

На правах рукописи

Азимова Марина Олеговна

Состояние органов-мишеней, особенности суточного профиля артериального давления и распределение жировой ткани у больных с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Жернакова Юлия Валерьевна

Доктор медицинских наук,
академик РАН

Терновой Сергей Константинович

Официальные оппоненты:

Скибицкий Виталий Викентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Нуднов Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

Список сокращений

АГ	Артериальная гипертония
АД	Артериальное давление
АО	Абдоминальное ожирение
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДД	Диастолическая дисфункция
ИВ	Индекс времени
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	Индекс массы тела
ИОЛП	Индекс объема левого предсердия
ИОТ	Индекс относительной толщины стенок
КДР	Конечный диастолический размер
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
МЖП	Межжелудочковая перегородка
МЗАО	Метаболически здоровое абдоминальное ожирение
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
МС	Метаболический синдром
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ОТ	Окружность талии
ОТС	Относительная толщина стенок
ПОМ	Поражение органов-мишеней
ППТ	Площадь поверхности тела
САД	Систолическое артериальное давление
СД	Сахарный диабет
СДСЧ	Спектр доплеровского сдвига частот
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
САД	Систолическое артериальное давление
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
СПАД	Суточный профиль артериального давления
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ССС	Сердечно-сосудистая система
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХС	Холестерин
ЭКЖ	Эпикардальная жировая ткань
ЭхоКГ	Эхокардиография
PI	Пульсационный индекс
RI	Индекс резистентности

Введение

Сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности, как в России, так и во всем мире. Важнейшим фактором риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертензия (АГ). Известно, что у людей с ожирением риск развития АГ вдвое выше в сравнении с людьми, имеющими нормальную массу тела.

Особая роль отводится висцеральному типу ожирения. По данным исследования Framingham Heart Multidetector Computed Tomography Study показано, что у мужчин систолическое артериальное давление (АД) увеличивается на 3,3 мм рт.ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани. Под висцеральным ожирением понимается не только избыточное накопление интраабдоминальной жировой ткани, но и накопление жировой ткани в эктопических жировых депо: эпикардальной жировой ткани (ЭКЖ), почечной жировой ткани (периренальная и жировая ткань почечного синуса).

Избыточное накопление ЭКЖ может быть связано с развитием диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) и являться одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ даже у пациентов без АГ.

В ряде исследований подтверждена связь висцерального ожирения с развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП). Отложение жира в почечном синусе приводит к увеличению уровня интерстициального давления в почках за счет сдавления сосудов, выходящих из почки, включая почечную вену и лимфатические сосуды. Кроме этого показано, что накоплению жировой ткани в почечной паренхиме приводит к повреждению почек посредством липотоксичности, окислительного стресса, воспаления и фиброза.

В настоящее время активно изучается влияние ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа на сердечно-сосудистую систему (ССС) и состояние органов-мишеней. Препараты этой группы снижают уровень гликированного гемоглобина, не вызывая гипогликемию. Они способствуют снижению веса; уровня артериального давления, уровня мочевой кислоты в сыворотке. Механизмы влияния этой группы препаратов на сердечно-сосудистый риск в настоящее время до конца не ясны.

Цель исследования: изучить взаимосвязь состояния органов-мишеней, параметров суточного профиля артериального давления с особенностями распределения и количеством жировой ткани у лиц с различным метаболическим фенотипом (изолированное абдоминальное ожирение метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа), оценить влияние ингибирования натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа на уровень артериального давления, метаболические параметры, состояние органов-мишеней и выраженность жировых депо у пациентов с артериальной гипертонией, ассоциированной с метаболическим синдромом (с нарушением толерантности к глюкозе).

Задачи:

1. Определить объем подкожной, эпикардиальной, интраабдоминальной, подкожной, почечной (периренальной и жировой ткани почечного синуса) жировой ткани по данным МСКТ у лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

2. Определить и сопоставить параметры ремоделирования левых отделов сердца и диастолической функции левого желудочка с выраженностью эпикардиальной (по данным МСКТ и ЭхоКГ) и интраабдоминальной жировой ткани у лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

3. Изучить и сопоставить структурное и функциональное состояние почек с использованием ультразвуковых и лабораторных методов исследований с выраженностью почечной (периренальной, жировой ткани почечного синуса) и интраабдоминальной жировой ткани у лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

4. Оценить и провести сравнительный анализ показателей углеводного, липидного обменов, уровня адипонектина, лептина, иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) в сопоставлении с выраженностью эпикардиальной, почечной (периренальной и жировой ткани почечного синуса), интраабдоминальной жировой ткани у лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

5. Изучить параметры суточного профиля артериального давления (СПАД) в сопоставлении с выраженностью висцеральной жировой ткани различной локализации и

метаболическими параметрами у лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

6. Изучить влияние 24-недельной терапии эмпаглифлозином на метаболические параметры, суточный профиль артериального давления, состояние органов-мишеней (сердца и почек), выраженность эпикардальной, почечной, интраабдоминальной жировой ткани у пациентов с АГ, ассоциированной с МС (с нарушением толерантности к глюкозе).

Научная новизна

В настоящей работе впервые в рамках единого исследования проведена комплексная оценка распределения жировой ткани с оценкой выраженности висцеральной жировой ткани различной локализации: эпикардальной, почечной (периренальной и жировой ткани почечного синуса), интраабдоминальной и подкожной жировой ткани в сопоставлении со структурно-функциональной оценкой левых отделов сердца, почек, уровнем АД, показателями углеводного, липидного обменов, уровнем адипонектина, лептина, иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на различных этапах кардиометаболического континуума (у лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа).

Впервые выявлена связь распределения жировой ткани (объем жировых депо и соотношение подкожной жировой ткани к висцеральной) с метаболическим фенотипом и состоянием органов-мишеней. Определено, что снижение соотношения подкожной жировой ткани к висцеральной наряду с увеличением эктопических жировых депо сопровождается ухудшением метаболического профиля и состояния органов-мишеней. В работе выявлено поражение органов-мишеней у лиц с метаболически здоровым абдоминальным ожирением (на самых ранних этапах кардиометаболического континуума).

Впервые оценено влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (эмпаглифлозина) на уровень артериального давления, метаболические параметры, состояние органов-мишеней и выраженность жировых депо у пациентов с метаболическим синдромом. Показано, что применение эмпаглифлозина сопровождается снижением АД, улучшением метаболического профиля, состояния

диастолической функции и уменьшением выраженности жировых депо у пациентов с метаболическим синдромом и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Практическая значимость

Результаты работы позволили определить вклад висцеральной жировой ткани различной локализации в поражение органов-мишеней, в том числе у пациентов с АГ, ассоциированной с МС, оценить возможность выраженности локальных жировых депо служить маркером высокого риска поражения органов-мишеней у лиц на ранних этапах кардиометаболического континуума, выделить пациентов с высоким риском развития поражения органов-мишеней, разработать новые диагностические подходы у данной категории больных и методы их коррекции.

На основании проведенного исследования установлена возможность использования ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (эмпаглифлозина) в качестве препарата, улучшающего параметры СПАД, метаболические показатели, состояние органов-мишеней и выраженность жировых депо у пациентов с метаболическим синдромом и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Избыточное накопление висцеральной жировой ткани различной локализации (эпикардиальной, почечной, интраабдоминальной) с уменьшением отношения подкожной жировой ткани к интраабдоминальной жировой ткани определяют метаболически неблагоприятный фенотип у лиц с ожирением.

