощающим фактором ССЗ [6].

Каким же образом эпикардиальный жир может влиять на течение кардиологических заболеваний? ЭЖ является активной гормон-продуцирующей системой (экспрессирующей адипокины, хемокины, ФНО-альфа, ИЛ-1 и 6, СЖК, ангиотензин II и т. д.), которая участвует в воспалительных процессах в стенке сосудов, развитии метаболических нарушений, тромбообразование и атерогенезе [14, 15].

Mazurek и соавт. предположили, что секреторный адипоцитами ФНО-альфа, действует аутокринным способом, уменьшая и ослабляя передачу сигналов посредством инсулиновых рецепторов и усиливая липолиз. Последующее высвобождение неэтерифицированных жирных кислот может вносить вклад в резистентность к инсулину в периферических тканях, таких как жировая и мышечная ткань, печень и сердце [16].

На сегодняшний день нет сомнений в том, что существует общность патогенетических механизмов, приводящих к развитию висцерального ожирения и отложения жира в сердце и в печени. Таким образом, ИР играет одну из центральных ролей в прогрессировании кардиоваскулярной и гепатобилиарной патологии у пациентов с метаболическим синдромом.

Iacobellis et al. показали, что экспрессия адипонектина, белка, продуцируемого адипоцитами, который оказывает выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, примерно на 40% ниже в эпикардиальной жировой ткани пациентов с болезнью коронарных артерий, чем в контроле. Эти находки не зависят от ИМТ и возраста. Повышенная экспрессия резистина, другого секретируемого адипоцитами фактора, который строго связан с резистентностью к инсулину, также обнаружена в эпикардиальном жире людей [17].

Все это приводит к непосредственному влиянию на состояние сосудистой системы, коронарного русла, миокарда. Вероятнее всего, это определяется анатомической близостью ЭЖ к сердцу и отсутствия фасциальных границ между ними, что оказывает местное воздействие на сердечно-сосудистое русло через пара- и аутокринные механизмы, участвуя в воспалительных реакциях, эндотелиальной дисфункции [4]. Данное исследование посвящено выявлению корреляционных связей между толщиной ЭЖ и другими факторами риска ССЗ.

Цель исследования: оценка у пациентов с МС и НАЖБП значений толщины эпикардиального жира по данным эхокардиографического исследования, и их ассоциация с 1) метаболическими и клиническими изменениями 2) начальными и ранними проявлениями атеросклеротических поражений сосудистого русла, по оценке толщины комплекса интима-медиа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был обследован 61 пациент. 41 пациент с МС, клиническими, лабораторными и ультразвуковыми проявлениями НАЖБП, которые были включены в данное исследование (20 мужчин, 20 женщины, возраст 48 ± 13 лет, ИМТ 33 ± 5 кг/м², окружность талии (мужчины) 114 ± 11 см, (женщин) 109 ± 10 см

и 21 пациент контрольной группы, без МС и без НАЖБП (11 мужчин и 10 женщин, возраст 47 ± 9 лет индекс массы тела 23 ± 1 кг/м²). Было проведено физикальное обследование пациентов, исследования анализы крови, выполнено дуплексное сканирование сонных артерий. Толщина эпикардиального жира была оценена методом трансторакальной эхокардиографии на аппарате Acuson Sequoia 512 (см. рис.).

Под эпикардиальным жиром по данным ЭХО-КГ понимают условное эхо-свободное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда. Толщина ЭЖ измеряется в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в режиме стоп-кадра, анатомическим ориентиром служит аортальное кольцо. Толщину слоя ЭЖ измеряют в конце систолы за свободной стенкой правого желудочка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов в группе с МС и НАЖБП на момент включения в исследование составил 48 ± 13 лет, в контрольной группе 47 ± 9 лет. Статистически значимые различия между больными двух групп по возрастному и половому составу отсутствовали. У пациентов с МС и НАЖБП достоверно были выше значения толщины эпикардиального слоя жира (ТЭЖ), чем в контрольной группе ($4,95 \pm 2,7$ и $2,7 \pm 1,8$ мм, $p=0,01$). При увеличении ТЭЖ больше, чем 2,7 мм (медиана контроля), мы оценивали возможные показатели прогрессирования и факторы риска ССЗ и инсулинорезистентности, которые связаны с данным параметром. Индекс массы тела, ОТ в группе пациентов с МС и НАЖБП был достоверно выше (ИМТ 33 ± 5 кг/м², ОТ $112 \pm 11,1$ см), чем в группе без МС и НАЖБП (ИМТ $22,3 \pm 1,8$ кг/м², ОТ $94 \pm 9,1$ см). Уровень глюкозы в крови натощак в основной группе составил $112,7 \pm 30,1$ мг/дл, что

