

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е.

ЭКТОПИЧЕСКИЕ ЖИРОВЫЕ ОТЛОЖЕНИЯ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Волгоград, Россия

Обзор посвящен оценке влияния эктопических жировых отложений на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). На сегодняшний день НАЖБП — наиболее распространенное хроническое заболевание печени в большинстве стран мира. Ряд исследований подтвердил важную роль НАЖБП в формировании и прогрессировании ССЗ, что проявляется повышением рисков сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП по Фрамингемской шкале. На сегодняшний день все больше подтверждений находит мнение, что НАЖБП должна быть признана в качестве независимого фактора риска развития ССЗ, помимо других метаболических нарушений. Одним из возможных механизмов взаимосвязи НАЖБП и ССЗ является паракринная активность висцеральной жировой ткани; обсуждается возможность наличия локальных эффектов различных эктопических отложений висцерального жира. Не вызывает сомнения тот факт, что в формировании гепатокардиального континуума важную роль играет эпикардальная жировая ткань. Появляется все больше работ, оценивающих влияние и других эктопических депо на развитие ССЗ у пациентов с НАЖБП. В статье приведен анализ публикаций, посвященных вопросам взаимосвязи жировых эктопических депо и рисков ССЗ у пациентов с НАЖБП. Поиск статей осуществлялся в базах данных MedLine и PubMed на английском и русском языках. В обзор вошли статьи, опубликованные с 2000 по 2020 г.

Ключевые слова: обзор; неалкогольная жировая болезнь печени; эпикардальная жировая ткань; периваскулярная жировая ткань; жировые отложения в почках; риск сердечно-сосудистых осложнений.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Эктопические жировые отложения как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12): 759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-759-765>

Для корреспонденции: Туркина Светлана Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней; e-mail: turkina.vlg@gmail.com

Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E.

ECTOPIC FAT DEPOTS AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Volgograd State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Russia

The review represents evaluation of the ectopic fatty depots effect on the development of cardiovascular diseases (CVD) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nowadays, NAFLD is the most common cause of chronic liver disease in most countries of the world. A number of studies have confirmed the important role of NAFLD in the formation and progression of CVD, which is manifested by an increased risk of cardiovascular events in patients with NAFLD according to Framingham Risk Score. The statement that NAFLD should be recognized as an independent risk factor for CVD, in addition to other metabolic disorders, is often confirmed. One of the possible mechanisms of interrelation between NAFLD and CVD is the paracrine activity of visceral adipose tissue; the possibility of local effects of various ectopic depots of visceral fat is being discussed. There is no doubt that epicardial adipose tissue plays an important role in the formation of the hepato-cardiac continuum. There are more and more studies evaluating the effect of other ectopic depots on the development of CVD in patients with NAFLD. The article provides an analysis of publications devoted to the interrelation between fatty ectopic depots and CVD risks in patients with NAFLD. MedLine and PubMed databases in English and Russian languages were used for the search. The review includes articles published from 2000 to 2020.

Key words: review; non-alcoholic fatty liver disease; epicardial adipose tissue; perivascular adipose tissue; fatty depots in the kidneys; risk of cardiovascular complications.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E. Ectopic fat depots as a factor of cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-759-765>

For correspondence: Svetlana V. Turkina — MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine; e-mail: turkina.vlg@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Statsenko M.E., <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>
Turkina S.V., <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>
Tyshchenko I.A., <https://orcid.org/0000-0002-3046-7264>
Gorbacheva E.E., <https://orcid.org/0000-0001-7367-7248>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенное хроническое заболевание печени как в Европе, так и в Соединенных Штатах. Распространенность НАЖБП приближается к 25–38% [1, 2]. Исследование DIREG 2 показало, что общая распространенность НАЖБП по России составила 37,3% [3].