2. У лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа толщина эпикардиальной жировой ткани связана с параметрами ремоделирования левых отделов сердца и параметрами диастолической функции левого желудочка.

3. У лиц с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа увеличение количества почечной жировой ткани (периренальная и жировая ткань почечного синуса) связано со снижением функции почек и повышением периферического сопротивления кровотоку.

4. Увеличение количества висцеральной жировой ткани (эпикардиальной, почечной, интраабдоминальной) сопровождается нарушением углеводного, липидного обменов, снижением уровня адипонектина и повышением уровня лептина в крови у лиц

с изолированным абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

5. У лиц с абдоминальным ожирением повышение уровня АД по данным СМАД связано с увеличением количества висцеральной жировой ткани (эпикардиальной, почечной, интраабдоминальной).

6. 24-недельная терапия эмпаглифлозином у пациентов с МС (с нарушением толерантности к глюкозе) приводит к улучшению метаболического профиля, снижению уровня АД, улучшению диастолической функции ЛЖ, уменьшению количества эпикардиальной, почечной и интраабдоминальной жировой ткани.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России 25 августа 2020 года (протокол № 6). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 6 тезисов. Материалы работы представлены на российских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 169 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 6 рисунками.

Личный вклад автора

Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения, создана база данных, выполнена статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных данных. Автор проводил оценку клинического состояния

больных на контрольной точке, проводил интерпретацию полученных лабораторных и инструментальных данных. Автор подготовил стендовые доклады на различные российские и международные конференции, предоставил статьи к публикации в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Работа проведена на базе отдела гипертонии и отдела томографии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ.

В исследование с сентября 2017 г. по август 2019 г. было включено 156 пациентов обоего пола в возрасте 18-45 лет с абдоминальным ожирением (АО) (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), проходивших амбулаторное обследование в отделе гипертонии ИКК им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии, удовлетворяющих критериям включения/исключения.

Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с изолированным абдоминальным ожирением, наличием не более одного дополнительного фактора риска МС - метаболически здоровое абдоминальное ожирение (МЗАО), при этом, наличие АГ допускалось, так как АГ не является основным критерием МС; во 2-ю группу вошли пациенты с МС, 3 группу составили пациенты с впервые выявленным СД.

Критерии включения: пол мужской и женский, возраст от 18 до 45 лет: 110 человек с абдоминальным ожирением (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и 20 человек - здоровые добровольцы – лица без АО и факторов риска ССЗ.

Критерии исключения: 1. Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность); 2. Вторичные рефрактерные формы артериальной гипертонии; 3. Клинически значимые нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,75, креатинин крови >130 ммоль/л, протеинурия); 4. Нарушение функции печени; 5. Онкологические заболевания; 6. Воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний); 7. Прием снотворных, транквилизаторов и психотропных средств; 8. Нестабильность веса (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 месяцев или участие в программах

по его снижению); 9. Беременность или грудное вскармливание; 10. Любые клинические состояния, которые, по мнению врача могут помешать участию пациента в исследовании. 11. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Первую группу составили лица с метаболически здоровым абдоминальным ожирением (МЗАО) (n=50) со средним возрастом $37,9 \pm 6,4$ лет, среди которых 38% мужчин и 62% женщин. Во вторую группу вошли лица с МС (n=88), со средним возрастом $38,4 \pm 5,7$ лет и распределением по полу: 72,7% мужчин и 27,3% женщин. Третью группу составили лица с впервые выявленным СД (n=18) и средним возрастом $39,8 \pm 4,1$ лет, 55,6% мужчин и 44,4% женщин. В контрольную группу включено 20 человек без ожирения и не более чем одним ФР со средним возрастом $35,7 \pm 4,0$ лет и распределением по полу: 45% мужчин и 55% женщин. Следует отметить, что группу пациентов с МС в большей степени составили мужчины (72,7%), а группу с МЗАО, напротив, женщины (62%) (Табл.1).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп.

	Контрольн ая группа		МЗАО (1 группа)		МС (2 группа)		СД (3 группа)		p
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	
Количество человек	20		50		88		18		
Пол n %	9 45%	11 55%	19 38%	31 62%	64 72,7%	24 27,3%	10 55,6%	8 44,4%	p<0,001
Средний возраст, лет	35,7±4,0		37,9±6,4		38,4±5,7		39,8±4,1		p ₁ <0,001; p ₂ =0,065; p ₃ =0,041; p ₄ =0,789; p ₅ <0,001; p ₆ <0,001.
ИМТ, кг/м ²	23,0±3,4		30,9±4,8		33,0±4,9		32,8±3,4		p ₁ <0,001; p ₂ =0,009; p ₃ =0,036; p ₄ =0,933; p ₅ <0,001; p ₆ <0,001.
ОТ, см	75,6±12,7		99,8±11,8		108,9±12,0		108,6±10,8		p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ =0,012; p ₄ =0,886; p ₅ <0,001; p ₆ <0,001.
САД клин, мм рт.ст.	110,2±11,5		124,8±13,3		138,4±18,2		141,2±13,3		p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001; p ₄ =0,256; p ₅ <0,001; p ₆ <0,001.
ДАД клин, мм рт.ст.	69,8±9,0		80,9±13,1		88,3±15,1		88,9±11,0		p ₁ =0,003; p ₂ =0,011; p ₃ <0,001; p ₄ =0,574; p ₅ <0,001; p ₆ <0,001.

p-значения приведены для критерия множественных сравнений Тьюки для неравных групп, где p₁ - достоверность различий между 0 и 1 группами, p₂ - между 1 и 2 группами, p₃ - между 1 и 3 группами, p₄ - между 2 и 3 группами, p₅ - между 0 и 2 группами, p₆ - между 0 и 3 группами

Методы исследования

Антропометрические методы.

У всех включенных в исследование пациентов определялась окружность талии, измерялись рост, вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2.$$

Лабораторные анализы.

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные исследования клинического и биохимического анализов крови (определялись уровни: холестерина (ХС), триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевой кислоты, креатинина, цистатина С, глюкозы, инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности, адипонектина, лептина), проводился 2х часовой тест толерантности к глюкозе, клинический анализ мочи, определение микроальбуминурии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по уровню креатинина с использованием формулы СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), по уровню цистатина С с использованием формулы Hoek: $\text{СКФ} = -4,32 + 80,35 / \text{цистатин С (мг/л)}$.

Инструментальные методы исследования.

Мультиспиральная компьютерная томография.

Мультиспиральная компьютерная томография проводилась на аппарате Toshiba Aquillion 640 (Япония). Исследование жировой ткани выполнялось в диапазоне радиосигнала от -150 до -30 (оконный центр -90 HU) по шкале Хаунсфилда (HU). Для оценки объема ЭКЖ проводились срезы толщиной 0,5 см, начиная от основания сердца на уровне корня аорты и заканчивая верхушкой сердца супрадиафрагмально. Для расчета объема ЭКЖ в каждом срезе вручную прорисовывался контур париетального перикарда, жир внутри перикарда – эпикардиальный. С целью определения общего объема ЭКЖ, полученные значения автоматически суммировались с предоставлением результатов в мл.

