

## Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Лобанова М. В., Ларионова Ю. С.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Изучить взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) и поражения сосудистой стенки.

**Материал и методы.** В исследование были включены 318 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст 63,5±13,7 лет). Артериальная гипертензия была выявлена у 268 (84,3%) пациентов. Всем пациентам проведена оценка антропометрических данных; показателей липидного спектра; показателей жесткости стенки артерий с расчетом сердечно-лодыжечного индекса (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index); толщины комплекса интима-медиа; сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии. Проведена компьютерная томография грудной клетки с расчетом объемов ПВЖТ и перикардиальной жировой ткани (ПЖТ).

**Результаты.** Объем ПВЖТ, в среднем, составил 0,3 [0,2; 0,4] см<sup>3</sup>. Объем ПВЖТ был статистически значимо выше у лиц с ожирением при сравнении с пациентами с нормальной массой тела: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,25 [0,2; 0,4] см<sup>3</sup> (p=0,0007). Объем ПВЖТ был выше у лиц с повышенным уровнем CAVI при сравнении с пациентами с нормальными значениями CAVI: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,3 [0,25; 0,3] (p=0,02). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между объемом ПВЖТ и индексом массы тела (r=0,27, p<0,005), окружностью талии (r=0,41, p<0,005), показателем CAVI (r=0,49, p<0,05), нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой арте-

рии (r=0,38, p<0,05). При проведении множественного линейного регрессионного анализа установлена значимая взаимосвязь показателя CAVI с возрастом ( $\beta \pm SE$  0,51±0,15 p=0,002) и с объемом ПВЖТ ( $\beta \pm SE$  0,41±0,13 p=0,005).

**Заключение.** Результаты свидетельствуют о связи ПВЖТ с висцеральной формой ожирения и показателями жесткости сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, периваскулярная жировая ткань, жесткость сосудистой стенки, синдром раннего сосудистого старения, артериальная гипертензия, перикардиальная жировая ткань.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 10/07-2021

Рецензия получена 01/09-2021

Принята к публикации 24/09-2021



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Лобанова М. В., Ларионова Ю. С. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2993. doi:10.15829/1728-8800-2021-2993

### Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Osadchii K. K., Rodionova Yu. N., Jafarova Z. B., Lobanova M. V., Lariionova Yu. S.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To study the relationship between the volume of perivascular adipose tissue (PVAT) and the vascular wall lesion.

**Material and methods.** The study included 318 patients without cardiovascular disease (mean age, 63,5±13,7 years). Hypertension was detected in 268 (84,3%) patients. All patients underwent assessment of anthropometric characteristics, lipid profile, arterial wall stiffness with the estimation of cardio-ankle vascular index, intima-media thickness, brachial artery endothelial vasomotor function. Chest computed tomography was performed with the estimation of the volumes of PVAT and pericardial adipose tissue (PAT).

**Results.** The volume of PVAT, on average, was 0,3 [0,2; 0,4] cm<sup>3</sup>. The VAT volume was significantly higher in obese individuals when com-

pared with patients with normal body weight: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,25 [0,2; 0,4] cm<sup>3</sup> (p=0,0007). The VAT volume was higher in individuals with an increased CAVI level when compared with patients with normal CAVI values: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,3 [0,25; 0,3] (p=0,02). A significant correlation was found between the VAT volume and body mass index (r=0,27, p<0,005), waist circumference (r=0,41, p<0,005), CAVI (r=0,49, p<0,05), impaired endothelium-dependent brachial artery vasodilation (r=0,38, p<0,05). When performing multiple linear regression, a significant relationship of CAVI was found with age ( $\beta \pm SE$ , 0,51±0,15; p=0,002) and volume of PVAT ( $\beta \pm SE$ , 0,41±0,13; p=0,005).

