

Толщина эпикардиальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска

А.В.Давыдова^{✉1}, В.С.Никифоров², Ю.Ш.Халимов³

¹ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С.Лукашевича». 630003, Россия, Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
✉anna.pustovaya@gmail.com

Эпикардиальный жир – один из наиболее обсуждаемых и до конца не изученных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматривается вопрос строения эпикардиальной жировой ткани, ее функции и патофизиологических процессов, которые приводят, как предполагается, к повышению кардиоваскулярного риска. В настоящее время не существует общепринятых стандартизованных методик по измерению толщины эпикардиального жира. В качестве наиболее доступного метода рассмотрен и описан метод трансторакальной эхокардиографии.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, эхокардиография.

Для цитирования: Давыдова А.В., Никифоров В.С., Халимов Ю.Ш. Толщина эпикардиальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 91–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.91-94

Review

Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk

A.V.Davydova^{✉1}, V.S.Nikiforov², Yu.S.Khalimov³

¹A.S.Lukashevskiy Kamchatka Regional Hospital. 630003, Russian Federation, Petropavlovsk-Kamchatsky, Leningradskaya ul., 112;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

✉anna.pustovaya@gmail.com

Abstract

Epicardial fat is one of the most discussed and unexplored risk factor for cardiovascular disease. Structure of epicardial adipose tissue, its functions and pathophysiological processes are observed. It is considered epicardial fat to increase cardiovascular risk. Currently, there is no standardized methodology for measuring the thickness of the epicardial fat. As the most accessible method, the method of transthoracic echocardiography is considered and described.

Key words: epicardial fat, cardiovascular disease, cardiovascular risk, echocardiography.

For citation: Davydova A.V., Nikiforov V.S., Khalimov Yu.S. Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 91–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.91-94

Введение

Ожирение является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от таких модифицируемых факторов риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия и курение, ожирение труднее поддается коррекции, и его распространенность продолжает расти, приобретая характер эпидемии [1]. Однако известно, что не всегда повышенная масса тела ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и ухудшением прогноза [1, 2]. Традиционные показатели для определения наличия и степени ожирения, такие как окружность талии, индекс массы тела, имеют низкую пороговую специфичность и могут способствовать гипердиагностике. Этим объясняется возрастающий интерес к прямой оценке висцерального жира [3].

Физиология эпикардиальной жировой ткани

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой белый висцеральный жир, располагающийся между миокардом и висцеральным перикардом, который сосредоточен преимущественно в атриовентрикулярной и межжелудочковой борозде, вдоль коронарных артерий, вокруг предсердия, за правым желудочком и за верхушкой левого желудочка [4]. В отличие от эпикардиального жира (ЭЖ) перикардиальный жир расположен за пределами висцерального перикарда и на внешней поверхности париетального перикарда. Несмотря на близость этих двух жировых тканей, они

существенным образом отличаются по своей функции и строению. ЭЖ покрывает поверхности обоих желудочков сердца и составляет около 20% от их общей массы, в среднем 50 г [5]. Кровоснабжение ЭЖТ осуществляется из ветвей коронарных артерий, в то время как питание перикардиальной жировой ткани осуществляется посредством некоронарных артерий [6]. Немаловажным моментом является отсутствие фасции, отделяющей миокард от ЭЖТ, вследствие чего ЭЖ и миокард имеют общую микроциркуляцию и тесно взаимодействуют между собой [7]. Небольшое количество ЭЖ может также расти внутри миокарда [6].

Функция ЭЖ

На сегодняшний день активно изучается ЭЖТ человека с точки зрения ее функциональной значимости. Предполагается, что она обладает такими функциями, как механическая, метаболическая, термогенная, эндокринная/паракринная [6, 8].