Для определения объема жировой ткани почек проводились срезы толщиной 1 см. Анализировали левую почку. Для расчета объема жировой ткани почечного синуса в каждом срезе вручную прорисовывался внешний контур левой почки, жировая ткань, располагающаяся внутри классифицируется как жировая ткань почечного синуса. С целью определения общего объема жировой ткани почечного синуса, полученные значения автоматически суммировались с предоставлением результатов в мл. Объем

периренальной жировой ткани определялся, начиная от верхнего полюса левой почки, заканчивая нижним полюсом. Для расчета объема периренальной жировой ткани в каждом срезе вручную прорисовывался контур фасции Герота. С целью определения общего объема периренальной жировой ткани, полученные значения автоматически суммировались с предоставлением результатов в мл, после чего от этого значения вычитался объем

Сканирование абдоминальной жировой ткани осуществлялось на уровне L3-L4 посредством среза толщиной 0,8см. На данных уровнях после цветовой маркировки и разделения подкожного и висцерального жира проводился расчет площади жировой ткани при помощи автоматизированного приложения Fatmeasure. Обработку полученных DICOM изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции ToshibaAquillion 640. Объем абдоминальной жировой ткани рассчитывался умножением площади жировой ткани (см²) на толщину среза (см). Отношение подкожного жира к висцеральному рассчитывался делением одного параметра на другой соответственно.

Эхокардиография.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на приборах Vivid E9, Vivid 7 (GE Healthcare, США). Определялись конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМЖП})^3 - \text{КДР}^3]) + 0,6 \text{грамм}$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности (ППТ) (г/м²). У пациентов с избыточной массой тела и ожирением индекс массы миокарда левого желудочка дополнительно рассчитывался по формулам:

$$\text{ИММЛЖ (г/м)} = \text{ММЛЖ (г)}/\text{рост (м)}; \text{ИММЛЖ (г/м}^{2,7}) = \text{ММЛЖ (г)}/\text{рост (м)}^{2,7}$$

Индекс относительной толщины рассчитывался по формуле:

$$\text{ИОТлж} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ}/\text{КДР ЛЖ}.$$

Определялся переднезадний линейный размер левого предсердия (ЛП) из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, измерялся объем ЛП (Viplane). Индекс объема левого предсердия рассчитывали по формуле: ИОЛП= объем ЛП / ППТ.

Для оценки диастолической функции (ДФ) ЛЖ проводили доплеровское исследование трансмитрального потока из апикальной 4-х камерной позиции. Рассчитывали максимальные скорости кровотока раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (E/A). Нарушением диастолической функции ЛЖ считали соотношение E/A <0,8 и >1,5. С помощью тканевой миокардиальной доплерографии измерялись скоростные показатели движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (Em септальная и латеральная). Для анализа брали среднюю величину измерений трех сердечных циклов.

У всех лиц, включенных в исследование, определялась толщина ЭКЖ в В-режиме в парастернальной позиции по длинной и короткой осям ЛЖ в конце систолы и в конце диастолы по линии, перпендикулярной свободной стенке миокарда правого желудочка (перпендикулярно аортальному кольцу, и МЖП). Измерения проводились в течение 3 сердечных циклов, за значение толщины ЭКЖ принималось среднее из трех последовательных величин.

Ультразвуковое исследование почек и ультразвуковое доплеровское сканирование почечных артерий.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек проводилось на аппарате Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH&Co OG, Austria). Оценивалось их расположение, контуры, размеры, дифференцировка паренхимы и срединного комплекса (почечного синуса), размеры чашечно-лоханочной системы (при их дилатации), подвижность почек. Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось на аппарате Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH&Co OG, Austria) конвексным датчиком с частотой 2-5 мГц и конвексным матричным датчиком с частотой 1-7 мГц в режимах цветового доплеровского картирования и импульсно-волновом в положении пациента лежа на спине из заднебокового доступа. Для определения состояния почечной гемодинамики производилась оценка пиковой (максимальной) систолической (V_{max} , см/с), конечной диастолической (V_{min} , см/с) скоростей артериального кровотока, определяемых на вершине максимального систолического пика и в конце диастолы (отметки уровни V_{max} , V_{min} , оконтуривание осуществлялись вручную на СДСЧ с помощью специальных линий курсора, вызываемых на экран с помощью клавиатуры).

Индекс резистентности (RI), отображающий сопротивление кровотоку определялся по формуле: $RI=(V_{max}-V_{min})/V_{max}$.

Пульсационный индекс (PI), характеризующий упругоэластичные свойства артерий, определялся по формуле: $PI=(V_{max}-V_{min})/V_{mean}$.

Индексы рассчитывались автоматически с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований.

Суточное мониторирование артериального давления.

Определение параметров суточного профиля АД проводилось методом суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью монитора АВРМ-04 (Mediteck, Венгрия) с оценкой среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, среднего пульсового АД, индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ) вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток.

Статистический анализ данных.

Статистический анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Statistica v. 10.0. С использованием критерия Шапиро-Уилка все непрерывные переменные исходно проверялись на нормальность. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, приведены средние значения и стандартные отклонения. Непрерывные показатели, для которых отвергалась гипотеза о нормальном распределении, представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, максимального (Max) и минимального (Min) значений. Гипотезы о равенстве средних популяционных значений в трех группах проверялись с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для показателей, у которых отвергалась гипотеза о нормальном распределении, использовался непараметрических аналог дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллеса и применялся ранговый критерий Дана множественных сравнений для выявления попарных различий между группами. Мету линейной связи между непрерывными показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми при проверке гипотез считались различия при $p<0,05$. Для построения критериев для бинарной классификации применялся ROC-анализ. Оценка прогностического потенциала непрерывного показателя для предсказания по нему значения некоторого бинарного признака производилась визуально по графику ROC-кривой, а также численно по количественной характеристике графика – AUC (площадь под кривой) с доверительным интервалом. Для выявления показателя с наибольшим прогностическим потенциалом производились множественные попарные сравнения

AUC, при этом использовалась поправка Холма на множественные сравнения. Оценка доверительного интервала и попарные сравнения для показателя AUC проводились с использованием функций из R-пакета “pROC”, метод расчёта – “delong” (обоснование в [i]). Отрезные точки по показателям выделялись из условия максимизация индекса Юдена (равного чувствительность + специфичность – 1) или из условия минимизации модуля разности чувствительности и специфичности, для их получения использовались функции из R-пакета “cutpountr”. Для оценки независимого вклада предиктора в риск развития заболевания проводился анализ с использованием логистической регрессии. Для сравнения моделей логистических регрессий и оценки их качества использовался псевдо R квадрат. Отсутствие эффекта мультиколлинеарности среди предикторов, входящих в модель, контролировалось с использованием показателя VIF (дисперсионный фактор инфляции): предикторы, имеющие $VIF > 3$, поочерёдно удалялись из модели. Также при формировании финальной модели поочерёдно удалялись все статистически не значимые предикторы.

Результаты исследования и их обсуждение.

При анализе данных МСКТ выявлено, что объем интраабдоминального жира был достоверно больше у лиц с МЗАО, МС и СД, в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). По объему подкожного жира группы МЗАО, МС и СД не различались ($p_2 = 0,41$, $p_3 = 0,076$, $p_4 = 0,303$). (рис.1). При этом в группе МЗАО отношение подкожного жира к висцеральному было сопоставимо со здоровыми лицами ($p_1 = 0,654$), что, по-видимому, и определяет их метаболическое благополучие, а в группах МС и СД данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p_5 = 0,002$; $p_6 < 0,001$, соответственно) и МЗАО ($p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$, соответственно) за счет увеличения висцерального жира. (рис.2)

Объем ЭКЖ у лиц с МЗАО, также как в группах МС и СД был достоверно выше, чем в группе контроля ($p_1 < 0,001$, $p_5 < 0,001$, $p_6 < 0,001$, соответственно), между собой группы МЗАО, МС и СД не различались.