В основе НАЖБП лежит простой стеатоз, вызванный накоплением триглицеридов (ТГ) в печени, за которым следует неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с воспалением, фиброзом и повреждением печени, в конечном итоге развивается цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Не вызывает сомнений взаимосвязь НАЖБП с внепеченочными патологиями — сердечно-сосудистыми заболеваниями (наиболее распространенной причиной смерти пациентов с НАЖБП), сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, синдромом поликистозных яичников, псориазом, синдромом обструктивного апноэ [4]. Тесная связь НАЖБП с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа обусловлена общими патогенетическими механизмами, в основе которых лежит резистентность к инсулину с развитием других метаболическими нарушений.

На сегодняшний день доказана связь между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями: пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале — 16,0 и 12,7% у мужчин, 6,7 и 4,6% у женщин [5].

Метаанализ 34 исследований (164 494 участника), опубликованных в период с 1965 по 2015 г., продемонстрировал, что НАЖБП была независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий [6]. Продолжается дискуссия о причинно-следственной связи между НАЖБП и ССЗ, многие исследования показали, что НАЖБП является одной из основных движущих сил для ССЗ и должна быть признана в качестве независимого фактора риска развития ССЗ, помимо других метаболических нарушений. Предполагаются различные механизмы этой взаимосвязи, одним из которых является паракринная активность висцерального жира. Кроме этого, обсуждаются локальные эффекты различных эктопических отложений висцерального жира.

Висцеральная жировая ткань (ВЖТ) — это гормонально активный эндокринный орган, обладающий уникальными биохимическими характеристиками. Он секретирует провоспалительные цитокины, адипокины и гормоны, которые влияют на некоторые нормальные и патологические процессы, включая воспаление и инсулинорезистентность (ИР).

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) — особая форма висцерального жира, депонированная вокруг сердца, осуществляющая множество физиологических функций (рис. 1).

Сегодня не вызывает сомнений то, что в формировании гепатокардиального континуума при

НАЖБП (рис. 2, см. на 2-й странице обложки) важную роль играет и ЭЖТ. Доказано, что увеличение толщины ЭЖТ тесно связано с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как метаболический синдром (МС) и ИР, что ведет к увеличению риска развития и неблагоприятного прогноза коронарной болезни сердца при НАЖБП [10–12].

Обнаружено, что объем эпикардиального жира является независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий даже у бессимптомных пациентов, в том числе после учета таких факторов, как показатель уровня коронарного кальция, показатель риска по Фрамингемской шкале и ИМТ [14]. Это может быть связано с тем, что при наличии такого фактора риска ССЗ, как ожирение, жировая ткань характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагами, лимфоцитами и тучными клетками. Многие провоспалительные цитокины и адипокины, которые могут действовать непосредственно на кардиомиоцит, активизируются у пациентов при ожирении, способствуя появлению различных осложнений, связанных с основным заболеванием [15, 16]. Кроме этого, показано, что провоспалительные цитокины ЭЖТ запускают механизм сосудистого воспаления, способствуя развитию нестабильности атеросклеротической бляшки и развитию острого коронарного синдрома (ОКС) [17].

Следует отметить, что в ряде исследований установлена связь между НАЖБП и эпикардиальным жиром. Так, по данным исследования G. Iacobellis и соавт. (2014), толщина эпикардиального жира у пациентов с НАЖБП и ожирением была достоверно больше, чем у пациентов без НАЖБП, пропорционально нарастая по мере утяжеления стеатоза печени по данным ультразвуковой оценки [18].

L. Wolff и соавт. оценили 2351 субъекта из популяционного Роттердамского исследования и по-

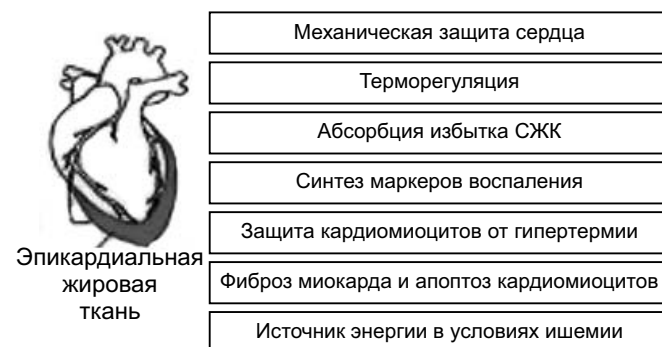


Рис. 1. Роль эпикардиальной жировой ткани в физиологии сердца [7].

