

ОЦЕНКА ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Корнева Виктория Алексеевна, Кузнецова Татьяна Юрьевна

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский Государственный Университет», Петрозаводск, Россия

Корнева В.А.

185910 Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

E-mail: vikkorneva@mail.ru

Аннотация. Эпикардиальный жир (ЭЖ), или эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), представляет собой депозит висцерального жира вокруг сердца. Была получена ассоциация ЭЖТ с частотой смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий.

Цель – оценить толщину эпикардиального жира (ТЭЖ) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) по сравнению с пациентами с нормальными показателями липидного спектра.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ ТЭЖ у 47 нормотензивных пациентов с СГХС, без ИБС (не получавших ранее гиполипидемической терапии), и у 41 нормотензивного пациента с нормальными показателями липидного спектра. Критериями исключения были: наличие у пациента в анамнезе гиполипидемической терапии, ИБС. ТЭЖ определялась во время эхокардиоскопии.

Результаты. Вне зависимости от уровня индекса массы тела у пациентов с СГХС ТЭЖ была выше (4.4 ± 0.24 мм), чем у пациентов с нормальным липидным спектром (3.7 ± 0.23 мм) ($p=0.03$). У лиц с избыточной массой тела показатель ТЭЖ при СГХС выше и составляет 4.6 ± 0.22 мм по сравнению с 3.69 ± 0.27 мм у лиц из группы контроля ($p=0.009$). Достоверных гендерных различий по уровню ТЭЖ ни в группе СГХС, ни в группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра выявлено не было. Максимальные различия между пациентами с СГХС и лицами с нормальным уровнем липидного спектра касались женщин, составив, соответственно, 4.31 ± 0.22 мм и 3.52 ± 0.19 мм ($p=0.004$).

Выводы: У пациентов с СГХС выявлен достоверно более высокий уровень ТЭЖ вне зависимости от наличия избыточной массы тела.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, эпикардиальный жир.

EPICARDIAL FAT THICKNESS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Victoria A. Korneva, Tatiana Yu. Kuznetsova

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

V.A. Korneva

33 Lenin str., Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: vikorneva@mail.ru

Abstract. Epicardial fat (EF), or epicardial adipose tissue, is a visceral fat deposit around the heart. The association between epicardial fat thickness (EFT) and the frequency of fatal and non-fatal cardiovascular events was revealed in previous studies.

Aim. To evaluate the EFT in patients with familial hypercholesterolemia (FH) compared with patients with normal lipid profile.

Materials and methods. Forty seven normotensive FH patients without ischemic heart disease (and who didn't receive lipid-lowering therapy) and forty one normotensive patients with normal lipid profile were examined. EFT was assessed by echocardiography.

Results. Regardless of body mass index, in FH patients, EFT was higher (4.4 ± 0.24 mm) than in patients with normal lipid spectrum (3.7 ± 0.23 mm), $p=0.03$. Among individuals with excessive body mass index, EFT was higher in FH patients than that of the controls (4.6 ± 0.22 mm and 3.69 ± 0.27 mm, respectively, $p=0.009$). The maximum difference in EFT between FH patients and persons with normal lipid profile (4.31 ± 0.22 mm and 3.52 ± 0.19 mm, respectively ($p=0.004$)) was observed for women.

Conclusions. A significantly higher EFT level was revealed in FH patients, regardless of the presence of overweight.

Keywords: familial hypercholesterolemia, epicardial fat.

Введение

Существующие модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска не являются всеобъемлющими, в том числе, для такой особой категории пациентов, как больные семейной гиперхолестеринемией (СГХС) (Лукьянов, 2008). В связи с этим использование новых маркеров сердечно-сосудистого риска, например, таких как липопротеиды, показатели сосудистой жесткости, эпикардального жира, позволит более точно прогнозировать сердечно-сосудистый риск у пациентов с СГХС (Карпов, 2015).