Объем периренального жира и жира почечного синуса в группах МЗАО, МС и СД также был достоверно больше, чем в группе контроля ($p_1 < 0,001$, $p_5 < 0,001$, $p_6 < 0,001$), однако в группе МЗАО – статистически значимо ниже, чем в группе МС ($p_2 = 0,001$), группы МС и СД между собой не различались ($p_4 = 0,08$). (рис.1)

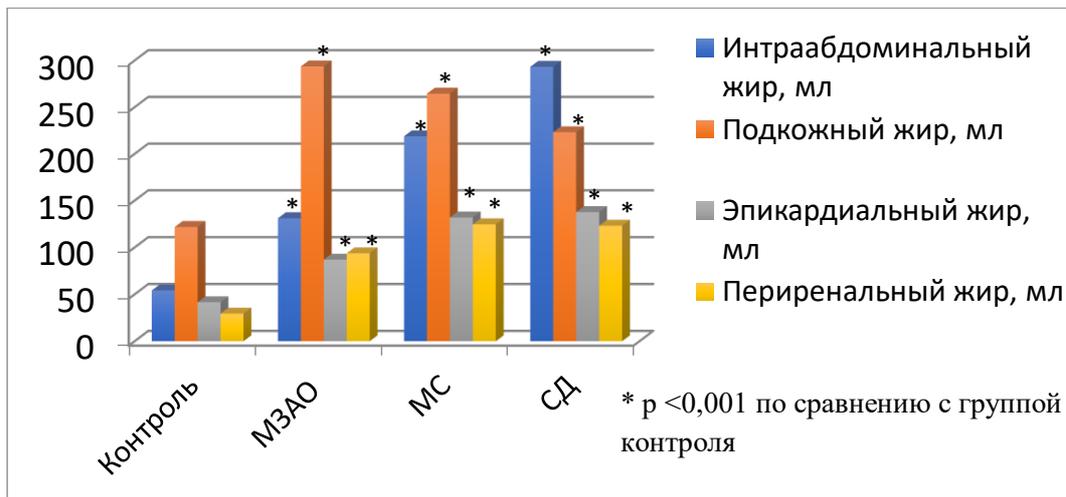


Рис.1. Распределение жировой ткани у пациентов с МЗАО, МС, СД и у здоровых

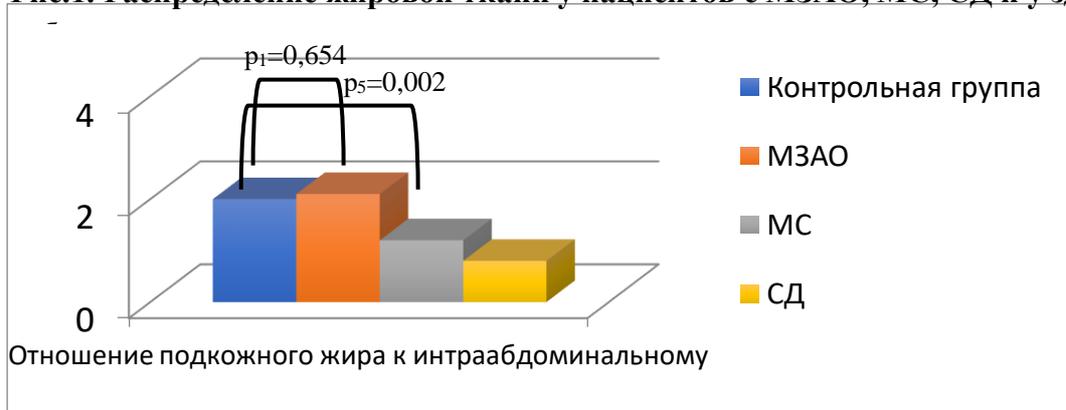


Рис.2. Отношение подкожной к интраабдоминальной жировой ткани у лиц с МЗАО, МС, СД и у здоровых добровольцев

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало тесную связь объема интраабдоминальной жировой ткани, с объемом ЭКЖ ($r=0,78$; $p<0,01$), объемом периренальной жировой ткани ($r=0,53$; $p<0,01$), и с объемом жировой ткани почечного синуса ($r=0,77$; $p<0,01$). Отрицательная корреляция наблюдалась между объемом ЭКЖ и отношением подкожная/интраабдоминальная жировая ткань ($r = -0,56$; $p<0,01$), в большей мере определяющим метаболический статус. Объем периренальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса также отрицательно коррелировал с отношением подкожной к интраабдоминальной жировой ткани ($r= -0,45$, $p<0,01$; $r=0,24$, $p<0,01$, соответственно). (Табл.2)

Кроме этого, нами проанализирована связь количества ЭКЖ, измеренной различными методами - МСКТ и ЭхоКГ. Выявлена достоверная корреляция между толщиной ЭКЖ, измеренной с помощью ЭхоКГ, как в систолу, так и в диастолу с объемом ЭКЖ, измеренным с помощью МСКТ (ЭКЖ в систолу $r = 0,89$; $p<0,01$, ЭКЖ в диастолу $r=0,63$; $p<0,01$) (Табл. 2), таким образом метод ЭхоКГ может применяться с целью определения выраженности ЭКЖ, как более доступный.

Таблица 2. Корреляционные связи между объемом ЭКЖ и объемом интраабдоминального, подкожного, почечного жира по данным МСКТ и толщиной ЭКЖ по данным ЭхоКГ у лиц с АО.

	Объем ЭКЖ	Периренальный жир	Жировая ткань почечного синуса
Интраабдоминальный жир, мл	$r = 0,78^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,66^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,75^*$ ($p < 0,01$)
Подкожный жир, мл	$r = 0,20^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,13$ ($p = 0,12$)	$r = 0,14$ ($p = 0,09$)
Отношение подкожного жира к интраабдоминальному жиру	$r = -0,56^*$ ($p < 0,01$)	$r = -0,45^*$ ($p < 0,01$)	$r = -0,54^*$ ($p < 0,01$)
Толщина ЭКЖ по ЭхоКГ в систолу, см	$r = 0,89^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,54^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,69^*$ ($p < 0,01$)
Толщина ЭКЖ по ЭхоКГ в систолу, см	$r = 0,63^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,50^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,50^*$ ($p < 0,01$)
Периренальный жир, мл	$r = 0,53^*$ ($p < 0,01$)		$r = 0,56^*$ ($p < 0,01$)
Жировая ткань почечного синуса, мл	$r = 0,77^*$ ($p < 0,01$)	$r = 0,56^*$ ($p < 0,01$)	

p-значения приведены для коэффициента корреляции Спирмена; * - отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции