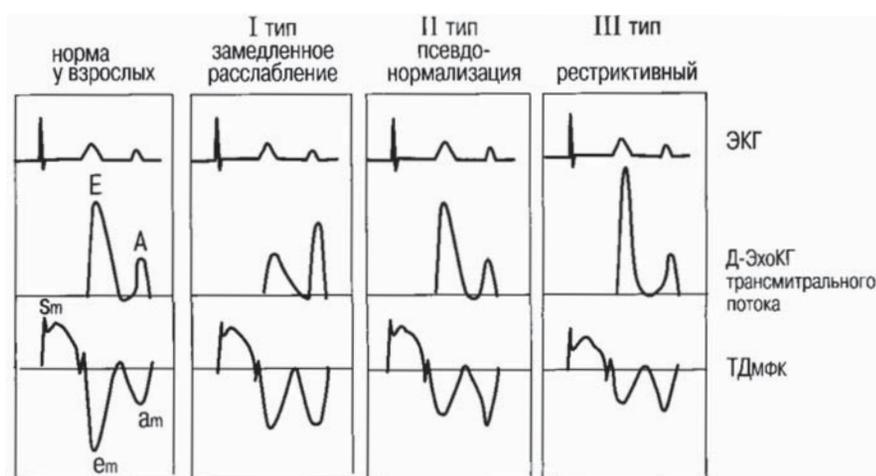


Рис. Схема ультразвукового исследования диастолической функции левого желудочка [23]

E — фаза быстрого раннего наполнения ЛЖ;

A — фаза позднего расслабления миокарда (совпадает по времени с сокращением предсердий);

em — максимальная скорость раннего диастолического движения МФК при ТД;

am — максимальная скорость позднего диастолического движения МФК при ТД;

Sm — максимальная систолическая скорость движения МФК.

превышало показатели уровня глюкозы крови в контрольной группе — $90 \pm 12,1$ мг/дл. Также достоверные результаты получены при исследовании липидного спектра пациентов: уровень атерогенных липопротеидов в основной группе составил: триглицериды (ТГ) — $263,7 \pm 121,6$, ЛПНП — $130,9 \pm 49,7$ мг/дл, по сравнению с ТГ — $136,4 \pm 28,6$, ЛПНП — $120,7 \pm 16,5$ в контрольной группе без МС и НАЖБП. Антиатерогенные ЛПВП были выше в группе контроля. Таким образом, выраженные проявления дислипидемии наблюдалась у всех пациентов с МС и НАЖБП (табл. 1).

Индекс инсулинорезистентности оценивался по математической гомеостатической модели (НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), который рассчитывается по формуле (Matthews D.R., 1985): $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. В ходе нашего исследования индекс ИР был более чем в два раза выше в группе пациентов с МС и НАЖБП ($5,9 \pm 2,5$, по сравнению с $2,4 \pm 1,4$ в контрольной группе). Известно, что значение индекса $\text{НОМА-IR} > 3,5$ (OR 23,12, 95% CI: 2,00–266,23; $p < 0,05$), независимый фактор риска развития НАСГ [5, 18].

В нашем исследовании оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ). При сравнении двух групп показатель ТИМ у пациентов основной группы был выше, чем у пациентов контрольной группы (без МС и НАЖБП) ($0,9 \pm 0,12$ и $0,71 \pm 0,03$ соответственно). При оценке толщины слоя ЭЖ, данный показатель был достоверно выше у пациентов с МС и НАЖБП ($4,95 \pm 2,6$), чем в контрольной группе ($2,7 \pm 1,8$).

При многофакторном анализе инсулинорезистентности, НОМА-IR индекс остался независимым показателем, ассоциированным с увеличением слоя эпикардального жира ($p < 0,05$, OR 1,8, 95% CI 1,037–3,58).

Увеличение показателя слоя эпикардального жира, было ассоциировано с инсулинрезистентностью и с проявлениями эндотелиальной дисфункцией (достоверное утолщение ТИМ у пациентов с МС и НАЖБП). По данным многочисленных исследований, увеличение ТИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель сам по себе является независимым фактором риска транзиторных ишемических атак, мозговых инсультов и инфарктов миокарда. Так увеличение этого показателя на 0,1 мм ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда приблизительно на 11%. В исследовании ARIC был установлен рост частоты развития ИБС при увеличении ТИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм в 4,3 у мужчин и в 19,5 раз у женщин [19–21]. У лиц мужского пола с ТИМ общих сонных артерий более 1,17 мм и у женщин, имеющих

ТИМ комплекса более 0,86 мм, вероятность развития транзиторной ишемической атаки или мозгового инсульта увеличивается примерно в 2 раза [19, 20]. По данным M. Vots и соавт. (Роттердамское исследование), увеличение ТИМ уже в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза [19, 21].

