

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2021-4281

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением

Гриценко О. В.<sup>1</sup>, Чумакова Г. А.<sup>2,3</sup>, Трубина Е. В.<sup>1</sup>

Доказано, что около половины больных с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ), что затрудняет выявление СН на ранней стадии. В настоящее время идет поиск неинвазивных методов диагностики фиброза миокарда на доклиническом этапе СН для предотвращения ее прогрессирования и появления клинических симптомов.

**Цель.** Изучить взаимосвязь механики ЛЖ с уровнем сывороточных маркеров фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

**Материал и методы.** В исследование было включено 110 мужчин с общим ожирением. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были разделены на 2 группы: ЭО (+) с толщиной эпикардиального жира (тЭЖТ)  $\geq 7$  мм ( $n=70$ ); ЭО (-) с тЭЖТ  $< 7$  мм ( $n=40$ ). Всем пациентам определялись профибротические маркеры в сыворотке крови (ММР-3, коллаген I, коллаген III, TGF- $\beta$ , VEGF-A, PICP) с использованием иммуноферментного анализа. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ была изучена механика ЛЖ (скручивание ЛЖ, скорость скручивания ЛЖ, время до пика скручивания ЛЖ, скорость раскручивания ЛЖ, время до пика раскручивания ЛЖ). Критериями исключения было наличие коронарной патологии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа.

**Результаты.** В группе пациентов с ЭО (+) было выявлено статистически значимое повышение уровня всех изучаемых профибротических маркеров. По результатам speckle-tracking ЭхоКГ в группе ЭО (+) определялось повышение скорости раскручивания ЛЖ до  $-128,31$  ( $-142,0$ ;  $-118,0$ ) град/с<sup>-1</sup> ( $p=0,002$ ) и увеличение времени до пика раскручивания  $476,44$  ( $510,0$ ;  $411,0$ ) мсек в сравнении с группой ЭО (-) ( $p=0,03$ ). Выявлено слабое статистически значимое влияние тЭЖТ на скорость раскручивания ЛЖ в группе ЭО (+) ( $r=0,24$ ;  $p=0,04$ ). Кроме того, выявлена значимая взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и маркерами фиброза миокарда ММР-3 ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ) и коллагеном III типа ( $r=0,26$ ;  $p=0,03$ ).

**Заключение.** Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с ЭО имеются признаки доклинической диастолической дисфункции ЛЖ, которые характеризуются повышением скорости раскручивания ЛЖ и повышением уровня сывороточных профибротических факторов.

**Ключевые слова:** ожирение, механика левого желудочка, маркеры фиброза миокарда.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; <sup>2</sup>ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.\* — к.м.н., врач кардиолог общепольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Трубина Е. В. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4655-2068.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gritzenko.olesia@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММР-3 — матричная металлопротеиназа-3, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ — фракция выброса, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография, PICP — про-коллаген I C-концевого пропептида, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$ , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

**Рукопись получена** 10.01.2021

**Рецензия получена** 19.02.2021

**Принята к публикации** 27.02.2021



**Для цитирования:** Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281

## Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity

Gritsenko O. V.<sup>1</sup>, Chumakova G. A.<sup>2,3</sup>, Trubina E. V.<sup>1</sup>

It has been proven that about half of patients with heart failure (HF) have a preserved the left ventricle (LV) ejection fraction (EF), which complicates early detection of HF. Currently, there is a search for non-invasive methods for diagnosing myocardial fibrosis at the preclinical heart failure to prevent its progression and the appearance of clinical symptoms.

**Aim.** To study the relationship of LV mechanics with the level of serum myocardial fibrosis markers in patients with epicardial obesity (EO).

**Material and methods.** The study included 110 men with general obesity. Depending on echocardiographic data, the patients were divided into 2 groups: EO (+) with epicardial fat thickness (EFT)  $\geq 7$  mm ( $n=70$ ); EO (-) with EFT  $< 7$  mm ( $n=40$ ). All patients were studied for serum profibrotic markers (MMP-3, collagen I, collagen III, TGF- $\beta$ , VEGF-A, PICP) using enzyme-linked immunosorbent assay. Speckle-tracking echocardiography was used to study LV mechanics (LV twisting, LV twisting rate, time to peak twist, LV untwisting rate, time to peak untwist). The exclusion criteria were the presence of coronary artery disease, hypertension, type 2 diabetes.