При оценке параметров тканевой и трансмитральной доплерографии было выявлено нарушение диастолической функции во всех группах лиц с абдоминальным ожирением, в том числе у 30% лиц с МЗАО: E/Em была достоверно выше и в группе МЗАО, и в группах МС и СД по сравнению с группой контроля, при этом, различий между группами МЗАО, МС и СД выявлено не было. Скоростные показатели движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу линейно уменьшались от группы МЗАО к группе СД, статистически значимо отличаясь от группы контроля. При этом, группы МС и СД не различались по скорости раннего диастолического движения септальной ($p = 0,979$) и латеральной ($p = 0,751$) стенок. По соотношению E/A не различались группы лиц с МЗАО и здоровых добровольцев ($p = 0,14$). (Рис. 3)

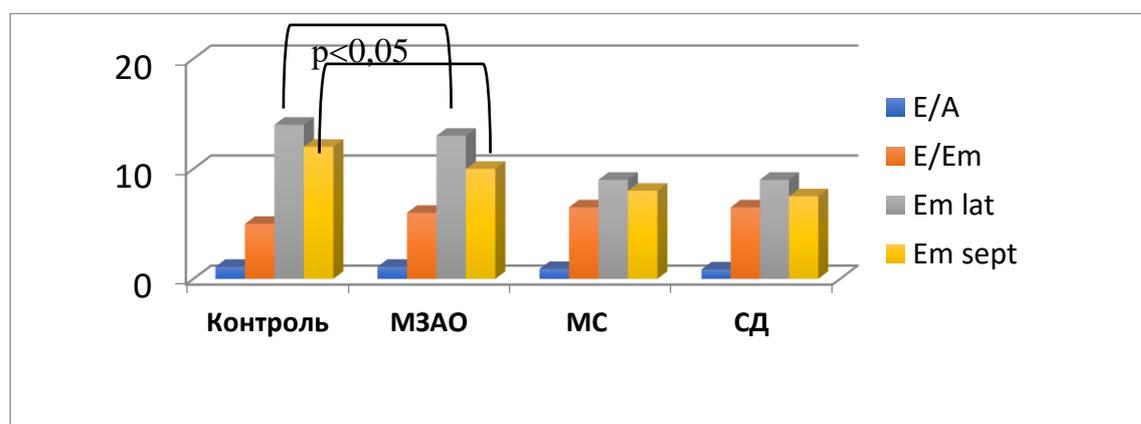


Рис. 3. Показатели диастолической функции у лиц с МЗАО, МС

ММЛЖ и ИММЛЖ были достоверно больше у лиц с МС и СД по сравнению с группой МЗАО и здоровых добровольцев ($p < 0,05$), которые между собой не различались (Рис.4).

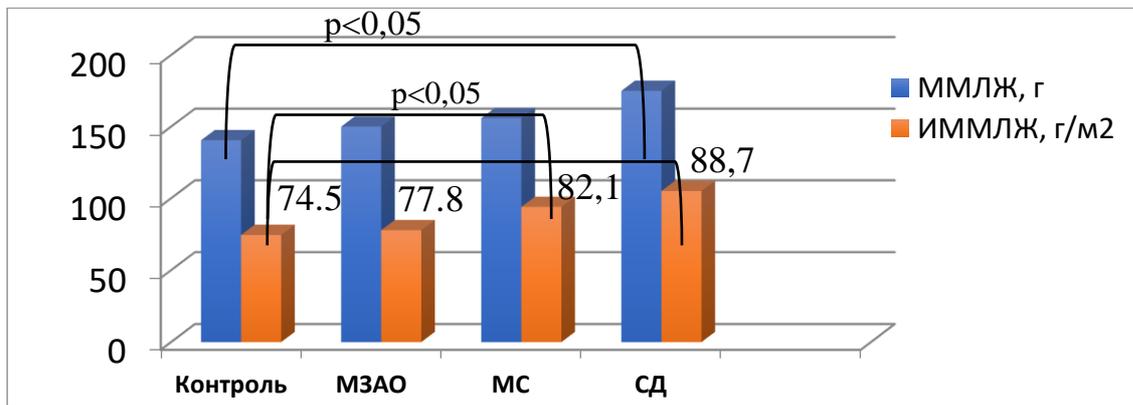


Рис.4. Параметры ремоделирования ЛЖ у лиц с МЗАО, МС и СД

Нами построена модель логистической регрессии с включением факторов, влияющих на риск развития диастолической дисфункции у лиц с абдоминальным ожирением. При пошаговой регрессии переменные, которые тесно коррелировали между собой были исключены из анализа, основными параметрами стали САД, ИМТ и ЭКЖ. По результатам анализа выявлено, что объём ЭКЖ вносит более значительный вклад в риск развития диастолической дисфункции ЛЖ, чем среднее АД и ИМТ. При увеличении среднего АД на 11,3 мм рт. ст. отношение шансов возникновения диастолической дисфункции ЛЖ составляет 1,87 (1,21-2,88; $p < 0,01$) при увеличении ИМТ на $5,5 \text{ кг/м}^2$ – 1,99 (1,21-3,28; $p < 0,01$); и, наконец, при увеличении объёма ЭКЖ на 58,53мл – 6,35 (3,50-11,50; $p < 0,001$). (рис.5)

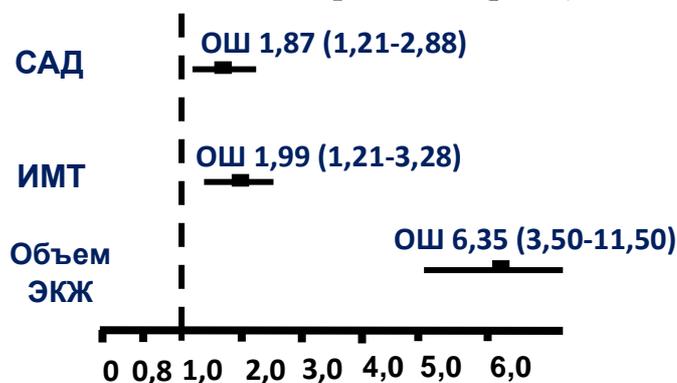


Рис. 5. Относительный риск развития диастолической дисфункции в зависимости от САД, ИМТ и объема эпикардиальной жировой ткани.

Применение ROC-анализа показало, что толщина ЭКЖ, определяемая с помощью ЭхоКГ может служить маркером высокого риска развития диастолической дисфункции ЛЖ.

На основании полученных данных рассчитаны отрезные значения толщины ЭКЖ, как критериев высоко риска развития диастолической дисфункции: Точка Юдена по толщине ЭКЖ в систолу – 7,5 мм ($Se = 78,3\%$, $Sp = 96,8\%$), Точка Юдена по толщине ЭКЖ в диастолу – 4 мм ($Se = 80,7\%$, $Sp = 65,6\%$). В качестве сравнения выполнен ROC-

анализ для данных, полученных с помощью МСКТ («золотой стандарт») (Рис. 6). При этом толщина ЭКЖ в систолу обладает наибольшим предсказательным потенциалом - AUC для этого показателя статистически значимо выше, чем AUC для объёма ЭКЖ и толщины ЭКЖ в диастолу ($p = 0.014$ и 0.001 , соответственно).