Эпикардальный жир (ЭЖ), или эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), представляет собой депозит висцерального жира вокруг сердца, он располагается между миокардом и висцеральным перикардом, кровоснабжается ветвями коронарных артерий (Iacobellis, 2009). На величину ЭЖТ, вне зависимости от других предикторов, влияют возраст (Silaghi, 2008) и этническая принадлежность (Willens, 2008).

ЭЖ служит источником ряда биологически активных веществ (Iacobellis, 2005). Эти вещества оказывают непосредственное влияние на сосудистую и иммунную системы, а также на воспалительные процессы. При избытке ЭЖ он откладывается по ходу коронарных артерий. Коронарные артерии сдавливаются жировой тканью. Все адипокины и провоспалительные цитокины напрямую могут секретироваться в коронарные артерии, провоцируя тем самым стремительное развитие атеросклероза (Nelson, 2011).

ЭЖ визуализируется как эхонегативное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда. Толщина ЭЖ (ТЭЖ) варьирует от 1 до 23 мм и имеет прямую корреляцию с ишемической болезнью сердца (ИБС) и субклиническим атеросклерозом (Malavazos, 2010). Однако до сих пор не ясно, является ли показатель ТЭЖ самостоятельным фактором высокого сердечно-сосудистого риска, поскольку практически все исследования по оценке взаимосвязи ТЭЖ с атеросклеротическими изменениями при сердечно-сосудистых заболеваниях являлись поперечными.

Цель работы – оценить толщину эпикардального жира (ТЭЖ) у пациентов с СГХС по сравнению с пациентами с нормальными показателями липидного спектра с наличием и отсутствием «классических» факторов сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

В исследование для оценки ТЭЖ были вовлечены 88 человек, средний возраст 37.8 ± 1.3 лет. Первую группу составили 47 нормотензивных пациентов с СГХС (из них мужчин – 24), не имеющих ИБС и не получавших ранее гиполипидемической терапии (средний возраст 41.95 ± 1.43 лет); вторую группу (контроль) составил 41 нормотензивный пациент (из них мужчин – 13) с нормальными показателями липидного спектра (средний возраст 31.58 ± 1.02 лет). Критериями исключения были: наличие у пациента в анамнезе гиполипидемической терапии, ИБС. ТЭЖ измеряли во время эхокардиоскопии. Индекс массы тела (ИМТ) считался нормальным в пределах от 20 до 24.9 кг/м^2 . СГХС диагностировали согласно критериям Dutch Lipid Clinic (Карпов, 2015).

Результаты

Клинические характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Как видно из представленных данных, у пациентов с СГХС наблюдалось значимое повышение уровня общего холестерина (ОХС) (средний уровень 8.72 ± 0.17 ммоль/л против 4.57 ± 0.09 ммоль/л в группе контроля) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (6.04 ± 0.15 ммоль/л, по сравнению с 2.64 ± 0.10 ммоль/л в группе контроля).

Уровни триглицеридов (ТГ) достоверно в двух группах не различались (1.78 ± 0.13 ммоль/л у пациентов с СГХС и 1.15 ± 0.10 ммоль/л у пациентов без дислипидемии). Средний показатель ТЭЖ у пациентов с СГХС был 4.48 ± 0.16 мм, что достоверно выше, чем в группе

контроля (3.60 ± 0.15 мм). Следует отметить, что у пациентов в группе СГХС был выше средний показатель ИМТ (26.4 ± 0.51 кг/м²), по сравнению с группой контроля (23.95 ± 0.48 кг/м²), $p < 0.05$.