В нормальных физиологических условиях ЭЖТ производит противовоспалительные или антиатеросклеротические цитокины, такие как адипонектин и адреномедуллин. Адипонектин является противовоспалительным цитокином, который увеличивает чувствительность к инсулину, участвует в снижении циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) и содержания внутриклеточных триглицеридов в печени и мышцах [5, 9]. Уровень адипонектина ниже у людей с ожирением и у пациентов с повышенным риском

сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Он был описан как цитокин, наделенный антидиабетическими, антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [10]. В отличие от адипонектина, адреномедулин вырабатывается в разных органах, включая почки, легкие и сердце [6]. Он выполняет значительную кардиопротективную функцию, включающую вазодилатацию, натрийурез, стимуляцию выработки оксида азота [11]. В норме существует баланс между выработкой про- и противовоспалительных активных агентов, который при ожирении нарушается. Известно, что периваскулярная концентрация цитокинов выше, чем в подкожной жировой ткани, и может локально ускорять атеросклеротический процесс путем усиления эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, локальной клеточной пролиферации гладких мышц, апоптоза и неоваскуляризации [12–14]. Показана связь между количеством ЭЖ и признаками нестабильности коронарных атеросклеротических бляшек [15].

Результаты значительного числа исследований показали, что ЭЖ может функционировать аналогично бурой жировой ткани, вырабатывая тепло для защиты миокарда и коронарных артерий при гипотермии [16]. Бурая жировая ткань содержит митохондрии с большим количеством разобщающего белка-1 (UCP1 – термогенин), который специфичен для митохондрий бурого жира [6]. Он необходим для выработки тепла при несократительном термогенезе и для адаптации животных и человека к низким температурам [5]. Выяснено, что содержание термогенина (UCP1) и связанных с ним генов выше в ЭЖ, чем в жировых отложениях других частях тела, таких как область живота, бедер и подкожной жировой клетчатки [16]. В связи с этим роль ЭЖТ в термогенезе сердечной мышцы представляет значительный интерес и активно изучается.

Традиционно принято считать, что СЖК являются основным метаболическим ресурсом для сердечной мышцы. Процесс β -окисления СЖК происходит в митохондриях кардиомиоцитов, которые обеспечивают около 70% внутриклеточных запасов аденозинтрифосфата (АТФ) [17]. Дополнительно АТФ кардиомиоциты получают за счет анаэробного окисления глюкозы. В норме эти процессы сбалансированы. ЭЖТ имеет более высокий уровень освобождения и поглощения СЖК по сравнению с подкожным и другими висцеральными жировыми отложениями [18]. Поскольку выработка энергии в сердечной мышце находится в прямой зависимости от окисления СЖК, увеличение метаболизма СЖК именно в ЭЖТ активно поддерживает процесс сохранения энергетического баланса в миокарде, особенно в условиях высокой потребности. СЖК в ЭЖ могут свободно проходить через интерстиций коронарных артерий и попадают в коронарный кровоток с последующим проникновением в миокард [6]. Хотя ЭЖ считается весомым источником энергии для миокарда, точная степень его вклада остается неизвестной.

Механическая функция ЭЖ заключается в особенности его расположения и его физических свойствах. ЭЖ находится в атриовентрикулярной или межжелудочковой бороздах и обычно сопровождает основные ветви коронарных артерий. Он достаточно эластичен и хорошо сжимается, что может механически защитить коронарную артерию от чрезмерного сдавления при работе сердечной мышцы и сокращении самой артерии [19].

В то же время значительное увеличение толщины ЭЖ ведет к возрастанию массы обоих желудочков, что может повышать нагрузку на сердце и способствовать гипертрофии левых камер сердца [20].

ЭЖТ и кардиоваскулярный риск

Негативные механизмы ЭЖТ, которые могут оказывать влияние на функцию и структуру сердца, продолжают активно изучаться. Представляют интерес исследования, де-

монстрирующие наличие висцерального ожирения и гипертрофированной ЭЖТ как значимого фактора в хроническом асептическом воспалении жировой ткани, которое проявляется в виде клеточной инфильтрации макрофагов и Т-лимфоцитов [21, 22].

Одними из основных клеток-катализаторов, вызывающих и поддерживающих асептическое воспаление в жировой ткани, являются макрофаги [22]. Было обнаружено, что пациенты с выраженной ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют больше классических активированных провоспалительных макрофагов типа M_1 и меньше противовоспалительных макрофагов типа M_2 в ЭЖ по сравнению с лицами без ИБС [21].