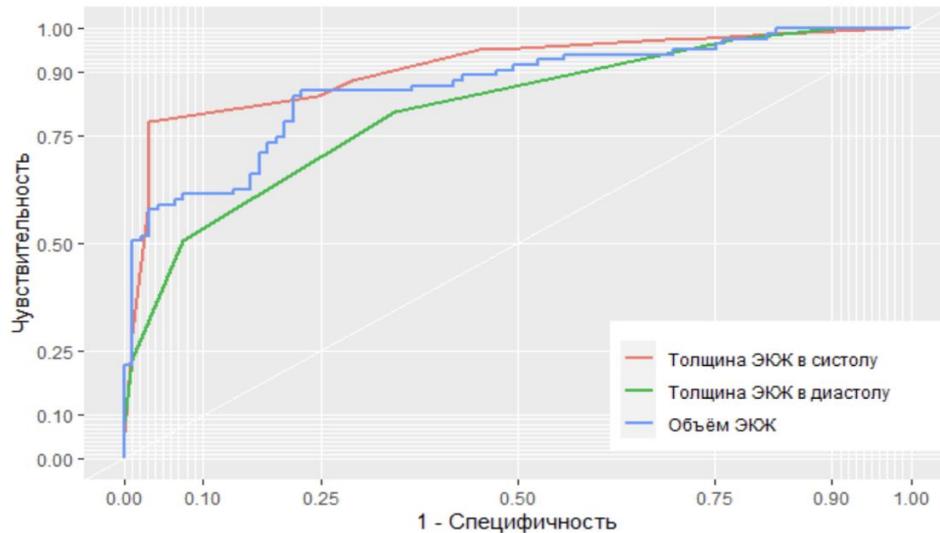


Рис. 6. ROC-кривые для показателей толщины и объема ЭКЖ

При анализе функционального состояния почек выявлено, что СКФ была достоверно выше в контрольной группе и МЗАО по сравнению с группами МС и СД ($p < 0,05$). При этом, следует отметить, что СКФ, рассчитанная с использованием цистатина С была ниже в сравнении с СКФ с использованием креатинина (рис.7). При оценке микроальбуминурии (МАУ) выявлено статистически значимое увеличение МАУ от группы МЗАО к группе СД. Все исследуемые группы достоверно различались между собой по уровню микроальбумина в моче ($p < 0,05$).

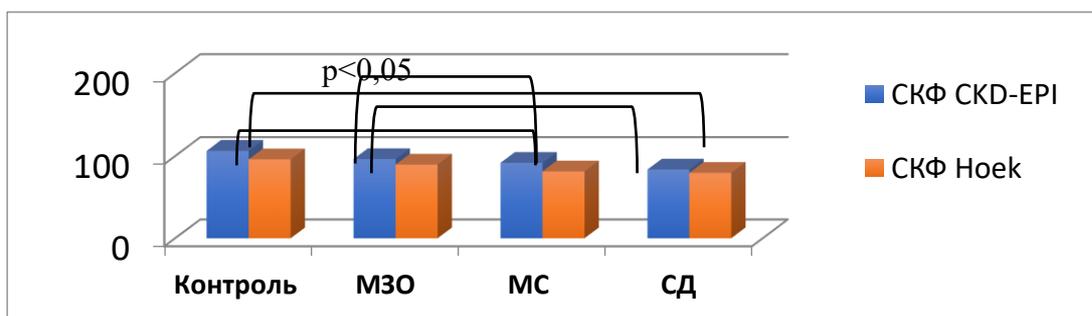


Рис. 7. СКФ у лиц с МЗАО, МС и СД.

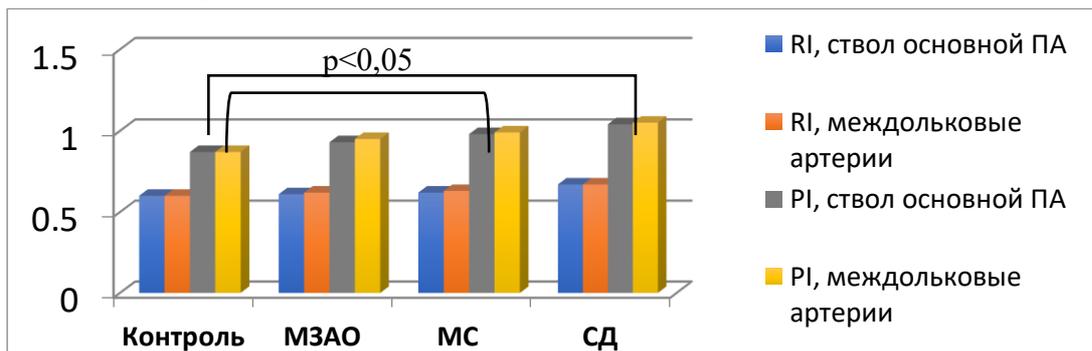


Рис.8. Показатели почечной гемодинамики у лиц с МЗАО, МС и СД.

При оценке почечной гемодинамики выявлено достоверное увеличение значений RI и PI на стволе основной ПА и междольковых артериях коркового слоя в группах лиц с МЗАО, МС и СД в сравнении с группой контроля. Группы с МЗАО и МС были сопоставимы. (рис.8)

Выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь выраженности жировых депо и СКФ, определенной как по формуле СКД-ЕРІ, так и по формуле Ноек. При этом, связь с СКФ, определенной по формуле Ноек, была несколько выше, в сравнении с СКФ, определенной по формуле СКД-ЕРІ. (Табл. 3). Положительная связь выявлена между периренальной жировой тканью, жировой тканью почечного синуса, интраабдоминальной жировой тканью и индексами RI и PI как на стволе основной почечной артерии, так и на междольковых артериях коркового слоя. (Табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи между объемом периренального жира, жировой тканью почечного синуса и объемом интраабдоминального жира с СКФ и показателями почечной гемодинамики

	Периренальный жир	Жировая ткань почечного синуса	Интраабд. жир
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин /1,73м ²	r = -0,32*(p<0,01)	r = -0,25*(p<0,01)	r = -0,41*(p<0,01)
СКФ НОЕК, мл/мин /1,73м ²	r = -0,44*(p<0, 01)	r = -0,35*(p<0,01)	r = -0,42*(p<0,01)
Миакроальбумин в моче, мг/л	r = 0,41*(p<0, 01)	r = 0,45*(p<0, 01)	r = 0,45*(p<0, 01)
RI, ствол основной ПА	r = 0,25* (p<0,01)	r = 0,29* (p<0,01)	r = 0,42* (p<0,01)
RI, междольковые артерии	r = 0,30* (p<0,01)	r = 0,28* (p<0,01)	r = 0,43* (p<0,01)
PI, ствол основной ПА	r = 0,36* (p<0,01)	r = 0,35* (p<0,01)	r = 0,48* (p<0,01)
PI, междольковые артерии	r = 0,37* (p<0,01)	r = 0,29* (p<0,01)	r = 0,47* (p<0,01)

p-значения приведены для коэффициента корреляции Спирмена; *- отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции

Объем ЭКЖ (по данным МСКТ) положительно коррелировал с индексом инсулинорезистентности НОМА (r=0,51; p<0,01), с уровнем глюкозы плазмы (r=0,31; p<0,01), инсулина (r=0,50; p<0,01), мочевой кислоты (r=0,45; p<0,01), ТГ (r=0,34; p<0,01), лептина (r =0,34; p<0,01) и отрицательно – с уровнем ХС ЛПВП (r=-0,35; p<0,01) и адипонектина (r =-0,56; p<0,01). Периренальная жировая ткань и жировая ткань почечного синуса статистически значимо соотносились с уровнем глюкозы плазмы (r=0,29, p<0,01; r=0,40, p<0,01), мочевой кислоты (r=0,47, p<0,01; r=0,38, p<0,01), ТГ (r=0,45, p<0,01; r=0,38, p<0,01), инсулина (r=0,38, p<0,01; r=0,46, p<0,01), лептина (r=0,21, p<0,01; r=0,32, p<0,01), индексом инсулинорезистентности НОМА (r=0,40, p<0,01; r=0,49, p<0,01). Отрицательная корреляционная связь была обнаружена между

уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,43$, $p < 0,01$; $r = -0,35$, $p < 0,01$) и адипонектина ($r = -0,54$, $p < 0,01$; $r = -0,60$; $p < 0,01$).