Пациенты были разделены на подгруппы с нормальной массой тела (ИМТ=20-24.9 кг/м²) и избыточной (ИМТ \geq 25 кг/м²). Вне зависимости от уровня ИМТ, количество эпикардального жира было выше у пациентов с СГХС. Так, у лиц с нормальной массой тела при СГХС ТЭЖ составила 4.40 ± 0.24 мм и 3.70 ± 0.23 мм – у лиц из группы контроля ($p=0.03$). У лиц с избыточной массой тела ТЭЖ при СГХС выше и составляет 4.60 ± 0.22 мм по сравнению с ТЭЖ у лиц из группы контроля (3.69 ± 0.27 мм, $p=0.009$).

Таблица 1. Основные параметры пациентов, обследуемых для оценки ТЭЖ

	СГХС (n=47)	Контроль (n=41)	p
ТЭЖ	$4.48 \pm 0.16^*$	$3.60 \pm 0.15^*$	$p=0.0002$
ОХС	$8.72 \pm 0.17^*$	$4.57 \pm 0.09^*$	$p < 0.05$
ЛПНП	$6.04 \pm 0.15^*$	$2.64 \pm 0.10^*$	$p < 0.05$
ТГ	1.78 ± 0.13	1.15 ± 0.10	$p > 0.05$
ИМТ	$26.41 \pm 0.51^*$	$23.95 \pm 0.48^*$	$p < 0.05$
ТЭЖ (ИМТ=20-24.9 кг/м ²)	$4.40 \pm 0.24^*$	$3.70 \pm 0.23^*$	$p=0.03$
ТЭЖ (ИМТ \geq 25 кг/м ²)	$4.60 \pm 0.22^*$	$3.69 \pm 0.27^*$	$p=0.009$

* - различия достоверны

Нами также было проанализировано возможное наличие корреляции ТЭЖ с полом у пациентов с СГХС. Различие средних значений ТЭЖ между мужчинами и женщинами в группе СГХС статистически недостоверно ($p > 0.05$). Так, у мужчин ($n=24$) с СГХС ТЭЖ составила 4.64 ± 0.24 мм, и у женщин ($n=23$) данный показатель был равен 4.31 ± 0.22 мм.

Достоверных гендерных различий по показателю ТЭЖ среди лиц из группы контроля также выявить не удалось. Так, у мужчин ($n=13$) средняя ТЭЖ соответствовала 3.76 ± 0.29 мм, по сравнению с 3.52 ± 0.19 мм у женщины ($n=28$) ($p > 0.05$).

Мы также сравнили показатели ТЭЖ у мужчин двух подгрупп. Был выявлен более высокий показатель ТЭЖ у мужчин с СГХС (4.64 ± 0.24 мм), по сравнению с мужчинами, имеющими нормальные показатели липидного спектра (3.76 ± 0.29 мм) ($p=0.025$).

В подгруппе женщин различие средних значений у пациенток с СГХС (4.31 ± 0.22 мм) и пациенток с нормальным показателем (3.52 ± 0.19 мм) также было статистически достоверно ($p=0.004$). И в целом, следует отметить, что у женщин различие ТЭЖ в двух подгруппах более ярко выражено, чем у мужчин.

Статистически значимых различий между средними показателями ТЭЖ среди возрастных подгрупп (Таблица 2) у пациентов с СГХС и у пациентов с нормальными показателями липидного спектра не выявлено ($p > 0.05$). Однако отмечалась динамика увеличения ТЭЖ с увеличением возраста обследуемых. Так, у пациентов с СГХС моложе 40 лет средний уровень составил 4.38 ± 0.27 мм, у лиц от 40 до 60 лет – 4.53 ± 0.25 мм, у лиц старше 60 лет – 4.58 ± 0.24 мм.

Статистически значимых различий между средней ТЭЖ среди возрастных подгрупп у пациентов с нормальным липидным спектром не обнаружено ($p > 0.05$). Однако, как и у пациентов с СГХС, отмечалась тенденция к увеличению ТЭЖ с возрастом. Так, у лиц моложе 40 лет средний уровень ТЭЖ составил 3.54 ± 0.17 мм, по сравнению с пациентами среднего возраста (3.85 ± 0.43 мм).