Но не только макрофаги активно принимают участие в воспалительном процессе. Т-лимфоциты и тучные клетки, которые были обнаружены в ЭЖ, также вносят весомый вклад в воспалительный процесс у пациентов с ИБС [6]. Данные инфильтративные лейкоциты реагируют на врожденные воспалительные сигналы через Toll-подобные рецепторы и продуцируют воспалительные цитокины (интерлейкин-1, -6, фактор некроза опухоли α и моноцит-хемоаттрактант-1) [23].

В условиях висцерального ожирения адипоциты активно продуцируют воспалительные адипокины и могут рассматриваться как неотъемлемые компоненты иммунной системы [24]. Наибольший интерес представляют такие воспалительные адипокины, как резистин и лептин. Они стимулируют и активно поддерживают процесс асептического воспаления в жировой ткани человека при коронарной болезни сердца [25].

Определенную роль в развитии асептического воспаления в жировой ткани, инсулинорезистентности и прогрессировании коронарной болезни сердца играют оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция [26]. У больных с ИБС для ЭЖ характерны более высокая экспрессия матричной РНК генов, участвующих в оксидативном стрессе, и более высокий уровень активных форм кислорода по сравнению с подкожно-жировой тканью [27]. Поскольку активные формы кислорода стимулируют хроническое воспаление, активация процесса оксидативного стресса может стимулировать воспалительные сигналы в ЭЖТ и способствовать развитию и прогрессированию ИБС.

Измерение ЭЖ

Толщина ЭЖТ может быть измерена путем трансторакальной эхокардиографии, сердечной компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ считается «золотым стандартом» для оценки толщины и массы ЭЖТ, анализа объема желудочков и массы миокарда [3, 26]. При этом в настоящее время все большее значение придается оценке толщины ЭЖТ с помощью трансторакальной эхокардиографии как более доступного метода, характеризующегося хорошей воспроизводимостью и отсутствием радиационного облучения.

Для измерения толщины ЭЖТ используется парастернальная позиция по длинной и короткой осям левого желудочка. За ЭЖ принято считать эхонегативное пространство между правым желудочком и париетальным перикардом. Межжелудочковая перегородка и корень аорты выбираются как основные анатомические ориентиры. Рекомендуется выполнять измерение толщины ЭЖТ на расстоянии 2 см от межжелудочковой перегородки не менее чем в 3 сердечных циклах с последующим вычислением среднего значения. Некоторые авторы анализируют более 3 сердечных циклов [28]. Для получения среднего значения толщины ЭЖТ необходимо сложить измерения, выполненные по длинной и короткой осям левого желудочка.

Изначально измерение толщины ЭЖТ выполнялось во время конечной систолы желудочков, так как измерения в конце диастолы вызывают небольшие затруднения из-за

выраженной деформации и давления на ЭЖТ. В то же время измерение толщины ЭЖТ в конце диастолы оправдано соответствием полученных результатов при эхокардиографическом исследовании с КТ или МРТ сердца. Также эхокардиографическая оценка ЭЖТ в конце диастолы, непосредственно перед R-волной на электрокардиографии, была бы удобной с точки зрения стандартизации [26, 28].

Поскольку измерения, выполненные в конце систолы, существенно выше по сравнению с измерениями, полученными в конце диастолы, при интерпретации толщины ЭЖТ необходимо обращать внимание на протокол исследования в публикациях.

В настоящее время не существует порогового значения для толщины ЭЖТ. В литературе встречается много противоречий в отношении толщины ЭЖТ и степени ее влияния на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Представляется интересным тот факт, что толщина ЭЖТ, измеренная во время конечной систолы, составляет минимум 1,1 и максимум – 22,6 мм при среднем значении 7 мм у мужчин и 6,5 мм – у женщин (у здоровых добровольцев) [29]. При измерении в конце диастолы среднее значение толщины ЭЖТ составило 6,4 мм (1,1–16,6 мм) у больных с ИБС [30] и $4,7 \pm 1,5$ мм – у бессимптомных пациентов [31].