**Results.** In the group of patients with EO (+), a significant increase in the level of all studied profibrotic markers was revealed. According to the results of speckle-tracking echocardiography in the EO (+) group, an increase in the LV untwisting rate to  $-128,31$  ( $-142,0$ ;  $-118,0$ ) deg/s<sup>-1</sup> ( $p=0,002$ ) and an increase in the time to peak twist to  $476,44$  ( $510,0$ ;  $411,0$ ) ms compared to the EO (-) group ( $p=0,03$ ). A weak significant effect of EFT on LV untwisting rate was revealed in the EO (+) group ( $r=0,24$ ;  $p=0,04$ ). In addition, a significant relationship was found between the LV untwisting rate and markers of myocardial fibrosis: MMP-3 ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ) and type III collagen ( $r=0,26$ ;  $p=0,03$ ).

**Conclusion.** Thus, the obtained data suggest that patients with EO have signs of preclinical LV diastolic dysfunction, which are characterized by an increase in LV untwisting rate and level of serum profibrotic factors.

**Keywords:** obesity, left ventricular mechanics, myocardial fibrosis markers.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; <sup>2</sup>Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>3</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V.\* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Trubina E. V. ORCID: 0000-0002-4655-2068.

\*Corresponding author: qritzenko.olesia@mail.ru

Received: 10.01.2021 Revision Received: 19.02.2021 Accepted: 27.02.2021

**For citation:** Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Trubina E. V. Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4281. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4281

Фиброз миокарда признан ключевым патологическим процессом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Это фундаментальный процесс, который наблюдается при ремоделировании сердца и считается одним из основных морфологических механизмов развития сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНсФВ) и ее прогрессирования [3]. В настоящее время возрос интерес к изучению диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Вместе с тем, изучение этого важного патофизиологического аспекта в настоящее время осложнено трудностью ранней диагностики ДД. Так как ДД ЛЖ на самых ранних этапах протекает практически бессимптомно, то больные обращаются к врачу на более поздних стадиях, когда уже развивается тяжелая клиническая картина [4]. Традиционно ФВ ЛЖ используется в качестве основного прогностического показателя сердечной дисфункции. Однако становится все более очевидным, что прогноз СН нелегко оценить только по ФВ ЛЖ, особенно, у пациентов с СНсФВ [5]. На СНсФВ приходится почти половина случаев СН. Сопутствующие заболевания, в т.ч. ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и диабет, являются ключевыми факторами появления и прогрессирования СНсФВ. Недавние данные свидетельствуют о том, что при СНсФВ степень фиброза миокарда связана со степенью ДД [6]. Несмотря на это, оценка фиброза не является частью повседневной клинической практики. В первую очередь, это связано с трудностями неинвазивной диагностики фиброза миокарда [1]. Классическая двумерная эхокардиография (ЭхоКГ) не дает информации о наличии или степени фиброза. Известные методики ультразвуковой диагностики ДД ЛЖ имеют несколько алгоритмов, однако существуют “слепые зоны” — комбинации ультразвуковых признаков, когда ДД ЛЖ не может быть определена [7-9]. В настоящее время идет поиск методов ЭхоКГ для выявления ДД на ранних стадиях, т.к. в клинической практике ДД выявляется уже при достаточно выраженном фиброзе. К таковым методам можно отнести исследование механики ЛЖ с помощью speckle-tracking ЭхоКГ. Кроме того, для прогнозирования клинического риска ценны сывороточные маркеры фиброза миокарда. Белки внеклеточного матрикса или продукты их расщепления часто попадают в системный кровоток и поэтому их

уровень можно измерить в сыворотке или плазме. Обычно используемые биомаркеры фиброза дают представление о продукции коллагена или секреции неструктурных (глико) белков, которые модулируют само производство коллагена или его созревание [6]. Таким образом, является актуальным поиск диагностических инструментов для выявления миокардиального фиброза на начальных этапах с целью предупреждения его прогрессирования, тем самым замедляя прогрессирование СН.