**Conclusion.** The results indicate the relationship of PVAT with visceral obesity and vascular wall stiffness parameters.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

Тел.: +7 (903) 628-94-67

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Осадчий К. К. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8202-4492, Родионова Ю. Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3461-6703, Джафарова З. Б. — зав. отделением функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-7467-3318, Лобанова М. В. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0003-2300-1914, Ларионова Ю. С. — студент, ORCID: 0000-0002-6665-6526].

**Keywords:** cardiovascular diseases, perivascular adipose tissue, vascular wall stiffness, early vascular aging syndrome, arterial hypertension, pericardial adipose tissue.

**Relationships and Activities:** none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. \* ORCID: 0000-0002-2699-1610, Osadchiy K. K. ORCID: 0000-0001-8202-4492, Rodionova Yu. N. ORCID: 0000-0003-3461-6703, Jafarova Z. B. ORCID: 0000-0002-7467-3318, Lobanova M. V. ORCID: 0000-0003-2300-1914, Larionova Yu. S. ORCID: 0000-0002-6665-6526.

\*Corresponding author: anna.bragina@mail.ru

**Received:** 10/07-2021

**Revision Received:** 01/09-2021

**Accepted:** 24/09-2021

**For citation:** Podzolkov V. I., Bragina A. E., Osadchiy K. K., Rodionova Yu. N., Jafarova Z. B., Lobanova M. V., Larionova Yu. S. Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2993. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2993

АГ — артериальная гипертензия, ГМК — гладкомышечные клетки, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ПА — плечевая артерия, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — перикардальная жировая ткань, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ХС — холестерин, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ESC/ESH — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов/European Society of Hypertension (Европейское общество по гипертензии), CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index (сердечно-лодыжечный индекс).

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее распространенных и социально значимых проблем современной медицины. Несмотря на несомненные достижения в понимании их патогенеза и эволюции, в последнее время пристальное внимание привлекла концепция синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging — EVA-синдром) [1, 2], согласно которой структурно-функциональные особенности артерий закладываются во внутриутробном периоде, а факторы риска развития ССЗ ускоряют процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы [3]. Одним из основных маркеров раннего сосудистого старения является повышение жесткости сосудов вследствие ремоделирования артерий, обусловленного структурными и функциональными нарушениями матриксных белков: увеличением продукции коллагена и истончением эластина [4]. Данные процессы развиваются вследствие дисфункции гладкомышечных клеток (ГМК), возникающей на фоне активации локальных тканевых ренин-ангиотензиновых систем, что способствует миграции ГМК и увеличению синтеза коллагена в меди [5]. Повышение уровня ангиотензина II сопровождается активацией систем матриксных металлопротеиназ, ответственных в т.ч. за деградацию эластина и других компонентов базальной мембраны [5].

Доказано, что увеличение жесткости сосудистой стенки способствует развитию ССЗ и является предиктором неблагоприятных исходов [6, 7]. Так, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором на протяжении 6 лет под наблюдением находились 6992 пациента в возрасте 45–64 лет с нормальными цифрами артериального давления, выявлено, что снижение эластичности сосудистой стенки на одно стандартное отклонение увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ) на 15% [6]. В метаанализе Vlachopoulos C, et al. (2010) [7], который включил 17 исследований с участием 15877 пациентов, установлено, что ско-

рость распространения пульсовой волны является предиктором ССЗ и их осложнений. Появление и накопление новых данных послужило основанием для включения этих показателей в рекомендации ESC/ESH, 2018 (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов/European Society of Hypertension, Европейское общество по гипертензии) [8], в качестве сердечно-сосудистых факторов риска.

Пристальный интерес к факторам, запускающим и способствующим прогрессированию синдрома раннего сосудистого старения, обусловлен необходимостью разработки эффективных алгоритмов прогнозирования и диагностики ремоделирования сосудов на ранних стадиях, а также подходов к их коррекции. В настоящее время синдром раннего сосудистого старения диагностируется посредством определения скорости распространения пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа (КИМ), а также оценки сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index), являющегося надежным маркером сосудистой ригидности и не зависящего от артериального давления в момент измерения [9, 10].

