

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ОЖИРЕНИИ: АКЦЕНТ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

Дружилов М. А.¹, Дружилова О. Ю.¹, Отмахов В. В.¹, Кузнецова Т. Ю.²

Рост распространенности ожирения делает его актуальной медико-социальной проблемой и одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем наличие ожирения на основании определения индекса массы тела, а также косвенных критериев висцеральной жировой ткани не всегда означает наличие более высокого риска. Проблема "обратной эпидемиологии" ожирения требует разработки новых патофизиологических моделей высокого кардиоваскулярного риска. В данной статье на основании имеющихся литературных данных, а также результатов собственных исследований показатели артериальной жесткости рассматриваются в контексте их возможной роли при стратификации риска у пациентов с ожирением.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 109–114
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-109-114>

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистый риск, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны.

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Дружилова О. Ю. — врач-статистик, Отмахов В. В. — начальник диагностического отделения стационара, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 drmark1982@mail.ru

АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, РСС — раннее сосудистое старение, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 23.05.2016

Рецензия получена 08.06.2016

Принята к публикации 20.06.2016

THE ALTERNATIVE TOOLS FOR PREDICTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN OBESITY: FOCUS ON ARTERIAL STIFFNESS

Druzhilov M. A.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Otmakhov V. V.¹, Kuznetsova T. Yu.²

The raise in prevalence of obesity makes it an actual medical and social problem and one of the main factors of cardiovascular risk. In addition, not always the assessment of obesity based on body mass index and additional criteria by visceral fat tissue, means higher risk itself. The issue of "reverse epidemiology" of obesity raises the need for new pathological models of higher cardiovascular risk. The article is focused on review of literary data and on original data where arterial stiffness parameters are regarded as criteria for risk stratification in obesity patients.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 109–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-109-114>

Key words: obesity, cardiovascular risk, arterial stiffness, pulse wave velocity.

¹Medical-Sanitary Institution of FSS in Karelia Republic, Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Несмотря на наличие положительных тенденций в снижении смертности, в том числе от сердечно-сосудистой патологии, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания продолжают оставаться ведущими причинами сокращения численности населения развитых стран. Российскую Федерацию отличает особенно высокий показатель сердечно-сосудистой смертности, превышающий более чем в 2,5 раза таковой в странах Евросоюза [1].

В связи с этим одной из главных задач национальной системы здравоохранения остается профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), направленная на предупреждение, своевременное выявление и коррекцию модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), распространенность которых в российской популяции по данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2012-2013гг сохраняется достаточно высокой: дислипидемия — 57,6%, артериальная гипертен-

зия — 33,8%, ожирение — 29,7%, курение — 25,7%, нарушение углеводного обмена — 4,6% [2]. Более того, в отношении показателей распространенности ожирения и дислипидемии по сравнению с результатами более ранних эпидемиологических исследований прослеживается отрицательная динамика [2], что соответствует и общемировым тенденциям. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения за период с 1980г по 2008г количество тучных лиц на планете удвоилось, составив более чем 1,4 миллиарда человек, а ежегодный прирост лиц с ожирением составляет около одного процента [3].

Таким образом, ожирение становится актуальной медико-социальной проблемой и, в частности, одним из основных факторов кардиоваскулярного риска, что подтверждается результатами крупных эпидемиологических исследований [4]. Избыточное накопление, ремоделирование и дисфункция висцеральной жировой ткани (ВЖТ) сопровождаются

развитием инсулинорезистентности и метаболических нарушений, в том числе различных вариантов дислипидемии и патологии углеводного обмена, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией и изменениями в равновесии про- и противовоспалительного, про- и антиатерогенного, про- и антитромботического статуса [5], что делает необходимым учитывать ожирение при стратификации ССР.

В соответствии с этим, в более новые шкалы-рискометры, в частности QRISK2-2011, в качестве одного из предикторов высокого кардиоваскулярного риска стали включать косвенный критерий ожирения — индекс массы тела (ИМТ) [6]. В тоже время, стоит отметить, что несмотря на отсутствие классификационных критериев ожирения в наиболее широко используемых моделях оценки риска (шкалы SCORE, PROCAM), в действующих рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике говорится о более высоком кардиоваскулярном риске по сравнению с исходно определенным в случае наличия центрального (абдоминального) ожирения [7].