Цель исследования: изучить взаимосвязь механики ЛЖ с уровнем сывороточных маркеров фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

### Материал и методы

В данное исследование с 2016 по 2018гг в Алтайском краевом кардиологическом диспансере было включено 143 мужчины, средний возраст  $54,3 \pm 8,2$  года, которые перед включением в исследование подписали информированное согласие. Критериями включения пациентов в исследование было наличие ожирения I-III степени, средний индекс массы тела (ИМТ) составил  $33,7 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>. Исключающими критериями были наличие АГ, коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, а также наличие ДД миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ. ДД была выявлена у 33 пациентов, которые в последующем были исключены из анализа.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли следующие лабораторные показатели с использованием коммерчески доступных наборов иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя: уровни коллагена I и III типов и проколлагена I C-концевого пропептида (PICP) определяли с помощью набора Cloud-Clone Corp (Cloud-Clone Corp., США); уровни других маркеров фиброза миокарда, таких как матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), определяли с помощью наборов компании ebioscience (ebioscience, Австрия).

Критерием ожирения был ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (ВНОК, 2009). ИМТ рассчитывали по формуле вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>.

Всем пациентам проводилась ЭхоКГ на ультразвуковой системе VIVID E95 (GE Healthcare) матричным секторным фазированным датчиком M5Sc

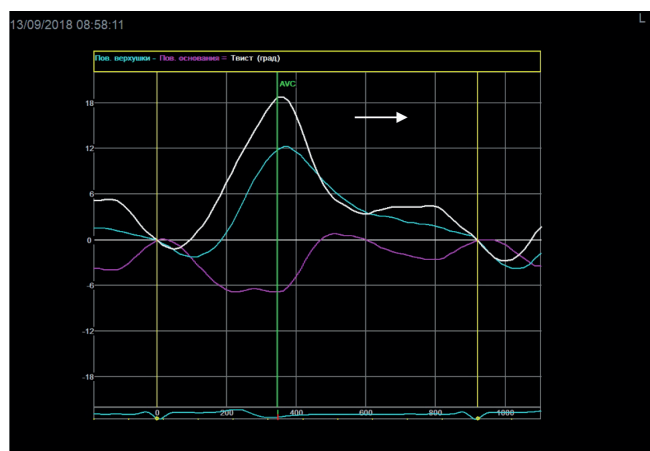


Рис. 1. Speckle-tracking ЭхоКГ: скручивание ЛЖ.

Примечание: на графике стрелкой показано скручивание ЛЖ у пациента М.

(1,5-4,5 МГц). Линейную толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалента ЭО измеряли в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир в В-режиме [10]. Для выявления ДД ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ использовали рекомендации EACVI 2016г [4]. Определялись скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле (по скорости движения митрального кольца,  $e'$ ), отношение скорости Е трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца  $E/e'$ , индекс объема левого предсердия (ЛП) и максимальная скорость трикуспидальной регургитации [4]. С целью изучения механики ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов. В режиме кинопетли регистрировались три сердечных цикла, затем выполнялась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии двухмерной Speckle Tracking Imaging с использованием аналитической программы (EchopacPC, GE Healthcare). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов, рассчитывалось вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (RotMV) и апиальном уровнях (Rotapex), выраженное в градусах. Нормальное движение верхушки в систолу подразумевает движение против часовой стрелки, изображается на графике в виде кривой, направленной вверх от изолинии, и оценивается как положительная величина. Нормальное же вращение базальных отделов связано с движением по часовой стрелке, что показывается на графике как направленная вниз кривая и оценивается в отрицательных значениях. Результирующее

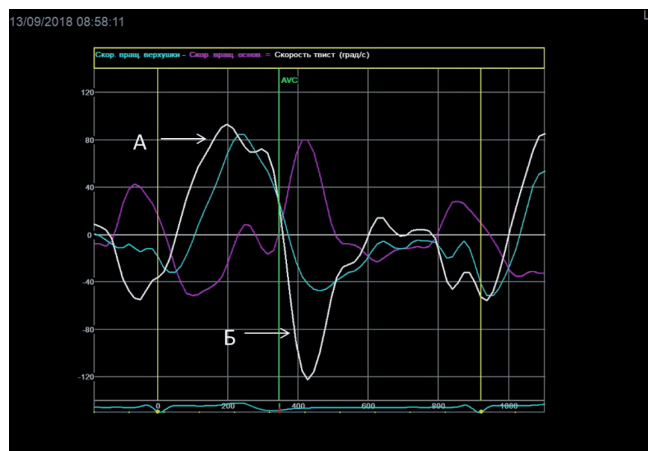


Рис. 2. Speckle-tracking ЭхоКГ: скорость скручивания ЛЖ и скорость раскручивания ЛЖ.