Артериальная гипертензия была выявлена у 30% лиц с МЗАО, у 62,5% лиц с МС и у 72,2% лиц с СД. При анализе суточного профиля АД по данным СМАД выявлено линейное увеличение средних значений САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы от группы МЗАО к группе лиц с СД, при этом данные показатели во всех 3-х группах статистически значимо отличались от группы контроля. Показатели «нагрузки давлением» индексы времени для САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы в группах лиц с МЗАО, МС и СД также были достоверно выше, чем в группе контроля, группы МС и СД по параметрам СПАД не различались.

Выявлена достоверная прямая связь между параметрами СПАД и интраабдоминальной жировой тканью: среднесуточными САД ($r = 0,28$; $p < 0,01$) и ДАД ($r = 0,26$; $p < 0,01$). Объем ЭКЖ, периренальная жировая ткань и жировая ткань синуса почки также были статистически значимо связаны со среднесуточными САД ($r = 0,22$, $p < 0,01$; $r = 0,34$, $p < 0,01$ и $r = 0,22$, $p < 0,01$ соответственно) и ДАД ($r = 0,20$; $p < 0,01$; $r = 0,32$, $p < 0,01$ и $r = 0,17$; $p < 0,01$, соответственно).

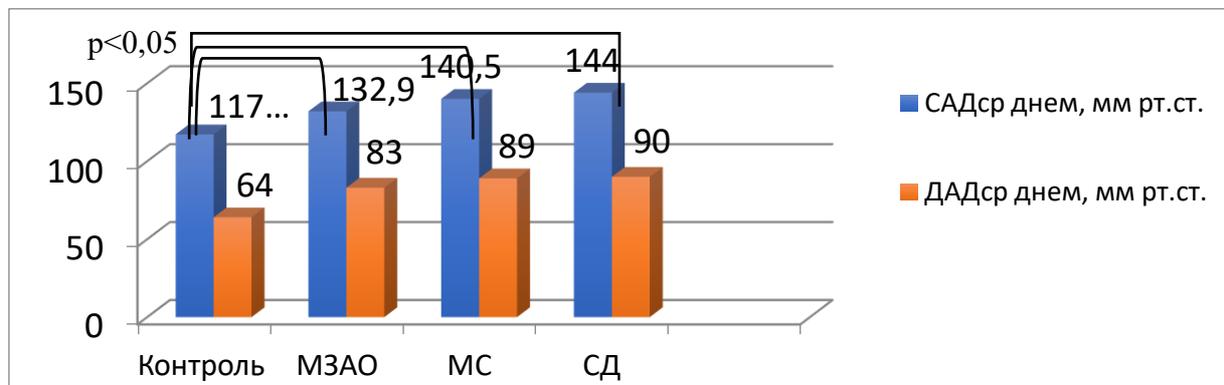


Рис. 9. Среднее САД и ДАД у лиц с МЗАО, МС и СД.

Для инициации терапии эмпаглифлозином была сформированна группа из 30 человек с метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе и артериальной гипертензией (средний возраст $38,1 \pm 4,8$ лет), включающая 15 мужчин и 15 женщин. Все лица, включенные в исследование, получали исходную антигипертензивную терапию с достижением целевого уровня АД. Данной группе пациентов был назначен эмпаглифлозин в дозе 10 мг на 24 недели. На фоне 24 недельной терапии эмпаглифлозином наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак, пострандиальной глюкозы, инсулина, НОМА-IR, триглицеридов, ХС-ЛПНП и лептина, а также достоверное повышение уровня адипонектина (рис. 10).

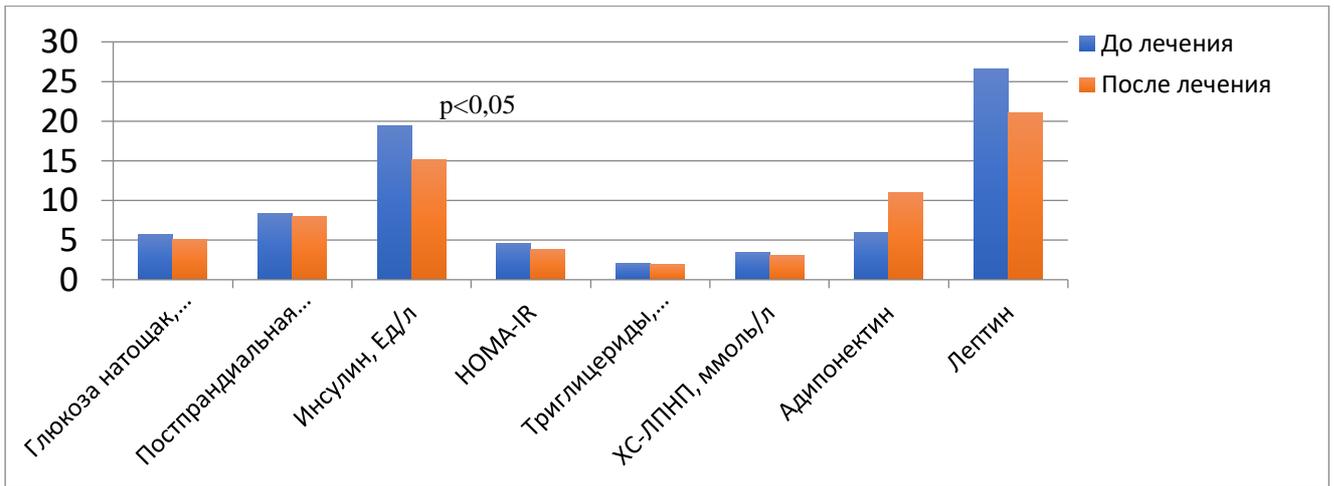


Рис. 10. Динамика метаболических параметров у лиц с МС и НТГ на фоне терапии эмпаглифлозином

При оценке параметров диастолической функции ЛЖ выявлено достоверное увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (рис.11). Влияние на диастолическую функцию ЛЖ может быть одним из механизмов приводящим к улучшению сердечно-сосудистого прогноза.