В нашей работе исследовался и оценивался эхокардиографический индекс диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) E/A (пик E соответствует фазе быстрого раннего наполнения желудочка, а относительно низкоскоростной пик A в норме имеет более низкую амплитуду и совпадает по времени с сокращением предсердий) [22, 23]. По соотношению максимальных скоростей E/A можно судить о состоянии диастолической функции ЛЖ. Существуют 4 типа диастолического наполнения ЛЖ: нормальный, нарушенное расслабление (диастолическая дисфункция по 1 типу), псевдонормальный, рестриктивный (табл. 2) [22]. В норме этот показатель должен быть больше 1 ($E > A$).

Ранний диастолический предсердный поток (E/A) был достоверно ниже у пациентов с МС и НАЖБП, в этой группе отмечена преимущественно диастолическая дисфункция по 1 типу, т.е. нарушение расслабления ЛЖ и затруднение оттока крови из левого предсердия. Поэтому объем и скорость раннего пассивного наполнения уменьшаются, и максимальная скорость пика E снижается, что ведет к процессам приводящим к доминированию на кривой скорости пика A ($E < A$) [22], соотношение E/A становится меньше 1.

Таблица 1.

Клинико-функциональные характеристики пациентов с НАЖБП и без НАЖБП

Показатели	НАЖБП+	НАЖБП-
ЭЖ, мм	$4,95 \pm 2,7$	$2,7 \pm 1,8$
Возраст, годы	48 ± 13	47 ± 9
ИМТ, кг/м ²	33 ± 5	$22,3 \pm 1,69$
Окружность талии, см	$112 \pm 11,1$	$94 \pm 9,1$
Триглицериды, мг/дл	$263,7 \pm 121,6$	$136,4 \pm 28,6$
ЛПНП, мг/дл	$130,9 \pm 49,7$	$120,7 \pm 16,5$
ЛПВП, мг/дл	$40,9 \pm 14,1$	$41,8 \pm 16,2$
Глюкоза крови, мг/дл	$112,7 \pm 30,1$	$90 \pm 12,1$
Уровень инсулина МкЕД/мл	$21,4 \pm 11,4$	$8,9 \pm 3,1$
НОМА-IR	$5,9 \pm 2,5$	$2,4 \pm 1,4$
ТИМ	$0,9 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,03$
E/A	$0,58 \pm 0,11$	$1 \pm 0,12$

Таблица 2.

Типы диастолической дисфункции ЛЖ по данным ЭХОКГ и тканевого доплеровского исследования (ТДИ) [23]

Методы исследования	Тип		
	I (замедленного расслабления)	II (псевдо-нормальный)	III (рестриктивный)
Д-ЭХОКГ	$E/A < 1$	$E/A > 1$	$E/A > 2$
ТД МФК	$e < 8 \text{ см/с}$	$e < 7 \text{ см/с}$	e

Примечание.

Д-ЭХОКГ — исследование трансмитрального кровотока
ТД МФК — исследование тканей митрального фиброзного кольца

E/A — соотношение раннего и позднего наполнения

e — максимальная скорость раннего диастолического движения при ТД

Кроме того, по соотношению максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) и максимальной скорости движения митрального фиброзного кольца (МФК) в раннюю диастолу (e_m) — E/e_m , можно определить конечное диастолическое давление ЛЖ. Нормой соотношения E/e_m считается 5–10, при увеличении этого показателя более 10 конечное диастолическое давление ЛЖ будет превышать 15 мм рт. ст. (предиктор сердечно-сосудистых осложнений). Чувствительность признака 92%, специфичность 80% [23, 24]. Известно, что внутрисердечная гемодинамика у больных с МС сильно страдает. Это приводит к структурно-функциональным изменениям миокарда, нарушению миокардиальной микроциркуляции. В дальнейшем это может приводить к более выраженному нарушению податливости миокарда ЛЖ, повышению конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ и повышению давления в левом предсердии и в системе легочных вен, что объясняет механизм легочной гипертензии и развитие диастолической сердечной недостаточности [25]. Известно, что наряду с систолической сердечной недостаточностью изменения диастолической функции левого желудочка — наиболее ранний признак нарушения внутрисердечной гемодинамики [26]. Критерии диастолического наполнения точнее, чем систолические параметры, отражают функциональное состояние миокарда и его резервные возможности [27]. Таким образом, изучение процесса расслабления левого желудочка, в частности КДД ЛЖ, по соотношению E/e_m является весьма актуальной проблемой, которая требует дальнейшего исследования у пациентов с МС.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящее время продолжается поиск и изучение наиболее доступных и достоверных маркеров ССЗ и ранних предикторов инсулинорезистентности, которые ассоциированы с такими осложнениями как, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, нарушение углеводного обмена, сердечно-сосудистая патология.