Примечание: на графике под буквой А показана скорость скручивания ЛЖ, под буквой Б — скорость раскручивания ЛЖ у пациента М.

скручивание ЛЖ (twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах ротация верхушки минус значение ротации на базальном уровне [11] (рис. 1, 2). Регистрировали скорость скручивания ЛЖ ( $\text{град}/\text{с}^{-1}$ ), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мсек), скорость раскручивания (в период ранней диастолы,  $\text{град}/\text{с}^{-1}$ ) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия аортального клапана, мсек) [12].

С целью исключения АГ, в т.ч. маскированных форм, проводилось суточное мониторирование артериального давления аппаратом МД-01М (Россия).

Для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий пациентам по показаниям проводилась либо мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, либо коронароангиография. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий выполнялась с использованием мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа фирмы Toshiba (Япония), 64-срезового томографа с обработкой данных на рабочей станции VITREA и коронарная ангиография Integris 3000 фирмы Philips (Голландия).

В зависимости от наличия или отсутствия ЭО пациенты были разделены на две группы: ЭО (+) с тЭЖТ  $\geq 7$  мм ( $n=70$ ) и ЭО (-) с тЭЖТ  $< 7$  мм ( $n=40$ ). ЭО считалось увеличение тЭЖТ  $\geq 7$  мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [13]. Выделенные группы не отличались по возрасту, полу, уровню систолического и диастолического давления, окружности талии и окружности бедер, ИМТ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. Для каж-

дой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением, приведены медиана (Me) и верхний

и нижний квартили (ВКв; НКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При сравнении средних показателей тЭЖТ в выделенных группах было выявлено, что в группе ЭО (+) он в 1,8 раза больше, чем в группе ЭО (-) и составил 8,54 (7,0; 9,0) мм, а в группе ЭО (-) 4,74 (4,0; 6,0) мм,  $p < 0,001$  (рис. 3).

При изучении особенностей изменения уровня сывороточных маркеров фиброза миокарда было выявлено статистически значимое повышение уровня всех изучаемых маркеров в группе ЭО (+) по сравнению с группой ЭО (-) (табл. 1).

При анализе данных ЭхоКГ выявлено, что выделенные группы не имели статистически значимых различий по таким параметрам, как  $e'$ ,  $E/e'$ , индекс объема ЛП, максимальная скорость трикуспидальной регургитации (табл. 2).

Был проведен корреляционный анализ между параметрами ЭхоКГ ( $e'$ ,  $E/e'$ , индекс объема ЛП, максимальная скорость трикуспидальной регургитации) и уровнем маркеров фиброза миокарда. Между изу-

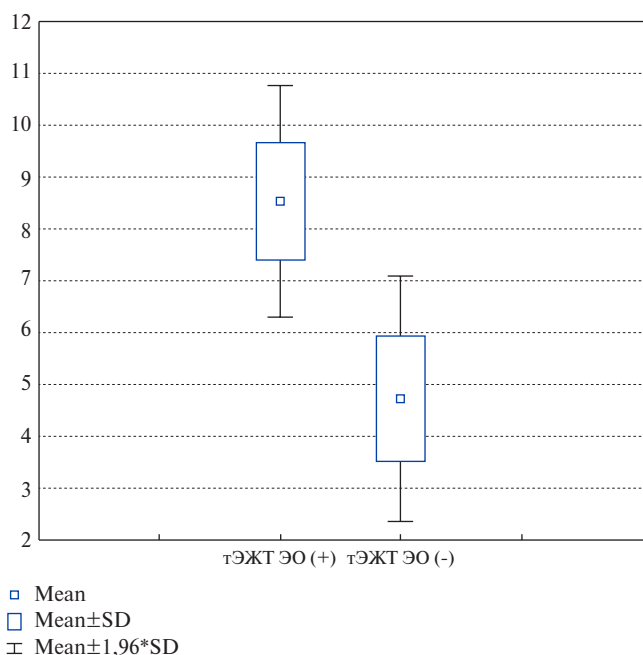


Рис. 3. Средние показатели тЭЖТ в группах ЭО (+) и ЭО (-).