В современной литературе дискутируется вклад эктопической жировой ткани в развитие ССЗ [11, 12]. Особую роль в сосудистом ремоделировании отводят дисфункциональной периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), имеющей особенности анатомического строения [13]. Магистральные артерии отделены от ПВЖТ анатомическими барьерами из коллагеновых волокон, фибробластов, вегетативных нервных окончаний и vasa vasorum, в то время как в сосудах небольшого диаметра и микроциркуляторного русла выраженные ламинарные структуры отсутствуют [13]. Данные особенности обеспечивают непрерывное паракринное взаимодействие провоспалительных, проатерогенных, профибротических адипокинов и цитокинов ПВЖТ с сосудистыми компонентами [13–16]. Уникальные особенности ПВЖТ обусловили большой интерес к по-

ниманию ее роли в развитии и прогрессировании патологических процессов в сосудистом русле.

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи объема ПВЖТ с поражением сосудистой стенки.

## Материал и методы

В исследование были включены 318 пациентов (191 мужчина и 127 женщин, средний возраст  $63,5 \pm 13,7$  лет), госпитализированных в терапевтические отделения.

Критерии включения: возраст  $>18$  лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 17.07.2019 (протокол № 10-19).

Критерии невключения: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, воспалительные заболевания любой этиологии, сахарный диабет 1 и 2 типов, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

У всех пациентов оценивались данные анамнеза: степень и продолжительность АГ, статус курения, для оценки выраженности висцерального ожирения проводили антропометрические измерения: определение роста, веса, окружности талии (ОТ); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$ .

Наличие избыточной массы тела и ожирения, фенотип (метаболически здоровый/нездоровый) ожирения устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, 2017 [17].

Степень АГ определяли в соответствии с рекомендациями ESC/ESH, 2018 [8].

Биохимическое исследование крови проводилось по стандартным методикам. У пациентов оценивали показатели липидного спектра: уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности и низкой плотности (ЛВП и ЛНП, соответственно), триглицеридов (ТГ).

Наличие дислипидемии определяли согласно рекомендациям ESC/EAS (Европейского общества по изучению атеросклероза) по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [18].

Оценку толщины КИМ, выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях осуществляли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий на аппарате LOGIQ F6 (GE Healthcare, США). Полученные результаты интерпретировали следующим образом: толщина КИМ  $<0,9$  мм — нормальные значения; толщина  $0,9 \leq$  КИМ  $<1,5$  мм — субклинический атеросклероз; толщина КИМ  $\geq 1,5$  мм или локальное утолщение на 0,5 мм по сравнению со значениями КИМ в прилежащих участках сонной артерии — наличие атеросклеротической бляшки [17]. Пациентов с толщиной КИМ  $\geq 1,5$  мм в исследование не включали.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии (ПА) проводили на аппарате LOGIQ F6 (GE Healthcare, США) методом оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Измерение диаметра ПА проводили в покое, вазодилатацию оценивали через 30, 60, 90 и 120 сек после быстрой декомпрессии. При изменении диаметра ПА на  $>10\%$  от исходного значения, вазодилатацию считали нормальной [19]. В день проведения исследования пациенты исключали прием лекарственных препаратов, табакокурение, употребление кофе.

Для оценки жесткости стенки магистральных артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония). Расчет показателя жесткости сосудистой стенки CAVI осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы и фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hill) [9]. Исследование проводили после 10-минутного отдыха. У пациентов определяли показатели R-CAVI (CAVI между клапаном аорты и артериями правой голени) и L-CAVI (CAVI между клапаном аорты и артериями левой голени). У каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI. В качестве нормального рассматривался уровень CAVI  $<8,0$ , промежуточного —  $8,0 < \text{CAVI} < 9,0$ , повышенного —  $>9,0$  [9].