Особенности структуры ЭЖТ (больше количество адипоцитов, повышенное содержание насыщенных жирных кислот, высокая экспрессия различных цитокинов, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF), костный морфогенный белок-4, интерлейкины (IL)-1, IL-6, IL-17, моноцитарный хемоаттрактант-белок (MCP)-1, оментин и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), отличаются от других жировых депо и определяют высокий провоспалительный потенциал ЭЖТ, тесно связанный с дисфункцией висцерального жира [8, 9]

казали, что пропорциональное увеличение объема жира в печени связано с увеличением ЭЖТ, а также кальцификации коронарных артерий независимо от традиционных факторов риска ССЗ [19]. Также есть данные, что существует тесная связь между толщиной эпикардального жира и развитием резистентности к инсулину [20], что позволяет использовать данный показатель как ранний маркер инсулинорезистентности.

Интересны результаты работы A.L. Fracanzani и соавт. (2016), которые продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП (диагноз устанавливался при проведении ультразвукового обследования, по данным биопсии печени) накопление ЭЖТ идет параллельно увеличению жировой ткани печени. Кроме того, отмечено, что субклиническое повреждение сосудов, определяемое как увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, коррелирует с выраженностью стеатоза печени. Обращает на себя внимание отмеченные корреляционные связи между выраженностью ЭЖТ и проявлениями тяжести воспалительных изменений в печени у пациентов с НАЖБП, что, по мнению авторов, подтверждает гипотезу о том, что цитокины/адипоцитокينات, секретируемые эпикардальной жировой тканью, действуя как паракринная ткань, способствуют не только местному воспалению в сосуде, но и печени. Проведенный многомерный анализ определил толщину ЭЖТ ≥ 6 мм как пороговую для выявления пациентов с НАЖБП, имеющих более высокий риск тяжелого поражения сосудов и печени. Это значение может представлять собой инструмент как для выявления субъектов, требующих более интенсивного подхода к диагностике состояния печени и сосудов и последующего наблюдения, так и для стратификации сердечно-сосудистого риска в общей популяции [21].

Адипокины ЭЖТ играют важную роль в реализации нормальных электрофизиологических механизмов, влияя на активность оксидазы миокарда NADPH, которая является одним из критических факторов, определяющим развитие атриальной фибрилляции. Фиброзно-жировые инфильтраты ЭЖТ в субэпикарде могут нарушать электромеханические свойства миокарда, вызывая нарушения сердечного ритма [22–25]. Кроме этого, показано, что ЭЖТ содержит большое количество адипокинов с профибротическими эффектами (тромбоспондин-2, фактор роста эндотелия сосудов, активин А, TGF- β 1 и различные изоформы матриксных металлопротеинов), способствующих развитию кардиальной патологии.

Периваскулярная жировая ткань является не менее значимым жировым депо для оценки сердечно-сосудистого риска при ожирении и НАЖБП.

Периваскулярная жировая ткань (ПЖТ) — часть сосудистой стенки, регулирующая эндоваскулярный гомеостаз, работу эндотелия и гладкомышечной

мускулатуры. В состав периваскулярной жировой ткани могут входить как белые, так и бурые адипоциты, их соотношение определяется локализацией сосуда [26]. Помимо адипоцитов, периваскулярная жировая ткань содержит все остальные компоненты стромально-сосудистой фракции, присущие жировой ткани: фибробласты, макрофаги, лимфоциты, мезенхимальные стволовые клетки. Внеклеточный матрикс представлен коллагеном, ламинином и фибронектином. В состав периваскулярной жировой ткани крупных сосудов помимо этого входят *vasa vasorum* и вегетативные нервные окончания [27]. В норме периваскулярная ткань проявляет вазодилататорный и протективный эффекты. Показано, что периваскулярный жир модулирует сосудистую чувствительность к вазоактивным агентам аорты [28] и брыжеечных сосудов [29]. Как и жировая ткань другой локализации, периваскулярная жировая ткань активно секретирует множество адипокинов (рис. 3, см. на 2-й странице обложки).