Сокращения: тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ЭО — эпикардальное ожирение.

Таблица 1

#### Анализ маркеров фиброза миокарда в группах с ЭО и без него

Параметры	Группы	Группа ЭО (+) (n=70)	Группа ЭО (-) (n=40)	p
ММП-3, нг/мл, (ВКв; НКв)		19,47 (24,58; 12,53)	11,16 (13,25; 9,56)	<0,001
Коллаген I, пг/мл, M±SD		39958,91±1108,15	25761,30±1885,38	<0,001
Коллаген III, пг/мл, M±SD		39821,13±1048,59	28772,25±1090,30	<0,001
TGF-β, нг/мл, M±SD		46,90±1,48	33,62±1,42	<0,001
VEGF-A, пг/мл, M±SD		77,09±1,98	63,74±1,97	<0,001
PICP, пг/мл, M±SD		775,70±17,52	628,07±18,03	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, ЭО — эпикардальное ожирение, PICP — проколлаген I C-концевого пропептида, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Таблица 2

#### Анализ параметров ЭхоКГ при ЭО и без него

Параметры	Группы	Группа ЭО (+) (n=70)	Группа ЭО (-) (n=40)	p
$e'$ , см/с, (ВКв; НКв)		0,09 (0,11; 0,09)	0,09 (0,11; 0,09)	0,63
$E/e'$ ср, усл.ед., (ВКв; НКв)		7,80 (8,90; 6,55)	8,53 (9,70; 7,20)	0,08
Индекс объема левого предсердия, мл/кв <sup>2</sup> , (ВКв; НКв)		28,39 (31,25; 24,17)	27,82 (30,21; 25,66)	0,55
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/с, (ВКв; НКв)		2,78 (2,9; 2,58)	2,67 (2,87; 2,41)	0,13

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения:  $e'$  — скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана,  $E/e'$  ср — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца, ЭО — эпикардальное ожирение.

чаемыми параметрами взаимосвязей не выявлено в обеих группах (табл. 3).

При оценке средних показателей механики ЛЖ в группе ЭО (+) выявлено повышение скорости раскручивания ЛЖ в 1,4 раза и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ в 1,2 раза (табл. 4).

С помощью корреляционного анализа выявлено, что в группе ЭО (+) имеется слабое статистически значимое влияние тЭЖТ на скорость раскручивания ЛЖ ( $r=0,24$ ;  $p=0,04$ ), тогда как в группе ЭО (-) такого влияния нет (рис. 4).

При оценке взаимосвязи показателей механики ЛЖ, связанных с диастолической функцией ЛЖ (скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ), и сывороточных маркеров фиброза миокарда был проведен корреляционный анализ по Спирмену и выявлена положительная статистически значимая взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ и матричной металлопротеиназы-3 (ММП-3) ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ), а также с коллагеном III типа ( $r=0,26$ ;

$p=0,03$ ) в группе ЭО (+), с другими маркерами фиброза миокарда взаимосвязей не выявлено. В группе ЭО (-) подобных взаимосвязей не прослеживалось (рис. 5).

Нарушение ДД ЛЖ формируется на ранних этапах течения многих болезней сердечно-сосудистой