По данным нашего исследования, пациенты с МС и НАЖБП, имели более высокие значения толщины эпикардиального жира, чем в контрольной группе. Увеличение показателя слоя эпикардиального жира, было ассоциировано с инсулинорезистентностью и с проявлениями ремоделирования сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, нарушением диастолической функции левого желудочка. До настоящего времени методика определения толщины эпикардиального жира не стандартизирована, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Измерение эпикардиального жира, удобный и легкий способ диагностики висцерального и эпикардиального ожирения, который можно использовать для улучшения прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязи с НАЖБП.

Список литературы

1. Kannel W.B. Sixty years of preventive cardiology: a framingham perspective // Clin. Cardiol. 2011; 34 (6): 342–343.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М. «МИА», 2011.
3. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Clinical variants of metabolic syndrome. М. «МИА». 2011.]
4. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syn-drome_def.pdf. 2005; 2006.
5. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Вахромеева Е.В., Субботин Е.А. Эпикардиальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома // Кардиосоматика. 2012; 4: 51–54. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Vakhromeeva E.V., Subbotin E.A. Epicardial obesity as a possible marker of the metabolic syndrome // Kardiosomatika. 2012; 4: 51–54.]
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Эпикардиальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени // Российские медицинские вести. 2013; XVIII (2): 50. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Chernova E.M. Epicardial fat and non-alcoholic fatty liver disease // Rossijskie meditsinskie vesti. 2013; XVIII (2): 50.]
7. Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь пе-

- чени // Справочник поликлинического врача. 2009; 10: 64–67.
[Drapkina O.M. Components of the metabolic syndrome: focus on non-alcoholic fatty liver disease // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2009; 10: 64–67.]
8. Perseghin G., 2009, EASL Congress abstracts, p. 36.
 9. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications // JASE 2009; 22 (12): 1311–1319.
 10. Bellentani S., 2009, EASL Congress abstracts, p. 26–27.
 11. El-Serag H., 2009, EASL Congress abstracts, p. 28.
 12. Perseghin G., 2009, EASL Congress abstracts, p. 36.
 13. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery // J. Hepatol. 2006; 45: 600–606.
 14. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы // Российские медицинские вести. 2010; 1: 39–46.
[Grinevich V.B., Sas E.I. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and social aspects of the problem // Rossijskie meditsinskie vesti. 2010; 1: 39–46.]
 15. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 19 (4): 547–566.
 16. Brook R.D. Obesity, weight loss, and vascular function // Endocrine 2006; 29 (1): 21–25.
 17. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J.D., Diehl J.T., Arafat H., Sarov L., O'Brien S., Keiper E.A., Johnson A.G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators // Circulation. 108 (2003): 2460–2466.
 18. Iacobellis G., Assael F., Ribaldo M.C. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // Obes. Res. 2003; 11: 304–310.
 19. Sobhonslidsuk A., Jongjirasiri S., Thakkinstian A., Wisedopas N., Bunnag P., Puavilai G. Visceral fat and insulin resistance as predictors of non-alcoholic steatohepatitis // World J. Gastroenterol. 2007 July 14; 13(26): 3614–3618.
 20. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс // РМЖ. 2009. № 8.
[Ostroumova O.D., Zhukova O.V., Erofeeva A.G., Otdelenov A.V. The thickness of the intima-media of the carotid arteries in patients with hypertension — opportunities for fixed combination Logimaks // RMZh. 2009. № 8.]
 21. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Stroke. 1995; 26: 386–391.
 22. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // Circulation. 1997; 96: 1432–1437.
 23. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. М. «МЕДпресс-информ». 2012. С. 54–55.
[Riding E. Echocardiography. A practical guide. М. «MEDpress-inform». 2012. P. 54–55.]
 24. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М. «Реал Тайм». 2006. С. 35–60.
[Tkachenko S.B., Beresten' N.F. Tissue Doppler myocard research. М. Real Time. 2006. P. 35–60.]
 25. Nagvi T.Z. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler Echocardiography // Rev. Cardiovascular medicine 2003; 2:4, 81–99.
 26. Целуйко В.И., Радченко О.В., Киношенко К.Ю. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом X.
[Tselujko V.I., Radchenko O.V., Kinoshenko K.Yu. Diastolic function of the left ventricle in patients with metabolic syndrome X.]
 27. Шлякто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1999; 2: 49–55.
[Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Zakharov D.V., Rudomanov O.G. Structural and functional changes in the myocardium in patients with hypertension // Kardiologiya. 1999; 2: 49–55.]
 28. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertension and diastolic function // Drugs. 1993; 46: 61–67.