В периваскулярной жировой ткани идентифицированы висфатин, резистин, лептин, адипонектин, оментин, хемерин, несфатин, васпин, апелин; а также интерлейкины-1, -6, -8, макрофагальный хемотаксический протеин-1, фактор некроза опухоли альфа, пептиды группы ангиотензина, супероксидный радикал, перекись водорода, сероводород. Активные формы кислорода — супероксид, пероксид водорода, вырабатываемые в периваскулярной жировой ткани, участвуют в регуляции тонуса сосудов, оказывая разнонаправленные эффекты: супероксидный радикал способствует сужению сосуда, тогда как перекись водорода совместно с сульфидом водорода и монооксидом азота оказывают вазодилатирующее действие [30]. Периваскулярная жировая ткань секретирует все пептиды группы ангиотензина, входящего в состав ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом ангиотензины 1–7 способствуют реализации сосудорасширяющего действия периваскулярной жировой ткани.

При ожирении ПЖТ претерпевает структурные и функциональные изменения. Патологические последствия увеличения периваскулярного жира при ожирении могут быть связаны с локальными и системными эффектами. Продemonстрировано, что избыточное количество ПЖТ вокруг сосудов сопровождается увеличением их жесткости (по данным оценки скорости пульсовой волны), причем как сосудов мелкого и среднего калибра, так и аорты, вне зависимости от возраста [31]. Аналогичные результаты получены при ультразвуковом исследовании жесткости сонных артерий у детей с тяжелым ожирением [32]. В настоящее время НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости. У больных с НАЖБП нарушаются эластические свойства и податливость

аорты. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциированы с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без артериальной гипертензии (АГ) и СД [33, 34]. Клинические последствия повышенной артериальной жесткости хорошо известны: независимо от причины, *жесткость (ригидность) артериальной стенки* — один из признанных на сегодняшний день маркеров сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Не вызывает сомнений факт того, что НАЖБП несет в себе повышенный риск развития атеросклероза, в том числе и субклинического [35]. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявляются у пациентов с НАЖБП, а риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП выше в 1,85 раза [36].

По данным проведенных клинических исследований, у детей с НАЖБП и ожирением объем периаортального жирового депо был значимо выше, чем у детей без НАЖБП [37]. В работе отмечено, что при наличии НАЖБП уже в детском возрасте увеличение соотношения интима–медиа достоверно коррелирует с объемом периаортального жирового депо. Сделан вывод о более высоком профиле неблагоприятного сердечно-сосудистого риска, связанного со сходным патогенезом НАЖБП и атеросклероза и потенциальным взаимным влиянием между печенью и кровеносными сосудами («ось печень–сосуд»).

Хроническая болезнь почек (ХБП) выявляется у 20–50% пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [38], являясь важным компонентом гепатокардиального континуума. Хорошо известно, что ХБП выступает основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и все стадии ХБП связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости, преждевременной смертности и снижением качества жизни. В большинстве исследований показано, что НАЖБП является независимым фактором риска ХБП, обсуждается роль метаболического синдрома, СД, АГ, кишечного дисбиоза и т.д. в ее формировании [39]. Активно обсуждается взаимосвязь и потенциальные механизмы, с помощью которых дисфункция висцерального жира может способствовать развитию ХБП у пациента с НАЖБП.