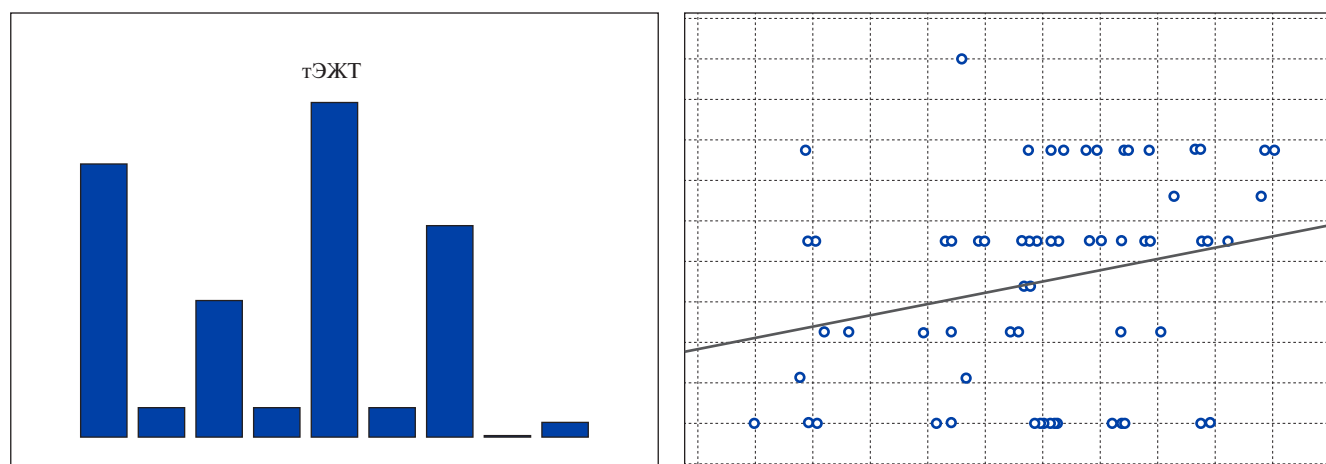


Рис. 4. Корреляционный анализ по Спирмену скорости раскручивания ЛЖ — тЭЖТ в группе с ЭО.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 3

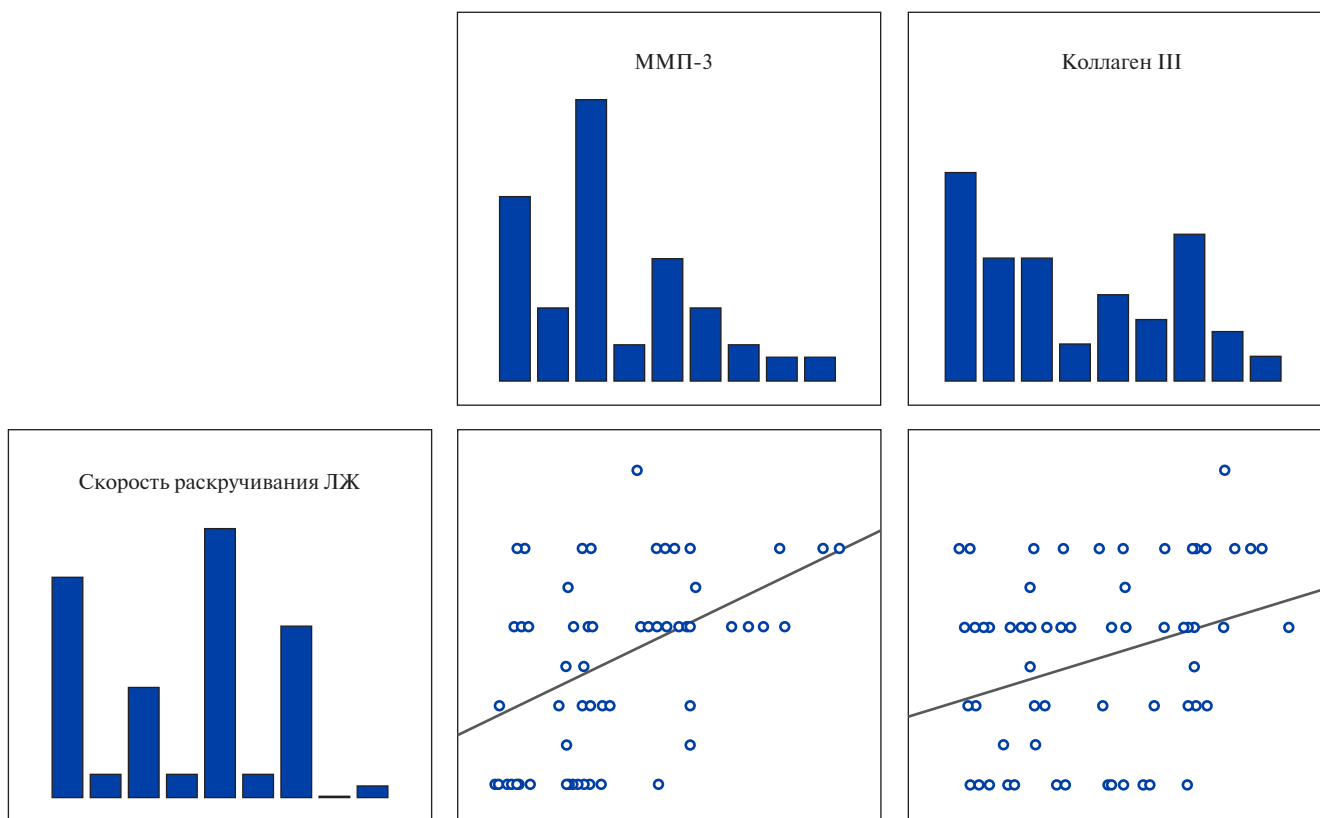
#### Корреляционный анализ по Спирмену показателей ЭхоКГ и маркеров фиброза миокарда в группах с ЭО и без него