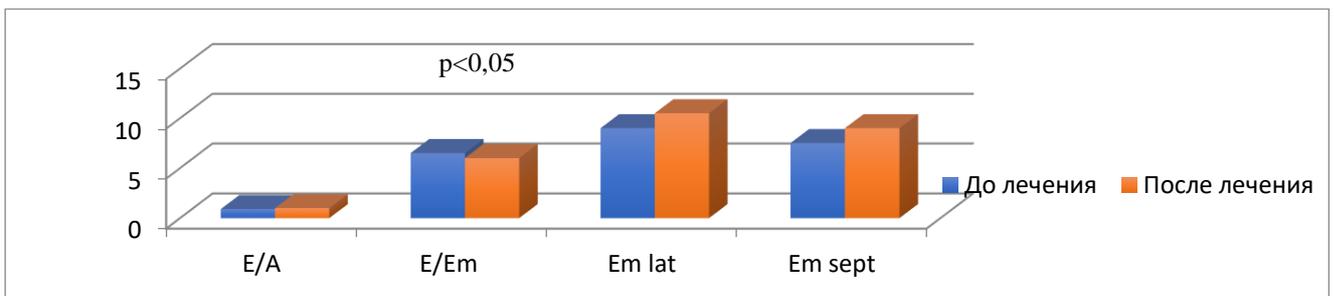


Рис. 11. Динамика показателей диастолической функции у лиц с МС и НТГ на фоне терапии эмпаглифлозином

При оценке выраженности жировой ткани выявлено достоверное уменьшение объема интраабдоминальной, эпикардиальной и почечной жировой ткани на фоне 24-недельной терапии эмпаглифлозином (Рис. 12).

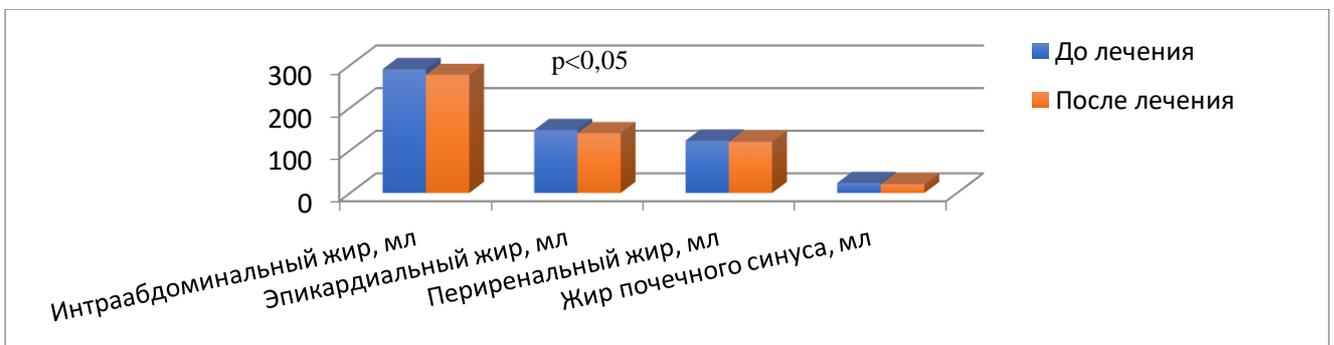


Рис. 12. Выраженность эпикардиальной, почечной, интраабдоминальной жировой ткани у лиц с МС и НТГ исходно и после 24-недельной терапии эмпаглифлозином

Выводы

1. Лица с абдоминальным ожирением, имеющие различный метаболический фенотип, значительно различаются по характеру распределения жировой ткани. У лиц с

метаболически здоровым абдоминальным ожирением объем висцеральной жировой ткани (интраабдоминальной, эпикардиальной, почечной) статистически значимо выше, чем у здоровых лиц, тогда как соотношение подкожной жировой ткани к висцеральной сопоставимо со здоровыми лицами и статистически значимо выше, чем у лиц с метаболическим синдромом, что и определяет их метаболическое здоровье.

2. Толщина эпикардиальной жировой ткани статистически значимо связана с параметрами ремоделирования левых отделов сердца и состоянием диастолической функции левого желудочка. У лиц с метаболически здоровым абдоминальным ожирением диастолическая дисфункция была выявлена в 30% случаев. Толщина эпикардиальной жировой ткани, измеренная с помощью эхокардиографии в систолу левого желудочка тесно коррелирует с объемом эпикардиальной жировой ткани, измеренным с помощью «золотого стандарта» МСКТ. Пороговыми значениями для оценки риска диастолической дисфункции у лиц с абдоминальным ожирением могут служить толщина эпикардиальной жировой ткани в систолу больше 7,5мм, в диастолу - 4,0 мм.

3. С увеличением объема периренальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса отмечается статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, увеличение микроальбуминурии и

4. У лиц с абдоминальным ожирением объем эпикардиальной, почечной, интраабдоминальной жировой ткани статистически значимо коррелируют с уровнем глюкозы плазмы натощак, триглицеридов, адипонектина, лептина, инсулина, индексом инсулинорезистентности, обратная корреляционная связь выявлена с холестерином липопротеинов высокой.

5. У лиц с абдоминальным ожирением основные параметры суточного профиля артериального давления имеют статистически значимую прямую корреляционную связь с объемом интраабдоминальной, эпикардиальной и почечной жировой ткани у лиц с абдоминальным ожирением.

6. Терапия эмпаглифлозином приводит к статистически значимому снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей липидного профиля, снижению уровня мочевой кислоты, достоверному улучшению суточного профиля артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления и улучшению диастолической функции левого желудочка у лиц с МС и нарушенной толерантностью к

глюкозе. На фоне терапии эмпаглифлозином отмечается статистически значимое уменьшение объема интраабдоминальной, эпикардиальной и почечной жировой ткани у лиц с МС и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Практические рекомендации

1. Пациентам с абдоминальным ожирением в качестве скринингового метода для диагностики висцерального ожирения рекомендовано проведение ЭхоКГ с определением толщины ЭКЖ в систолу ЛЖ.
2. Рекомендовано считать пациентов с толщиной ЭКЖ в систолу $\geq 7,5$ мм пациентами с высоким риском развития ассоциированного с ожирением поражения органов-мишеней.
3. Терапия ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозином может быть рассмотрена для пациентов с МС дополнительным критерием которого является НТГ, с целью улучшения метаболического профиля, суточного профиля АД, кардио-, нефропротекции и снижения риска ССО.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Блинова Н.В. Эпикардиальная жировая ткань как маркер висцерального ожирения и ее связь с метаболическими параметрами и ремоделированием левых отделов сердца у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением / Н.В. Блинова, **М.О. Азимова**, Ю.В. Жернакова и соавт. // Терапевтический архив. – 2019. – Том 91, № 9. – С. 68–76.
2. Железнова Е.А. Состояние сосудистой стенки и его связь с периваскулярной жировой тканью и другими жировыми депо у пациентов молодого возраста с абдоминальным ожирением / Е.А. Железнова, Ю.В. Жернакова, О.А. Погорелова, М.И. Трипотень, Н.В. Блинова, М.А. Шария, **М.О. Азимова** и соавт. // Системные гипертензии. – 2019. – Том 16, № 4. – С. 80–86.
3. Железнова Е. Жесткость сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением и ее связь с разными жировыми депо / Е.А. Железнова, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова, А.Н. Рогоза, А.Р. Заирова, М.А. Шария, Е.Б. Яровая, А.А. Орловский, Н.В. Блинова, **М.О. Азимова** и соавт. // Системные гипертензии. – 2018. – Том 15, № 4. – С. 76–82.
4. Блинова Н.В. Эпикардиальный жир: новый маркер кардиометаболического риска – новая терапевтическая цель у пациентов с ожирением / Н.В. Блинова, Ю.В. Жернакова, **М.О. Азимова** и соавт. // Системные гипертензии. – 2018. – Том 15, № 4. – С. 66–69.
5. **Азимова М.О.** Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо/ **М.О. Азимова**, Н.В. Блинова, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2018. – Том 15, № 3. – С. 39–43.