Жировые отложения в почках и вокруг них играют важную роль в поддержании артериального давления и функции почек [40, 41]. Показано, что у лиц среднего возраста с повышенным риском сердечно-сосудистых событий объем жира почечного синуса ассоциировался с высоким кровяным давлением вне зависимости от общепринятых факторов риска для АГ и жировых отложений в брюшной полости [40]. Аналогичны данные были продемонстрированы в исследовании Framingham Heart Study [42]. В исследовании R. Wagner и соавт. [41] продемонстрирована независимая взаимосвязь между микроаль-

буминурией, которая является сильным фактором риска для будущих ССЗ, и жировыми отложениями в почечном синусе у лиц с предиабетом. А расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была связана с толщиной пара- и периренального жира даже после поправки на ИМТ у пациентов с СД 2-го типа [43]. Эти данные свидетельствуют о том, что накопление жира в почечной пазухе может способствовать развитию ССЗ через тонус сосудов и альбуминурию. Предполагается, что одним из механизмов, опосредующим эту взаимосвязь, являются местные эффекты сжатия почечных вен и мочеточников жировыми отложениями в почечной пазухе [44].

У пациентов с НАЖБП позиционируются и системные механизмы, с помощью которых накопление висцерального жира вызывает хроническое системное воспаление, что рассматривалось выше [45–48]. Помимо этого, у пациентов с НАЖБП обсуждается роль избытка неэстерифицированных жирных кислот (НЖК) в условиях гиперинсулинемии. Отмечено, что увеличение поступления НЖК как проявление избытка и дисфункции висцеральной жировой ткани в печени сопровождается активацией макрофагов в печени, не зависящей от ИМТ [49], нарастанием уровня провоспалительных цитокинов [50], увеличением как печеночной, так и системной инсулинорезистентности [51, 52], повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [53], нарастанием окислительного стресса, опосредованного провоспалительными и профибротическими посредниками [54]. Гепаторенальная связь при НАЖБП также включает нарушение 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (АМРК) и ее регуляции фетуином-А и адипонектином, что порождает воспалительные и профибротические каскады, приводящие к повреждению конечных органов. В гепатоцитах и почечных подоцитах АМРК играет ключевую роль в реализации компенсаторных возможностей при потенциальной патологической ситуации [55].

Потенциальные механизмы и факторы гепаторенальной взаимосвязи между дисфункцией висцеральной жировой ткани и формированием ХБП представлены на рис. 4 (см. на 2-й странице обложки).

При этом следует отметить, что наличие НАЖБП само по себе способствует формированию ХБП и влияет на смертность этих пациентов [56]. По данным проведенных исследований, НАЖБП (диагностика проводилась методами визуализации и биопсией печени) в значительной степени связана со клинически значимым снижением рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², высокой альбуминурией или явной протеинурией [57, 58], коррелирующими с выраженностью НАСГ. Обращает на себя внимание, что практически во всех исследованиях у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ гистологическая стадия фиброза печени была связана со сниже-

нием значений рСКФ независимо от возраста, пола, показателей ожирения, АГ, концентрации триглицеридов в плазме и ИР, по данным оценки гомеостатической модели (НОМА) [59–62].

В исследовании Valpolicella Heart Diabetes, включающем 1760 амбулаторных больных с СД 2-го типа с сохранением функции почек на исходном уровне, присутствие НАЖБП при УЗИ было связано с почти 50% увеличением риска возникновения ХБП (скорректированное отношение рисков 1,49; 95% ДИ 1,1–2,2) в течение периода наблюдения, 6,5 года, независимо от возраста, пола, показателей ожирения, артериального давления, курения, продолжительности диабета, уровня гемоглобина А1с, липидов в плазме, базовой рСКФ, альбуминурии и использования гипогликемизирующих, гиполипидемических, гипотензивных или антиагрегантных препаратов [63]. В клиническом плане пациенты с НАЖБП представляют собой группу лиц, которым грозит повышенный риск ХБП и которым необходимо более тщательное наблюдение и лечение для снижения риска развития ХБП, что подтверждено данными нескольких масштабных и комплексных метаанализов [38, 64, 65]. Все это диктует необходимость более активного и систематического поиска ХБП у пациентов с НАЖБП, а также оценки жировых отложений в почках с целью внедрения более раннего и более агрессивного лечения у данной категории пациентов, а также предполагает необходимость включения почечных исходов (таких как временные изменения в рСКФ и альбуминурии или развитие ХБП) в будущих рандомизированных контролируемых исследованиях, направленных на проверку эффективности и безопасности новых методов лечения НАЖБП или НАСГ.