Всем пациентам выполнялась рентгеновская компьютерная томография грудной клетки в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм. Объем ПВЖТ и перикардальной жировой ткани (ПЖТ) определялись полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья с использованием специализированного программного обеспечения Tissue Composition Module QCT Pro (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0 ("StatSoft Inc.", США). При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах ( $Me [Q25\%-Q75\%]$ ). При межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении двух независимых выборок — непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Для оценки статистически значимой связи между показателями и зависимой переменной использовали множественный линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин было с небольшим преобладанием мужчин, однако различия не носили характера статистической достоверности ( $\chi^2=3,38$ ,

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, n (%)	191 (60)/127 (40)
Возраст, годы	63,5±13,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1±6,5
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	93 (29,3)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	143 (45)
Степень ожирения I/II/III, %	51,2/33,4/15,4
ОТ, см	102,6±19,8
Курение, да/в прошлом/никогда, n (%)	112 (35,3)/15 (4,7)/191 (60)
Стаж табакокурения, лет	36,7±10,6
АГ, n (%)	268 (84,3)
Длительность АГ, лет	13,2±5,8
Медикаментозная терапия АГ	
Отсутствие терапии, n (%)	57 (21,3)
Монотерапия, n (%)	26 (9,7)
Комбинированная терапия, n (%)	185 (69,0)
Дислипидемия, n (%)	272 (85,5)
Общий ХС, ммоль/л	5,44 [4,66; 6,53]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,65 [2,85; 4,58]
ТГ, ммоль/л	1,63 [1,1; 2,1]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,86; 1,34]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

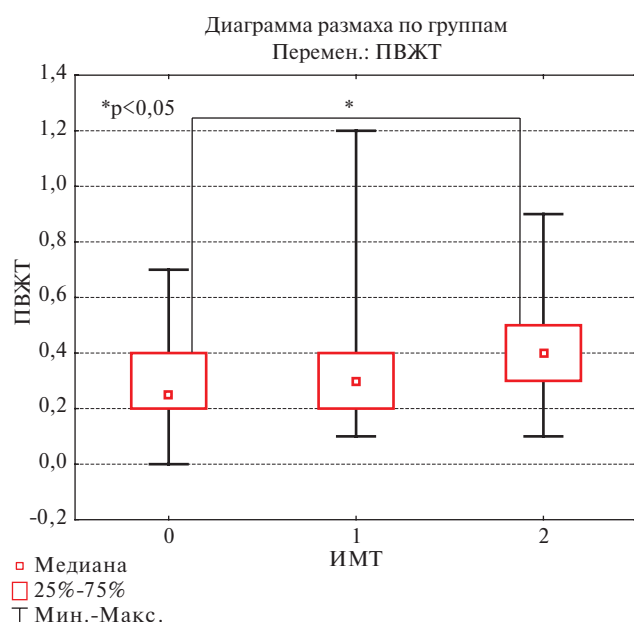


Рис. 1 Средние значения объема ПВЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением.

Примечание: 0 — нормальная масса тела, 1 — избыточный вес, 2 — ожирение.

$p=0,066$ ). Частота табакокурения, ожирения, дислипидемии в обследованной выборке совпадала с показателями в популяции [20]. У всех пациентов с ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> имелся абдоминальный тип ожи-

рения. В исследуемой группе выявлялась высокая распространенность АГ — 84,3%.

Объем ПВЖТ в среднем в группе составил 0,3 [0,2; 0,4] см<sup>3</sup>, ПЖТ — 3 [2,1; 3,9] см<sup>3</sup>.