Таблица 2. Показатели ТЭЖ у пациентов с СГХС и в группе контроля в зависимости от возраста

Возраст	Количество пациентов с СГХС	ТЭЖ у пациентов с СГХС (мм)	Пациенты с нормальными показателями липидного спектра	ТЭЖ у пациентов с нормальными показателями липидного обмена
<40 лет	17	4.38 ± 0.27*	33	3.54 ± 0.17*
40-60 лет	24	4.53 ± 0.25	8	3.85 ± 0.43
≥60 лет	5	4.58 ± 0.24	0	-

*p=0.008

При сравнении пациентов с СГХС и лиц, имеющих нормальные показатели липидного спектра, в возрастной подгруппе младше 40 лет среднее значение ТЭЖ у пациентов с СГХС было статистически достоверно выше (4.38±0.27 мм), чем у пациентов этого же возраста с нормальными показателями липидного спектра (3.54±0.17 мм, p=0.008). В остальных возрастных подгруппах значимого межгруппового различия средних значений не выявлено.

Обсуждение

В опубликованных источниках литературы, посвященных изучению проблемы эпикардиальной жировой ткани, а также обследованию больных с СГХС, нами не было найдено данных о проведении оценки ТЭЖ у пациентов с СГХС, несмотря на то, что роль этого показателя в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время активно изучается. ЭЖ имеет ряд как положительных, так и отрицательных свойств. В физиологических условиях они уравновешены, и до сих пор неизвестна однозначная причина нарушения этого равновесия (Montani, 2004). В норме эпикардиальная жировая ткань действует как буферная система, которая абсорбирует токсические жирные кислоты. Повышенное содержание жирных кислот нарушает генерацию и распространение контрактильных циклов в сердце, что может приводить к аритмиям.

Увеличение ЭЖ было связано с риском развития рестеноза коронарных артерий после стентирования у пациентов со стабильной ИБС (Чумакова, 2011). Была выявлена корреляция ЭЖТ с частотой смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий (Mahabadi, 2013), что позволило говорить об ассоциации ЭЖТ с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Возможно, это связано с тем, что соединительнотканые перегородки не отделяют жировую ткань от миокарда. ЭЖТ кровоснабжается ветвями коронарных артерий и имеет общую систему микроциркуляции с миокардом, поэтому локально может оказывать влияние, как на коронарные артерии, так и на миокард (Iacobellis, 2005).

Эпикардиальная жировая ткань выделяет воспалительные адипокины (интерлейкин 1β, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α, свободные жирные кислоты, ангиотензин II), которые из сосудов попадают в стенку артерии, вызывая в ней необратимые изменения, приводят к нарастанию сосудистого воспаления, нестабильности атеросклеротических бляшек из-за апоптоза и неоваскуляризации. Перечисленные медиаторы индуцируют приток про-воспалительных клеточных популяций в стенки артерий, коронарный вазоспазм или повреждения интимы (Драпкина, 2013).

Нами было показано, что ТЭЖ у пациентов с СГХС была достоверно выше, чем у пациентов с нормальными показателями липидного спектра, составив, соответственно 4.48 ±

0.16 мм и 3.60 ± 0.15 мм ($p=0.0002$). Данные результаты были получены при обследовании пациентов с доклинической стадией развития коронарного атеросклероза. Учитывая, что ЭЖ играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (Драпкина, 2013) и служит источником ряда биологически активных соединений (Iacobellis, 2005), которые напрямую могут секретироваться в коронарные артерии, провоцируя тем самым стремительное развитие атеросклероза (Nelson, 2013), эпикардальный жир можно рассматривать как ранний маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС.

Одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциирующихся с толщиной эпикардального жира, является абдоминальное ожирение. Однако нами было показано, что вне зависимости от уровня ИМТ у пациентов с СГХС ТЭЖ была выше, чем у пациентов с нормальным липидным спектром. Так, у лиц с нормальной массой тела и СГХС ТЭЖ составила 4.40 ± 0.24 мм, в сравнении с 3.70 ± 0.23 мм у лиц из группы контроля ($p=0.03$). У лиц с избыточной массой тела показатель ТЭЖ при СГХС выше и составляет 4.60 ± 0.22 мм, по сравнению с 3.69 ± 0.27 мм у лиц из группы контроля ($p=0.009$).

В ряде исследований было показано, что на величину ТЭЖ вне зависимости от других предикторов влияют возраст (Silaghi, 2008) и этническая принадлежность (Willens, 2008). Однако нам не удалось выявить достоверных различий показателя ТЭЖ у пациентов старшей возрастной группы (ни у пациентов с СГХС, ни у пациентов с нормальными показателями липидного спектра), что, вероятно, связано с малочисленностью выборки.

Достоверных гендерных различий по показателю ТЭЖ ни в группе СГХС, ни в группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра выявлено не было. В то же время было установлено, что максимальные различия по ТЭЖ между больными с СГХС и лицами с нормальным уровнем липидного спектра касались женщин: ТЭЖ= 4.31 ± 0.22 мм для пациенток с СГХС и ТЭЖ= 3.52 ± 0.19 мм для пациенток с нормальными липидными показателями ($p=0.004$).

Заключение

ТЭЖ у пациентов с СГХС была достоверно выше, чем у пациентов с нормальными показателями липидного спектра, составив, соответственно, 4.48 ± 0.16 мм и 3.60 ± 0.15 мм ($p=0.002$). Вне зависимости от уровня ИМТ у пациентов с СГХС ТЭЖ была выше, чем у пациентов с нормальным липидным спектром.

Достоверных гендерных различий по уровню ТЭЖ ни в группе СГХС, ни в группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра выявлено не было. В то же время, именно для женщин были установлены максимальные различия между пациентами с семейной гиперхолестеринемией и лицами с нормальным уровнем липидного спектра.

В обеих группах пациентов наблюдалась тенденция к увеличению показателей ТЭЖ с возрастом, однако различия не были достоверными.

В заключение, следует отметить, что ТЭЖ может рассматриваться как маркер дополнительного коронарного риска у пациентов с СГХС. Для уточнения степени его ассоциации с прогнозом нужны дополнительные исследования у данной популяции пациентов.

Библиография

1. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003, 11(2):304-310.
2. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005, 2(10):536-543.

3. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005, 29(6):251-255.
4. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009, 22(12):1311-1319.
5. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, Morricone L, Corsi MM, Sardanelli F, Iacobellis G. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010, 105(12):1831-1835.
6. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61(13):1388-1395.
7. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28(Suppl 4):S58-65.
8. Moore KL, Persaud TN. The developing human. Clinically oriented embryology. 7th ed Philadelphia, PA: Saunders; 2003.
9. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, Cha S, Stepanek J, Hurst RT. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr* 2011, 24(3):339-345.
10. Roberson LL, Anehi EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, Tran T, Blaha MJ, Santos RD, Sposito A, Al-Mallah MH, Blankstein R, Budoff MJ, Nasir K. Beyond BMI: the “Metabolically healthy obese” phenotype and its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health* 2014, 14(1):14.
11. Silaghi A, Piercecchi-Marti MD, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, Dadoun F, Dutour A. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity (Silver Spring)* 2008, 16(11):2424-2430.
12. Willens HJ, Gómez-Marín O, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study. *Ethn Dis* 2008, 18(3):311-316.
13. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 3. – С. 287-291.
14. Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Бойцов С. А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – №2. – С.5-16.
15. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Артериальная ригидность у больных артериальной гипертонией. Современное состояние вопроса и перспективы продвижения от научных исследований к практике // Сердце. – 2008. – Т.7 (44). – №6. – С. 335-340.
16. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение // Сердце. – 2011. – №10(59). – С.143-147.