Группы	ЭО (+) (n=70)				ЭО (-) (n=40)			
Параметры	e'	E/e'	Индекс объема ЛП	Максимальная скорость ТР	e'	E/e'	Индекс объема ЛП	Максимальная скорость ТР
ММП-3, нг/мл	$r=-0,10$ ; $p=0,39$	$r=0,09$ ; $p=0,48$	$r=-0,16$ ; $p=0,18$	$r=-0,07$ ; $p=0,57$	$r=0,23$ ; $p=0,22$	$r=-0,10$ ; $p=0,58$	$r=0,05$ ; $p=0,79$	$r=0,10$ ; $p=0,59$
Коллаген I, пг/мл	$r=-0,04$ ; $p=0,76$	$r=0,12$ ; $p=0,31$	$r=-0,08$ ; $p=0,49$	$r=-0,06$ ; $p=0,64$	$r=-0,07$ ; $p=0,70$	$r=0,11$ ; $p=0,56$	$r=0,27$ ; $p=0,15$	$r=-0,23$ ; $p=0,22$
Коллаген III, пг/мл	$r=-0,01$ ; $p=0,94$	$r=0,08$ ; $p=0,49$	$r=-0,15$ ; $p=0,23$	$r=-0,16$ ; $p=0,19$	$r=-0,14$ ; $p=0,44$	$r=0,15$ ; $p=0,41$	$r=0,25$ ; $p=0,17$	$r=0,32$ ; $p=0,08$
TGF- $\beta$ , нг/мл	$r=-0,01$ ; $p=0,94$	$r=-0,15$ ; $p=0,23$	$r=-0,23$ ; $p=0,05$	$r=0,12$ ; $p=0,31$	$r=0,25$ ; $p=0,17$	$r=-0,30$ ; $p=0,10$	$r=-0,06$ ; $p=0,74$	$r=-0,15$ ; $p=0,41$
VEGF-A, пг/мл	$r=-0,02$ ; $p=0,89$	$r=-0,09$ ; $p=0,42$	$r=-0,12$ ; $p=0,34$	$r=-0,002$ ; $p=0,99$	$r=-0,15$ ; $p=0,42$	$r=0,16$ ; $p=0,40$	$r=0,31$ ; $p=0,09$	$r=0,34$ ; $p=0,06$
PICP, пг/мл	$r=0,07$ ; $p=0,56$	$r=0,12$ ; $p=0,34$	$r=-0,03$ ; $p=0,79$	$r=-0,18$ ; $p=0,14$	$r=-0,02$ ; $p=0,92$	$r=-0,04$ ; $p=0,82$	$r=-0,02$ ; $p=0,90$	$r=0,10$ ; $p=0,59$

Примечание: p — достигнутый уровень значимости, r — коэффициент ранговой корреляции.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, ТР — трикуспидальная регургитация, ЭО — эпикардиальное ожирение, PICP — проколлаген I C-концевого пропептида, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$ , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста, e' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, E/e' — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца.





**Рис. 5.** Корреляционный анализ по Спирмену скорости раскручивания ЛЖ с маркерами фиброза миокарда в обеих группах.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3.