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени приводит к развитию и прогрессированию ССЗ, увеличивая риски сердечно-сосудистых катастроф посредством различных патогенетических процессов. Активация и дисфункция эктопического жира, тесно связанная с НАЖБП, является одним из ведущих механизмов реализации данных рисков. Понимание места эктопических жировых отложений в гепатокардиальном континууме, наряду с другими общепризнанными факторами риска ССЗ, позволяет проводить скрининг пациентов с НАЖБП с целью выявления группы более высокого риска для дальнейшего наблюдения и проведения терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15:11–20.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41 (in Russian)]
4. Velarde-Ruiz Velasco J.A., García-Jiménez E.S., García-Zermeno K.R. et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84:472–481.
5. Motamed N., Rabiee B., Poustchi H. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2017;41:31–38.
6. Wu S., Wu F., Ding Y. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *SciRep*. 2016;16:33386.
7. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):254–263. [Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyлева Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):254–263 (in Russian)]
8. Şengül C., Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology and clinical applications. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013;13(3):261–265. DOI: 0.5152/akd.2013.075.
9. Осиков И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., Афанасьева С.Д. и др. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):144–153. [Osikhov I.A., Bespalova I.D., Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva D.S. et al. Disorder of intracellular correlations in pathogenesis of fatty tissue inflammation in metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(6):144–153 (in Russian)]
10. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur. Heart J.* 2012;33:1190–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs453.
11. Treeprasertsuk S., Leverage S., Adams L.A., Lindor K.D., St. Sauver J., Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32:945–50. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02753.x
12. Blackett P.R., Sanghera D.K. Genetic determinants of cardiometabolic risk: a proposed model for phenotypic association and interaction. *J. Clin. Lipidol.* 2013;7:65–81. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.04.079.
13. Ballesstri Stefano. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2014;20(7):1724–1745.
14. Cheng V.Y., Dey D., Tamarappoo B., Nakazato R., Gransar H., Miranda-Peats R. et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010;3:352–60. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.013.
15. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):287–291. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epicardial fat: a striker or a spare? *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2013;9(3):287–291. (in Russian)]
16. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Толщина эпикардального жира — «визитная карточка» метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):29–34. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A. The thickness of the epicardial fat is the «visit card» of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):29–34. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET9295.
17. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–2466.
18. Gianluca Iacobellis, Giorgio Barbarini, Claudio Letizia and Giuseppe Barbaro. Epicardial Fat Thickness and Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease in Obese Subjects. *Obesity*. 2014;22:332–336. DOI:10.1002/oby.20624.
19. Wolff L., Hofman A., Bos D., Krestin G.P., Vernooij M.W., Franco O.H. et al. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *Eur. Heart J-Card. Img.* 2016;17:1361–7. DOI: 10.1093/ehjci/jew174
 20. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ration. Pharmacother. Cardiol* 2016;12(4):424–429. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
 21. Fracanzani A.L., Pisano G., Consonni D., Tiraboschi S., Baragetti A., Bertelli C. et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162473. DOI:10.1371/journal.pone.0162473.
 22. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue: as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;214:3–10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.034.
 23. Reilly S.N., Jayaram R., Nahar K., Antoniadis C., Verheule S., Channon K.M. et al. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation*. 2011;124(10):1107–1117. DOI: 10.1161/CIRCULATION-NAHA.111.029223.
 24. Antoniadis C., Demosthenous M., Reilly S., Margaritis M., Zhang M.H., Antonopoulos A. et al. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery effects of short-term pre-operative statin treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(1):60–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.062.
 25. Verheule S., Tuyls E., Gharaviri A., Hulsmans S., van Hunnik A., Kuiper M. et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6:202–211. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.975144.
 26. Frontini A., Cinti S. Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ. *Cell Metabolism*. 2010;11(4):253–6. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.004.