При изучении объема ПВЖТ в зависимости от ИМТ установлено, что у лиц с более высоким ИМТ регистрируется более высокий объем ПВЖТ: у лиц с нормальной массой тела (ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>) объем ПВЖТ составил 0,25 [0,2; 0,4] см<sup>3</sup>, при избыточной массе тела ( $25 \leq$  ИМТ  $<30$  кг/м<sup>2</sup>) — 0,3 [0,2; 0,4] см<sup>3</sup>, при ожирении (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) — 0,4 [0,3; 0,5] см<sup>3</sup>. Статистически значимые различия имелись между группами с нормальной массой тела и ожирением ( $p=0,0007$ ) (рисунок 1).

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между объемом ПВЖТ и антропометрическими показателями: ИМТ ( $r=0,27$ ,  $p<0,005$ ) и ОТ ( $r=0,41$ ,  $p<0,005$ ).

Показатель CAVI в среднем составил 8,1 [7,25; 9,05]. При этом его повышенный уровень ( $>8,0$ ) был выявлен у 166 (52,2%) пациентов, что свидетельствует об увеличении у них жесткости сосудистой стенки. Объем ПВЖТ был статистически значимо выше у лиц с повышенным уровнем CAVI при сравнении с пациентами с нормальными значениями CAVI: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,3 [0,25; 0,3] ( $p=0,02$ ) (рисунок 2). Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь между объемом ПВЖТ и показателем CAVI ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ).



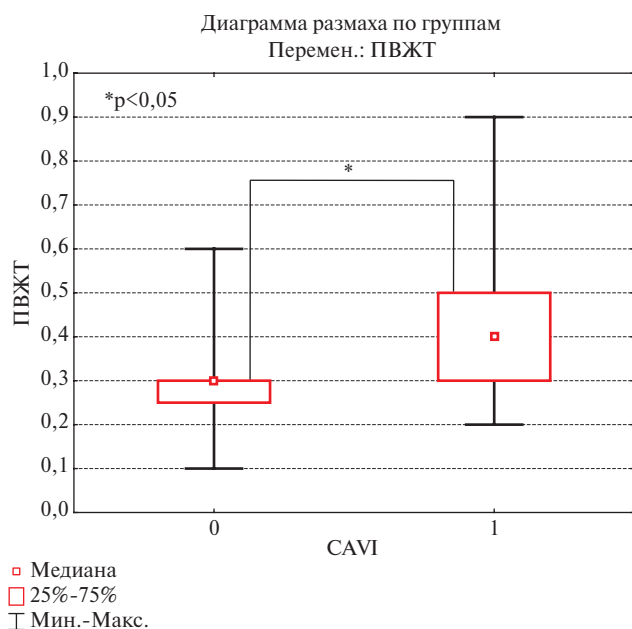


Рис. 2 Средние значения объема ПВЖТ в зависимости от уровня CAVI.

Примечание: 0 — пациенты с нормальным уровнем CAVI, 1 — пациенты с повышенным уровнем CAVI.

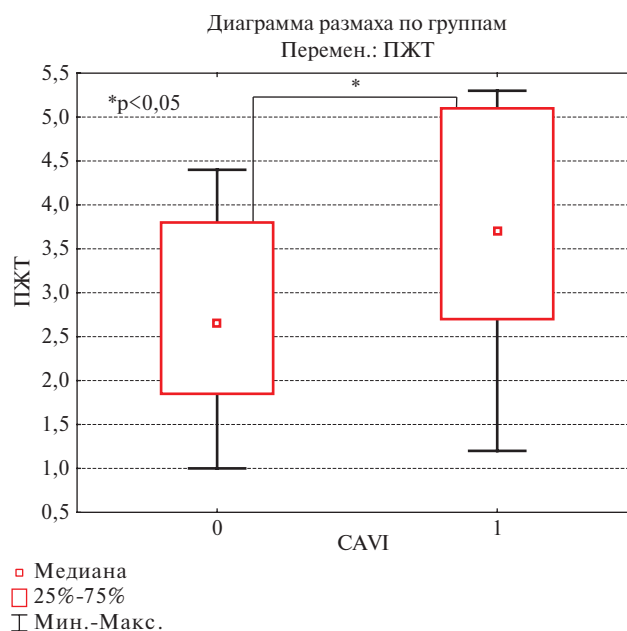


Рис. 3 Средние значения объема ПЖТ в зависимости от уровня CAVI.