Вместе с тем, в многочисленных исследованиях было показано наличие среди лиц с ИМТ, превышающим 30 кг/м^2 , в 8-37% случаев “метаболически здорового” ожирения, не ассоциированного с дислипидемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [8]. В ряде проспективных исследований не было выявлено взаимосвязи “метаболически здорового” ожирения с уровнями общей и сердечно-сосудистой смертности [9]. Данные факты лежат в основе так называемой “обратной эпидемиологии” или “парадоксов ожирения”, предполагающих лучшую выживаемость и меньшую частоту кардиоваскулярных событий у лиц с хроническими заболеваниями и более высоким ИМТ [10].

Одним из основных объяснений данного феномена является низкая специфичность используемого косвенного показателя при диагностике висцерального ожирения [11]. Имеющиеся в настоящее время неоспоримые доказательства заставляют обращать внимание при стратификации ССР у пациента с ожирением на выраженность ВЖТ, в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо, а также её функциональные характеристики [12].

В связи с этим, существующая на сегодняшний день национальная концепция метаболического синдрома (МС), включающая совокупность метаболических нарушений, этиопатогенетически связанных с наличием дисфункциональной ВЖТ [13], и исторически сложившаяся первой как модель высокого риска при ожирении, подвергается все большей критике, в том числе потому, что в её основу заложен косвенный критерий висцерального ожирения — пороговая величина показателя окружности

тали (ОТ). Её прогностическая роль может быть, с одной стороны, переоценена, особенно при выраженном количестве подкожно-жировой клетчатки, что приводит к гипердиагностике МС и связанного с ним высокого ССР, с другой стороны — ограничена вследствие наличия повышенного содержания ВЖТ у пациентов с нормальными величинами показателя [14].

Данная ситуация сопровождается завышением показателя распространенности в популяции “истинного” МС, что определяет необходимость использования более чувствительного диагностического критерия висцерального ожирения [15], а также разработки новых патофизиологических моделей высокого риска у пациентов с ожирением.

В данной статье на основании имеющихся литературных данных, а также результатов собственных исследований, показатели артериальной жесткости рассматриваются в контексте их возможной роли в стратификации ССР при ожирении.

Скорость пульсовой волны в аорте как “тканевой” биомаркер кардиоваскулярного риска. Оценка классических факторов риска, входящих в основные риск-метры, в том числе шкалу SCORE, весьма эффективна для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов категории высокого риска, что имеет несомненно важное значение для принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий [16]. С другой стороны, в 50% случаев ССЗ дебютируют при наличии не более одного фактора, учитываемого риск-метрами в качестве предикторов высокого кардиоваскулярного риска [16].

Потому крайне важным становится выделение среди асимптомных в отношении ССЗ лиц с исходно “невысоким” риском тех, кто уже нуждается в проведении профилактических мероприятий. Данная задача может быть решена как включением в систему риск-стратификации дополнительных биомаркеров, способных существенно повысить её прогностическую роль, так и выявлением субклинических органических поражений, реклассифицирующих величину ССР [16]. Поскольку при любом уровне воздействия факторов риска существует значимое варьирование выраженности ССЗ вследствие генетической восприимчивости, сочетания и взаимодействия различных факторов, в том числе генетических и факторов внешней среды, определение маркеров субклинической стадии болезни может быть полезным для прогнозирования кардиоваскулярного риска, что подтвердили результаты многочисленных проспективных исследований [7].

В частности, в исследовании Sehestedt T, et al. (n=1968, средняя длительность наблюдения 12,8 лет) было показано, что органические поражения независимо от величины риска по шкале SCORE прогнозируют

наличие высокого ССР, а их добавление улучшает отбор асимптомных пациентов для проведения мероприятий первичной профилактики [17]. Риск сердечно-сосудистой смерти независимо от величины риска по шкале SCORE при наличии гипертрофии левого желудочка увеличивался в 2,2 раза, каротидного атеросклероза — в 2,5 раза, микроальбуминурии — в 3,3 раза, каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ), превышающей 12 м/с — в 1,9 раза для лиц со SCORE более 5 процентов и в 7,3 раза для лиц со SCORE менее 5 процентов. Авторы сделали вывод, что определение СПВ является более предпочтительным методом, так как ее оценка менее затратна и не требует высоко обученного медицинского персонала по сравнению с ультразвуковой диагностикой органических поражений, позволяя выявлять порядка 85% событий у пациентов с величиной SCORE более одного и менее пяти процентов [17].