**Таблица 4**

**Анализ показателей механики ЛЖ в обеих группах**

Параметры	Группы	Группа ЭО (+) (n=70)	Группа ЭО (-) (n=40)	p
Скручивание, град. (ВКв; НКв)		19,56 (22,0; 17,36)	15,39 (21,0; 11,8)	0,14
Скорость скручивания, град/с <sup>-1</sup> , (ВКв; НКв)		118,70 (124,7; 101,70)	97,25 (117,0; 85,0)	0,16
Время до пика скручивания, мсек, (ВКв; НКв)		186,90 (224,0; 148,0)	179,44 (214,0; 131,0)	0,83
Скорость раскручивания, град/с <sup>-1</sup> , (ВКв; НКв)		-128,31 (-142,0; -118,0)	-89,68 (-89,0; -78,75)	0,002
Время до пика раскручивания, мсек, (ВКв; НКв)		476,44 (510,0; 411,0)	402,50 (361,0; 415,0)	0,03

**Сокращение:** ЭО — эпикардальное ожирение.

системы. Доказано влияние ожирения на развитие и прогрессирование липотоксического фиброза миокарда и ДД. Учитывая, что в настоящее время не существует неинвазивных методов, направленных на раннее выявление фиброза миокарда, морфологической основы ДД, с последующим развитием СН, нами была предпринята попытка оценить уровни профибротических маркеров у пациентов с ЭО и без него, оценить параметры механики ЛЖ, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ, а также выявить взаимосвязь между данными параметрами. В проведенном нами исследовании было показано, что у пациентов с ЭО повышается уровень всех изучаемых сывороточных маркеров фиброза миокарда (ММП-3, коллаген I, коллаген III, TGF-β, VEGF-A,

PCRP). При оценке показателей механики ЛЖ, которые изменяются на самых ранних стадиях поражения миокарда, выявлено, что повышается скорость раскручивания ЛЖ и время до пика раскручивания ЛЖ, тогда как показатели ЭхоКГ, рекомендованные для выявления ДД ЛЖ, были не изменены. Наши данные согласуются с данными литературы. Так, в исследовании, проведенном Ahmed МК, et al., направленном на изучение механики ЛЖ при ДД, было показано, что скорость раскручивания ЛЖ и время до пика раскручивания ЛЖ на ранних стадиях ДД (при нарушении релаксации) увеличиваются, затем по мере прогрессирования СН данные показатели снижаются, а у пациентов со значением E/A >1,5 данные показатели нормализуются или уменьшаются [14].

### Заключение

Таким образом, полученные нами данные показали, что у пациентов с ЭО, включенных в исследование, имеются признаки доклинической ДД ЛЖ. Выявлена взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и ММП-3, коллагеном III типа, в то время как отсутствует взаимосвязь данных маркеров с традиционными ЭхоКГ-критериями ДД ЛЖ. Полученные данные позволяют предположить, что определение уровня сывороточных маркеров фибро-

за миокарда, а также определение скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ с помощью speckle-tracking ЭхоКГ, которые отражают механический аспект ДД, могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров для выявления ДД на доклиническом этапе.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Hassan S, Barrett CJ, Crossman DJ. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans: the need for greater detail. *Biophys Rev.* 2020;12(4):969-87. doi:10.1007/s12551-020-00738-w.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media 2016. p 155 (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 155. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
- Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21:199-211. doi:10.1007/s10741-016-9536-9.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Whalley GA. Surrogate Survival: Battle Between Left Ventricular Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(11):1580-2. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.003.
- de Boer RA, de Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):272-85. doi:10.1002/ehf.1406.
- van Dalen BM, Strachinaru M, van der Waluw J, et al. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;2(5):743-52. doi:10.1007/s10554-015-0832-6.
- Otto CM. The practice of clinical echocardiography. Philadelphia Pennsylvania: Elsevier, 5<sup>th</sup> Edition, 2016. p. 1024. ISBN:9780323401258.
- Zherko OM. Echocardiographic criteria of diastolic dysfunction of the left ventricle and their diagnostic reliability. *Vestnik VGMU.* 2020;19(3):87-95. (In Russ.) Жарко О.М.
- Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции левого желудочка и их диагностическая надежность. *Вестник ВГМУ.* 2020;19(3):87-95. doi:10.22263.2312-4156.2020.3.87.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE.* 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Pavlyukova EN, Kuzhel DA. Left ventricle torsion in an idiopathic his left bundle branch block. *Russ J Cardiol.* 2017;(7):121-4. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7):121-4. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-121-124.
- Ahmed MK, Soliman MA, Mena MB, et al. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res.* 2019;7:5. doi:10.4172/2324-8602.1000362.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. Alternative method of visceral obesity assessment in the diagnostics of metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(3):82-6. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В. и др. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностики метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(3):82-6. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-82-86.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.