Примечание: 0 — пациенты с нормальным уровнем CAVI, 1 — пациенты с повышенным уровнем CAVI.

При изучении объема ПЖТ в зависимости от показателя жесткости сосудистой стенки, установлено, что у пациентов с синдромом раннего сосудистого старения также отмечается более высокий объем ПЖТ: 3,7 [2,7; 5,1] по сравнению с лицами с нормальными значениями CAVI 2,65 [1,85; 3,8] ( $p=0,02$ ) (рисунок 3). Также выявлена положительная корреляционная связь между объемом ПЖТ и показателем CAVI ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ).

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

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

Для оценки статистической значимости зависимости CAVI от ряда факторов: возраст, ИМТ, фенотип ожирения, наличие АГ, объем ПВЖТ использовался множественный линейный регрессионный анализ. Результаты анализа свидетельствуют о значимости модели ( $R=0,71$ ,  $R_2=0,51$ ,  $p<0,001$ ). Из всех включенных факторов статистически значимая взаимосвязь показателя CAVI была с возрас-

том ( $\beta \pm SE$  0,51  $\pm$  0,15,  $p=0,002$ ) и с объемом ПВЖТ ( $\beta \pm SE$  0,41  $\pm$  0,13,  $p=0,005$ ).

## Обсуждение

В настоящее время ПВЖТ, которая является паракринным модулятором сосудистой функции, рассматривается как компонент висцерального ожирения, что подтверждается результатами настоящего исследования. Установлено, что у пациентов с ожирением объем ПВЖТ достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между объемом ПВЖТ и антропометрическими критериями ожирения (ИМТ и ОТ). В исследовании Framingham Heart Study с участием 1067 пациентов была также продемонстрирована взаимосвязь ПВЖТ с ИМТ, ОТ, а также со степенью кальцификации аорты и коронарных артерий [21].

При ожирении в ПВЖТ увеличивается синтез провоспалительных адипокинов и цитокинов, ответственных за ремоделирование сосудистой стенки, таких как лептин, интерлейкины-6 и 8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ингибитор плазминогена-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [12, 14, 15]. Доказано, что системная гиперлептинемия способствует разрастанию неointимы [22], инициирует воспалительные процессы и окислительный стресс в сосудистой стенке, потенцирует развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости [10].

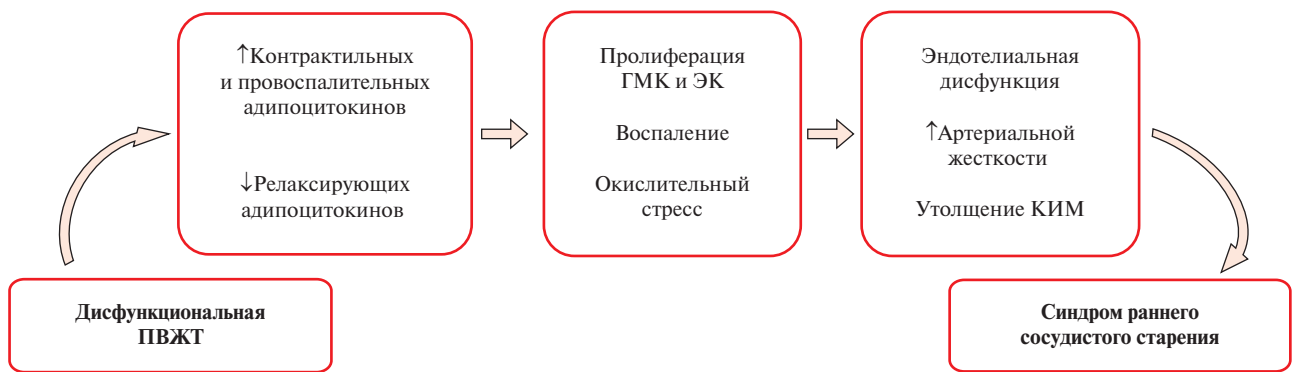


Рис. 4 Роль дисфункциональной ПВЖТ в развитии синдрома раннего сосудистого старения.