Аналогичное исследование в отношении каротидно-фemorальной СПВ было выполнено Mitchell G, et al. На основании анализа данных The Framingham Heart Study (n=2232, средняя длительность наблюдения 7,8 лет) было показано, что её увеличение на одно стандартное отклонение независимо от других факторов ассоциировано с ростом риска нефатальных сердечно-сосудистых событий на 48%, а включение данного параметра в Фрамингемскую систему оценки риска повышает предсказательную способность на 0,7 процента [18].

В последующем выполненные метаанализы подтвердили значение СПВ в аорте как предиктора сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что позволяет рассматривать её в качестве одного из недостающих факторов в глобальной стратификации ССР [19, 20]. Так, метаанализ Ben-Shlomo Y, et al. (16 исследований, n=17635), показал, что превышение каротидно-фemorальной СПВ на одно стандартное отклонение приводило к росту риска сердечно-сосудистых событий на 30%, при этом прогностическая роль показателя оказалась выше у лиц более молодого возраста — в группе лиц моложе 60 лет риск увеличивался в 2,04 раза [19]. В метаанализе Vlachopoulos C, et al. (17 исследований, n=15877) аналогичное изменение СПВ в аорте сопровождалось увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 47%, риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 47% и 42%, соответственно [20].

Таким образом, ухудшение высокоэластических свойств аорты может выступать в роли фактора, способного обеспечить более точное прогнозирование риска. В Консенсусе европейских экспертов по артериальной жесткости 2012г говорится, что измерение каротидно-фemorальной СПВ имеет существенные преимущества перед оценкой классических факторов риска, так как напрямую отражает реально существующее поражение сосудистой стенки [21].

Действительно, показатели артериального давления (АД), гликемического профиля и липидного спектра крови, не являющиеся константными величинами, не могут однозначно определить характер повреждения сосудистой стенки, и временные колебания значений классических факторов риска, так называемых “циркулирующих” биомаркеров, можно рассматривать как “отпечатки” общего ССР в конкретный момент времени. Напротив, артериальная жесткость, объединяя долгосрочные негативные последствия всех факторов, рассматривается в качестве “тканевого” биомаркера, и пациенты с низким или умеренным риском по шкале SCORE, имеющие аномально высокую артериальную жесткость, могут быть отнесены к более высокой категории кардиоваскулярного риска [22].

В 2009г P. Nilsson предложил новую концептуальную модель высокого риска — раннее сосудистое старение (РСС), ядром которого является артериальная жесткость, соотношенная с хронологическим возрастом пациента [22]. На сегодняшний день хорошо изучены дополнительные компоненты данной концепции, к которым относятся гемодинамические проявления повышенной артериальной жесткости (изолированная систолическая артериальная гипертензия, увеличение пульсового, центрального систолического АД, показателей вариабельности АД [23], а также эндотелиальная дисфункция и хронический воспалительный статус [24].

Возрастные изменения крупных эластических артерий, выражающиеся в фиброзно-склеротическом утолщении интимального и медиального слоев, увеличении экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, разнонаправленных изменениях в количестве коллагена и эластина [25], характерны для нормального процесса старения [26]. На основании результатов многоцентрового исследования (n=11092) установлены нормальные и референсные значения показателя каротидно-фemorальной СПВ для каждого возрастного диапазона лиц без факторов ССР и асимптомных в отношении ССЗ [27].

В тоже время, при воздействии различных факторов ССР процессы сосудистого ремоделирования начинают развиваться в более раннем возрасте. РСС может быть верифицировано в случае превышения более чем на 2 стандартных отклонения либо на значении 90-го перцентиля каротидно-фemorальной СПВ, определенной в качестве нормальной для соответствующего возрастного диапазона [28]. Поскольку артериальная жесткость является кумулятивной мерой повреждающего воздействия факторов риска и старения на артериальную стенку, концепция РСС представляет собой рабочую модель для лучшего понимания процессов, приводящих к увеличению кардиоваскулярного риска, объединяя долгосрочные последствия всех выявленных и неидентифицированных факторов [28].

Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический инструмент при стратификации риска у пациентов с ожирением. Дисфункциональная ВЖТ, в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо (эпикардиального, периваскулярного), оказывая паракринные и эндокринные эффекты посредством секреции многочисленных адипоцитокинов, способствует развитию процессов сосудистого ремоделирования вследствие активации хронического воспаления, нарушения регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, неоангиогенеза [29]. Особое значение при висцеральном ожирении приобретают гипергликемия и отложение в сосудистой стенке конечных продуктов гликозилирования [28].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что висцеральное ожирение является фактором, ускоряющим связанное с возрастом увеличение артериальной жесткости. По данным проспективного исследования The Whitehall II Study (n=3769, длительность наблюдения 16 лет) одним из наиболее сильных предикторов величины СПВ в аорте оказалась ОТ: увеличение данного показателя на 10 см сопровождалось увеличением СПВ в аорте на 0,4 м/с [30]. Natale F, et al. продемонстрировали наличие независимой ассоциации эпикардиальной ВЖТ с параметрами артериальной жесткости [31]. Целый ряд исследований отражает наличие взаимосвязи между выраженностью и функциональной активностью периваскулярной ВЖТ и процессами сосудистого ремоделирования [32, 33].

Нами также был выполнен сравнительный анализ параметров артериальной жесткости у нормотензивных лиц в зависимости от наличия висцерального ожирения, диагностированного с помощью пороговой величины эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира. Анализ ригидности артерий выполнялся в ходе проведения бифункционального суточного мониторинга АД (монитор VPlab “МнСДП-3”, ООО “Петр Телегин”) с использованием технологии Vasotens, оценивали среднесуточную СПВ в аорте, определяемую по времени распространения волны, отраженной от бифуркации аорты, систолическое АД в аорте и индекс аугментации [34].

При отсутствии различий между группами с наличием/отсутствием данного критерия по половозрастному составу, уровням среднесуточного систолического и диастолического АД, частоте наличия факторов ССР (курение, отягощенная наследственность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия), в группе пациентов с висцеральным ожирением были выявлены достоверно более высокие значения СПВ в аорте ($7,9 \pm 0,7$ м/с против $7,5 \pm 0,5$ м/с, $p < 0,001$), индекса аугментации ($-28,0 \pm 19,8\%$ против $-40,3 \pm 16,5\%$, $p < 0,001$), среднесуточного

систолического АД в аорте ($109,7 \pm 5,6$ мм рт.ст. против $107,2 \pm 5,0$ мм рт.ст., $p < 0,01$) [35].

Для количественного определения зависимости величины СПВ в аорте от нескольких предикторов был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым выведением уравнения прогностической оценки. В качестве возможных предикторов изучались возраст пациентов, ИМТ, ОТ и толщина эпикардиального жира, как критерий выраженности висцерального ожирения, значения метаболических факторов риска (уровни глюкозы, липидов, мочевой кислоты, фибриногена крови), скорость клубочковой фильтрации, уровни среднесуточного систолического и диастолического АД. Получено регрессионное уравнение прогностической оценки величины СПВ в аорте: $САД * 0,023 + ДАД * 0,036 + \text{возраст} * 0,021 + [\text{сахар}] * 0,134 + ТЭЖ * 0,139$, где САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД в мм рт.ст., [сахар] — концентрация глюкозы крови натощак в ммоль/л, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира в мм. Уровень значимости каждого предиктора, включенного в прогностическую модель оценки величины СПВ в аорте, составил менее 0,01, а коэффициент детерминации модели — 0,9, что свидетельствует о её соответствии фактическим данным [35].

При изучении возможных взаимосвязей периваскулярной ВЖТ сонных артерий, оцениваемой по сонографически определяемой толщине “экстра-медиа” сонной артерии [36], и показателей артериальной жесткости мы получили высокодостоверную прямую корреляцию средней силы данного параметра со среднесуточной СПВ в аорте ($0,56$, $p < 0,001$) [37].

Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению ассоциации параметров ожирения и артериальной жесткости, вопросы стратификации ССР с помощью последних при ожирении мало изучены.

Ранее нами было продемонстрировано наличие ассоциации показателей артериальной жесткости с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных лиц с абдоминальным ожирением [38].