Толщина ЭЖТ, измеренная в конце диастолы, более 5 мм рассматривается как независимый предиктор развития субклинического атеросклероза, метаболического синдрома, низкого коронарного резерва и гипертензии [26]. В то же время указанное значение толщины ЭЖТ не может рассматриваться в качестве порогового, так как это не было изучено в крупных многоцентровых исследованиях. При интерпретации полученных значений толщины ЭЖТ следует учитывать, что на толщину ЭЖТ могут влиять возраст, пол, раса и в какую фазу сердечного цикла было выполнено измерение.

Кроме того, следует помнить о ряде технических ограничений эхокардиографической оценки толщины ЭЖТ, в частности большей межисследовательской вариабельности, по сравнению с КТ и МРТ, а также трансторакальном акустическом окне, ограничивающем возможности визуализации ЭЖ. Несмотря на указанные трудности, на сегодняшний день основным методом для измерения ЭЖТ остается эхокардиография.

Заключение

ЭЖТ – особенное висцеральное жировое депо с уникальными анатомическими и функциональными возможностями. Это важный источник биомолекул, который также выполняет роль секреторного органа.

Толщина и объем ЭЖ могут быть измерены с помощью эхокардиографии, КТ или МРТ. Имеются данные о том, что объем и толщина ЭЖТ связаны со степенью и тяжестью метаболического синдрома и ИБС, поэтому измерение толщины ЭЖТ можно использовать как прогностический маркер кардиометаболических заболеваний.

К сожалению, на сегодняшний день не существует результатов крупных популяционных исследований по влиянию ЭЖТ на развитие и прогрессирование ИБС. Предполагается, что данные исследования позволят найти новые терапевтические подходы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–81.
2. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–32.
3. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 21 (4): 89–96. / Chumakova G.A., Veselovskaia N.G. Metody otsenki vistseralnogo ozhireniia v klinicheskoi praktike. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2016; 21 (4): 89–96. [In Russian]

4. 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): 536–43.
5. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запуске сердечно-сосудистого континуума. Клинические эффекты орлистата. *Рос. мед. журн.* 2014; 22 (2): 116–22. / Bubnova M.G. Rol' ozhireniia i vistseral'nogo zhira serdtsa v zapuske serdечно-sosudistogo kontinuum. *Klinicheskie efekty orlistata. Ros. med. zhurn.* 2014; 22 (2): 116–22. [in Russian]
6. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Deakey Cardiovasc J* 2017; 13 (1): 20–4.
7. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (4): 625; author reply 626–627.
8. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (3): 287–91. / Drapkina OM, Korneeva ON, Drapkina YUS. Epikardial'nyy zhir: napadayushchiy ili zapasnoy? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9 (3): 287–91. [in Russian]
9. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55 (9): 2319–26.
10. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 85–97.
11. Wong HK, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012; 1 (5): pii: cvd.2012.012003.
12. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2011; 52 (3): 139–42.
13. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL et al. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10 (2): 191–6.
14. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108 (20): 2460–6.
15. Ito T, Nasu K, Terashima M et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13 (5): 408–15.
16. Sacks HS, Fain JN et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3611–5.
17. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПКИППРО, 2005. / Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Tyrenko V.V., Svistov A.S. *Ishemicheskaya disfunktsiia miokarda. M.: APKIPPRO, 2005.* [in Russian]
18. Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H et al. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7 (2): 125–31.
19. Prati F, Arbustini E, Labellarte A et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? *Eur Heart J* 2003; 24: 329–36.
20. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004; 94 (8): 1084–7.
21. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (3): 248–55.
22. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1796–1808.
23. Baker AR, Harte AL, Howell N et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-κB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (1): 261–7.
24. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96 (9): 939–49.
25. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11 (6): 363–71.
26. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101 (1): e18–e28.
27. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, Fernandez AL et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299 (1): H202–H209.
28. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210 (1): 150–4.
29. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of highrisk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (4): 887–92.
30. Jeong J, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71 (4): 536–9.
31. Nelson MR, Mookadam F, Thota V et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24 (3): 339–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдова Анна Владимировна – врач-кардиолог Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ККБ им. А.С. Лукашевского». E-mail: anna.pustovaya@gmail.com

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Халимов Юрий Шакарович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: yushkha@gmail.com