Примечание: ГМК — гладкомышечные клетки, КИМ — комплекс интима-медиа, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ЭК — эндотелиальные клетки.

В настоящем исследовании проведено изучение взаимосвязи между объемами ПВЖТ и ПЖТ и скрининговыми маркерами синдрома раннего сосудистого старения: повышенным уровнем CAVI и нарушением ЭЗВД. При этом выявлены достоверно более высокие средние значения ПВЖТ и ПЖТ у пациентов с повышением CAVI при сравнении с лицами, имеющими нормальные значения. Кроме того, установлены положительные корреляционные взаимосвязи между объемами ПВЖТ и ПЖТ, с одной стороны, и показателями CAVI, с другой. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых была выявлена взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и биологически активными веществами, вырабатываемыми ПВЖТ [23, 24]. В работе Schnabel R, et al. (2008) [23] с участием 2409 пациентов выявлено, что повышение уровня интерлейкина-6, продуцируемого ПВЖТ, сопряжено с повышением артериальной жесткости. В исследовании Lieb W, et al. (2009) [24] у 2000 пациентов продемонстрирована роль повышения синтеза ингибитора плазминогена-1 в развитии ригидности сосудистой стенки. Кроме того, в работе Korkmaz L, et al. (2014) [25] с участием 155 пациентов с бессимптомной АГ, установлена взаимосвязь между толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и CAVI.

Оценка объемов ПВЖТ и ПЖТ в зависимости от толщины КИМ у обследованных пациентов показала отсутствие статистически значимых различий. Также не были установлены взаимосвязи между толщиной КИМ и показателями жесткости сосудистой стенки.

Результаты ряда исследований [26, 27] свидетельствуют о наличии взаимосвязи между толщиной КИМ и ЭЖТ. Так, в работе Kocaman SA, et al. (2017) [26] с участием 252 пациентов с АГ, сахарным диабетом и дислипидемией, установлена положительная корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и КИМ. При этом, при проведении регресси-

онного анализа, авторами выявлено, что толщина ЭЖТ является независимым предиктором увеличения толщины КИМ. В другом исследовании [27] с участием здоровых женщин в возрасте 40–59 лет с эндотелиальной дисфункцией выявлено статистически значимое повышение показателей артериальной жесткости, толщины КИМ и ЭЖТ у пациенток в постменопаузальном периоде при сравнении с женщинами в пре- и перименопаузе. Авторами установлено, что независимо от возраста, толщина ЭЖТ является предиктором повышения артериальной жесткости [27].

В настоящем исследовании связь между толщиной КИМ и объемами эктопического жира, а также жесткостью сосудистой стенки не прослеживалась, что может быть обусловлено отбором в исследование пациентов без клинически значимых ССЗ. При изучении взаимосвязи между объемом ПВЖТ и нарушением ЭЗВД ПА выявлена достоверная положительная корреляционная связь между этими показателями. Это может быть объяснено имеющимися данными о снижении синтеза адипонектина, оксида азота и повышении эндотелина-1 в дисфункциональной ПВЖТ, что приводит к эндотелиальной дисфункции [14, 28] и, как следствие, нарушению ЭЗВД артерий [29].