В последующем мы оценили частоту выявления субклинических органических поражений у данных пациентов в зависимости от наличия СПВ в аорте, равной или превышающей величину 75-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона (8,0 м/с для лиц 31-45 лет и 8,3 м/с для лиц 46-55 лет). Пациенты с “высокой” величиной СПВ в аорте отличались большей частотой выявления органических поражений: каротидного атеросклероза — 44,1% против 5,1% ($p < 0,01$), гипертрофии комплекса “интима-медиа” сонной артерии — 50,0% против 26,5% ($p < 0,05$), микроальбуминурии — 32,4% против 0% ($p < 0,01$). СПВ в аорте, равная или превышающая величину

75-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона, позволила выделить 75 процентов лиц с атеросклеротической бляшкой в сонных артериях среди всех пациентов с абдоминальным ожирением. При сравнительном анализе МС и СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля как альтернативного прогностического инструмента в случае использования критерия артериальной жесткости существенно повышалась специфичность прогностической модели в отношении выделения лиц с субклиническим атеросклерозом — 44,1% против 16,2% ($p < 0,01$) [39].

А поскольку визуализация субклинического атеросклероза, в первую очередь каротидного, с учетом возможности доступной неинвазивной оценки, — один из немногих веских аргументов отнесения пациента к категории высокого ССР [7], предикторы вероятности наличия каротидного атеросклероза могли бы занять основное место при проведении скрининга лиц высокого риска среди асимптомных в отношении ССЗ пациентов с ожирением.

В связи с этим, в качестве таких предикторов мы оценили возможность использования показателей артериальной жесткости. Наиболее значимой при прогнозировании каротидного атеросклероза оказалась комбинация СПВ в аорте, систолического АД в аорте, уровней гликемии натощак и мочевого кислоты крови. Для полученного уравнения $(-51,173 + \text{СПВ}_{\text{ао}} * 1,994 + \text{САД}_{\text{ао}} * 0,248 + \text{МК} * 5,794 + \text{ГН} * 0,79$, где $\text{СПВ}_{\text{ао}}$ — СПВ в аорте, $\text{САД}_{\text{ао}}$ — систолическое АД в аорте, МК — мочевая кислота крови, ГН — гликемия натощак) уровень значимости теста согласия оказался равным 0,82, а величина общего процента верных классификаций составила 91,7%, что говорит о ее высокой прогностической способности. При выполнении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,87, что указывает на высокое качество данной математической модели. При выбранной точке отсечения величины средней дневной СПВ в аорте в 8,1 м/с по данным ROC-анализа чувствительность и специфичность метода прогнозирования каротидного атеросклероза составили 85% и 76%, соответственно [40].

Данные результаты поднимают вопрос о поиске наиболее чувствительного и специфичного индикатора органических поражений при ожирении. Изучение показателей артериальной жесткости может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности субклинического атеросклероза и тем самым высокого ССР, не требующим дополнительных затрат. При этом крайне важным

является установление пороговых величин СПВ в качестве прогностического критерия в соответствии с возрастом, уровнями АД и наличием других факторов ССР.

Заключение

Профилактика ССЗ остается важной проблемой в области общественного здравоохранения и профилактической кардиологии. Переоценка исторически сложившейся концепции об ожирении как облигатном факторе риска ССЗ, анализ ассоциации ожирения и кардиоваскулярной патологии с учетом результатов новых исследований, внедрение в практику новых концептуальных моделей прогнозирования ССР позволят преодолеть возникающие “парадоксы ожирения”.

Включение в систему оценки риска многочисленных новых “циркулирующих” маркеров, обладающих минимальным прогностическим значением, несопоставимо с разработкой более эффективных методов для оценки субклинических органических поражений, в том числе процессов сосудистого ремоделирования, лежащих в основе РСС. Конечной целью данных исследований должен стать поиск наиболее эффективных способов профилактики ССЗ, своевременное применение которых способно вернуть процессы сосудистого ремоделирования в русло нормального сосудистого старения.

Будущие проспективные исследования, посвященные анализу ассоциации параметров артериальной жесткости и ССЗ, возможно, повысят роль этих параметров в системе риск-стратификации до независимых факторов высокого кардиоваскулярного риска. На текущий момент, оценка СПВ в аорте в рамках соответствующей концептуальной модели может стать простым и воспроизводимым методом прогнозирования наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, что будет полезно при стратификации риска дополнительно к его определению с помощью шкал-рискометров.