 27. Meijer R.I., Serne E.H., Smulders Y.M., van Hinsbergh V.W.M., Yudkin J.S., Eringa E.C. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(3):211–7. DOI: 10.1007/s11892-011-0186-y.
 28. Lohn M., Dubrovskaya G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J*. 2002;16:1057–1063.
 29. Verloren S., Dubrovskaya G., Tsang S.Y., Essin K., Luft F.C., Huang Y. et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension*. 2004;44:271–276.
 30. Gao Y., Takemori K., Su L., An W., Lu C., Sharma A. et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovascular Research*. 2006;71(2):363–73. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.03.013.
 31. Wildman R.P., Mackey R.H., Bostom A., Thompson T., Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468–473.
 32. Tounian P., Aggoun Y., Dubern B., Varille V., Guy-Grand B., Sidi D. et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400–1404.
 33. Lee Y.J., Shim J.Y., Moon B.S. et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:196–203.
 34. Kim B.J., Kim N.H., Kim B.S., Kang J.H. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals. *Cardiology*. 2012;123:54–61.
 35. Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;204:521–525.
 36. Ramilli S., Pretolani S., Muscarel A. et al. Carotid lesions in outpatients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(38):4770–4.
 37. Ekioglu B.S., Atabek M.E., Akyurek N., Alp H. Assessment of Cardiovascular Parameters in Obese Children and Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015;7:222–227.
 38. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001680.
 39. Christopher D. Byrne, Giovanni Targher. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of Hepatology*. 2020;72:785–801.
 40. Chughtai H.L., Morgan T.M., Rocco M., Stacey B., Brinkley T.E., Ding J. et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*. 2010;56:901–906.
 41. Wagner R., Machann J., Lehmann R., Rittig K., Schick F., Lenhart J. et al. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2054–2058.
 42. Foster M.C., Hwang S.J., Porter S.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Fox C.S. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the framingham heart study. *Hypertension*. 2011;58:784–790.
 43. Lamaccchia O., Nicastro V., Camarcho D., Valente U., Grisorio R., Gesualdo L. et al. Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011;26:892–898.
 44. Dwyer T.M., Bigler S.A., Moore N.A., Carroll J.F., Hall J.E. The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity. *Ultrastruct. Pathol.* 2000;24:251–257.
 45. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233:104–112.
 46. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv Exp. Med. Biol.* 2017;960:221–245.
 47. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;37:35–40.
 48. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13:633–643.
 49. Rosso C., Kazankov K., Younes R., Esmaili S., Marietti M., Sacco M. et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2019;71(5):1012–1021.
 50. Soelsson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132:2169–2180.
 51. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2015;62:720–733.
 52. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat. Med.* 2005;11:183–190.
 53. Siragy H.M., Carey R.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2010;31:541–550.
 54. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13:297–310.
 55. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:406–412.
 56. Onnerhag K., Dreja K., Nilsson P.M., Lindgren S. Increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease is explained by metabolic comorbidities. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2019;43(5):542–550.
 57. Yilmaz Y., Alahdab Y.O., Yonal O., Kurt R., Kedrah A.E., Celikel C.A. et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism*. 2010;59:1327–1330.
 58. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., Zoppini G., Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:2166–2171.
 59. Pan L.L., Zhang H.J., Huang Z.F., Sun Q., Chen Z., Li Z.B. et al. Intrahepatic triglyceride content is independently associated with chronic kidney disease in obese adults: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2015;64:1077–1085.
 60. Pacifico L., Bonci E., Andreoli G.M., Di Martino M., Gallozzi A., De Luca E. et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on

- renal function in children with overweight/obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:E1218.
61. Kang H.R., Kang D., Sinn D.H., Gu S., Cho S.J., Lee J.E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci. Rep.* 2018;8:4718.
62. Wilechansky R.M., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Benjamin E.J., Long M.T. Relations of liver fat with prevalent and incident chronic kidney disease in the Framingham heart study: a secondary analysis. *Liver Int.* 2019;39:1535–1544.
63. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., Rodella S., Zenari L., Lippi G. et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19:1564–1570.
64. Mantovani A., Zaza G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Bonora E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;79:64–76.
65. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2016;65:589–600.

Поступила 20.10.2020