В представленном исследовании, по данным проведенного регрессионного анализа, выявлены взаимосвязи показателя жесткости сосудистой стенки с возрастным фактором и объемом ПВЖТ. Эти данные перекликаются с исследованием Pavlovska I, et al. (2020) [30], в котором у 1934 пациентов без ССЗ в возрасте 25–65 лет, при проведении бинарного регрессионного анализа, продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ТГ и показателем CAVI. Кроме того, в этой работе показано, что более высокие показатели CAVI отмечались у лиц мужского пола, пожилых пациентов, лиц с АГ, абдоминальным ожирением, а также с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛНП. При этом связь

между показателем жесткости сосудистой стенки и статусом курения, а также с ХС ЛВП отсутствовала [30].

Таким образом, роль ПВЖТ в развитии EVA-синдрома можно представить как комплекс последовательных, неуклонно прогрессирующих патологических процессов, приводящих к сердечно-сосудистому ремоделированию (рисунок 4).

## Литература/References

1. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review). *J Hypertens*. 2008;26:1049-57. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
2. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. doi:10.3389/fcvm.2020.544302.
3. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Amsterdam: ElsevierInc. 2015. 363p. ISBN: 9780128013878.
4. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
5. Jiang L, Wang M, Zhang J, et al. Increased aortic calpain-1 activity mediates age associated angiotensin II signaling of vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2231. doi:10.1371/journal.pone.0002231.
6. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension: The ARIC Study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6. doi:10.1161/01.hyp.34.2.201.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2010;55:1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
9. Endes S, Caviezel S, Schaffner E, et al. Associations of novel and traditional vascular biomarkers of arterial stiffness: results of the SAPALDIA 3 cohort study. *PLOSone*. 2016;11 (9):e0163844. doi:10.1371/journal.pone.0163844.
10. Milyagin VA, Milyagina IV, Purygina MA. Volumetric sphygmography method with VaSera VS-1500N: guidelines. Smolensk: SGMA; 2014. (In Russ.) Милиагин В.А., Милиагина И.В., Пурьгина М.А. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N: методические рекомендации. Смоленск: СГМА; 2014.
11. Orr J, Gentile C, Davy B, et al. Large artery stiffening with weight gain in humans. Role of visceral fat accumulation. *Hypertension*. 2008;51:1519-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112946.
12. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JWR, et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and health longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2632-39. doi:10.1210/jc.2003-031619.
13. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425-42. doi:10.1111/bph.13650.
14. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, García-Prieto CF, et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95312. doi:10.1371/journal.pone.0095312.
15. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci*. 2001;47:141-50.
16. Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B, et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia*. 2012;55(5):1514-25. doi:10.1007/s00125-012-2481-9.
17. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. Russian Cardiology Society. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Antihypertensive League. Association of Clinical Pharmacologists. 2017:3-164. (In Russ.) Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. 2017:3-164. Доступно на [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf). (10 June 2021).
18. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-15.
20. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
21. Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):656-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.
22. Schroeter MR, Eschholz N, Herzberg S, et al. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о связи ПВЖТ с висцеральной формой ожирения и показателями жесткости сосудистой стенки.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- tissue on neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:980-7. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301393.
23. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension.* 2008;51(6):1651-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105668.
24. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119(1):37-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816108.
25. Korkmaz L, Cirakoglu OF, Ağaç MT, et al. Relation of epicardial adipose tissue with arterial compliance and stiffness in patients with hypertension. *Angiology.* 2014;65(8):691-5. doi:10.1177/0003319713502120.
26. Kocaman SA, Baysan O, Çetin M, et al. An increase in epicardial adipose tissue is strongly associated with carotid-intima media thickness and atherosclerotic plaque, but LDL only with the plaque. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(1):56-63. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6885.
27. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):21-7. doi:10.1016/j.arteri.2017.07.006.
28. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(8):2476-81. doi:10.1073/pnas.0308671100.
29. Tolstov SN, Salov IA, Rebrov AP. Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):191-6. (In Russ.) Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):191-6. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196.
30. Pavlovská I, Kunzová S, Jakubík J, et al. Associations between high triglycerides and arterial stiffness in a population-based sample: Kardiovize Brno 2030 study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):170. doi:10.1186/s12944-020-01345-0.