Пациенту с ожирением и риском по шкале SCORE менее 5 процентов в случае выявления “более высоких” значений СПВ в аорте по сравнению с нормальными для соответствующего возрастного диапазона (8,0 м/с для лиц 31-45 лет и 8,3 м/с для лиц 46-55 лет), целесообразно выполнение скрининга органических поражений, в первую очередь каротидного атеросклероза, для последующей реклассификации ССР и пересмотра объема необходимых профилактических мероприятий.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 5-10).
- 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. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
- Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311> (March 2013).
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
- Mathieu P, Poirier P, Pibarot P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009; 53: 577-84.
- Collins G, Altman D. Predicting the 10-year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ* 2012; 344: e4181.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Bluher M. Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 341-6.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2482-8.
- Flegal K, Kit B, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova Tyu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4(120): 111-7. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал 2015; 4(120): 111-7).
- The consensus of experts on a multidisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(6): 41-81. Russian (Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12(6): 41-81).
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome. *Cardiosomatika* 2012; 4: 51-4. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Грищенко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. Кардиосоматика 2012; 4: 51-4).
- Druzhilov MA, Otmakhov VV, Kuznetsova Tyu. Role of epicardial fat thickness determined by echocardiographic method in patients with metabolic syndrome. *Clinico-laboratory consilium* 2014; 3-4(50): 32-7. Russian (Дружилов М.А., Отмахов В.В., Кузнецова Т.Ю. Значение эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира при метаболическом синдроме. Клинико-лабораторный консилиум 2014; 3-4(50): 32-7).
- Boytsov SA, Karpov YuA, Kukharchuk VV, et al. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solutions. *Atherosclerosis i Dislipidemii* 2010; 1(1): 8-14. Russian (Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии 2010; 1(1): 8-14).
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen T, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European Heart Journal* 2010; 31: 883-91.
- Mitchell G, Hwang SJ, Vasan R, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-11.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 25(63): 636-46.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
- Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension* 2012; 30: 445-8.
- Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension* 2009; 54: 3-10.
- Nilsson P. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging. *Aging and Disease* 2014; 5(2): 109-13.
- Nilsson P. The concept of early vascular ageing — an update in 2015. *EMJ Diabet* 2015; 3(1): 80-6.
- Greenwald S. Aging of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211(2): 157-72.
- Mithell GF, Parise H, Benjamin E et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Hypertension* 2004; 45: 1239-48.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338-50.
- Nilsson P. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *European Endocrinology* 2015; 11(1): 26-31.
- Thalmann S, Meier C. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research* 2007; 75: 690-701.
- Johansen N, Vistisen D, Brunner E, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e37165.
- Natale F, Tedesco M, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.
- Verhagen S, Buijsrogge M, Vink A, et al. Secretion of adipocytokines by perivascular adipose tissue near stenotic and non-stenotic coronary artery segments in patients undergoing CABG. *Atherosclerosis* 2014; 233: 242-7.
- Lehman S, Massaro J, Schlett C, et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2010; 210: 656-61.
- Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research* 2013; 6: 11-5.
- Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia* 2016; 2(56):52-6. Russian (Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. Кардиология 2016; 2(56): 52-6).
- Skilton M, Sérusclat A, Sethu A et al. Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(2): 176-82.
- Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova Tyu, et al. The "extra-media" thickness of carotid arteries as a novel marker of perivascular visceral adipous tissue: accent on the relation with vascular remodeling parameters. *Russ J Cardiol* 2016; 4(132): 25-9. Russian (Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. и др. Толщина "экстра-медиа" сонных артерий как новый маркер периваскулярной висцеральной жировой ткани: акцент на ассоциацию с параметрами сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал 2016; 4(132): 25-9).
- Druzhilov MA, Otmakhov VV, Beteleva YuE, et al. Subclinical vessel lesion in normotensive patients with abdominal obesity: focus on arterial stiffness. *System Hypertension* 2013; 10(2): 46-52. Russian (Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е. и др. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость. Системные гипертензии 2013; 10(2): 46-52).
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova Tyu et al. Aortic pulse wave velocity as additional prognostic criteria in abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(3):49-53. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический критерий при абдоминальном ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(3):49-53).
- Druzhilova OYu, Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu, et al. Role of assessment of arterial stiffness in predicting carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Terapevticheskiy arkhiv* 2016; 4(88): 24-8. Russian (Дружилова О.Ю., Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. и др. Роль оценки артериальной жесткости при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением. Терапевтический архив 2016; 4(88): 24-8).