

Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении

Чумакова Г. А.¹, Гриценко О. В.², Груздева О. В.³, Затеев А. В.¹

При ожирении может развиваться сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, в основе которой лежит диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время крайне актуальным является поиск оптимальных предикторов эффективного прогнозирования развития ДД ЛЖ. **Цель.** Оценить прогностическое значение основных и дополнительных метаболических факторов риска (ФР), нейрогуморальных и профибротических факторов в развитии ДД ЛЖ у пациентов с ожирением.

Материал и методы. В исследование было включено 149 мужчин с общим ожирением. Средний возраст составил 49,7±7,9 года. Критериями включения пациентов в исследование было наличие общего ожирения I-III степени, средний индекс массы тела составил 32,9±3,6 кг/м². Исключающими критериями были наличие артериальной гипертензии, коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, а также наличие ДД ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). В зависимости от наличия или отсутствия эпикардиального ожирения пациенты были разделены на две группы: группа 1 с толщиной эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) ≥7 мм (n=70) и группа 2 с тЭЖТ <7 мм (n=31). У всех пациентов в сыворотке крови определяли следующие лабораторные показатели с использованием иммуноферментного анализа: коллаген I и III типов, проколлаген I C-концевого пропептида (P1СР), матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), трансформирующий фактор роста β1, васкулоэндотелиальный фактор роста, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-10, С-реактивный белок (СРБ), адипонектин, растворимый рецептор к лептину, лептин, параметры липидного профиля и уровень свободных жирных кислот (СЖК). Через 4,7±0,3 лет пациентам повторно проведена ЭхоКГ с целью оценки диастолической функции ЛЖ.

Результаты. При сравнительном анализе уровней метаболических ФР было выявлено статистически значимое повышение уровня общего холестерина (p<0,001), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (p<0,0001), триглицеридов (ТГ) (p<0,0001). По таким показателям, как холестерин липопротеинов высокой плотности (p=0,09) и глюкоза (p=0,12), данные группы различий не имели. При анализе уровней нейрогуморальных факторов было выявлено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α (p<0,0001), СРБ (p<0,0001), ИЛ-6 (p<0,0001), в группе 1, по уровню ИЛ-10 (p=0,34) выделенные группы не имели статистически значимых различий. В группе 1 наблюдалось статистически значимое повышение уровня лептина (p<0,0001), снижение уровня адипонектина (p<0,0001) и рецептора к лептину (p=0,001). В группе 1 было выявлено повышение уровня всех изучаемых профибротических факторов. Через 4,7±0,3 лет при проведении повторной ЭхоКГ было выявлено, что выделенные группы были сопоставимы по таким показателям, как А, Е, Е/А, Е/е', е', максимальная скорость трикуспидальной регургитации (IVRT). Наблюдалось статистически достоверное отличие показателей индекса объема левого предсердия (p=0,0003). ДД ЛЖ выявлена у 20 пациентов. По результатам бинарной логистической регрессии наиболее значимыми предикторами развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением являются глюкоза, ХС ЛНП, ТГ, рецептор к лептину, лептин, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ (процент верного предсказания 95,3%).

Заключение. Таким образом, в результате проведенного нами исследования выделены наиболее значимые предикторы развития ДД ЛЖ у пациентов

с ожирением: глюкоза, ХС ЛНП, ТГ, рецептор к лептину, лептин, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ.

Ключевые слова: эпикардиальное ожирение, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Гриценко О. В. — к.м.н., врач-кардиолог общебольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Затеев А. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-5886-0535.

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

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДД — диастолическая дисфункция, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, ММП-3 — матриксная металлопротеиназа-3, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ОХС — общий холестерин, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ФВ — фракция выброса, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография, P1СР — проколлаген I C-концевого пропептида, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста-A.

Рукопись получена 15.12.2021

Рецензия получена 04.02.2022

Принята к публикации 09.02.2022



Для цитирования: Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Груздева О. В., Затеев А. В. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811. EDN ATRJJC

Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity

Chumakova G. A.¹, Gritsenko O. V.², Gruzdeva O. V.³, Zateev A. V.¹

Obesity may develop heart failure with preserved ejection fraction, which is based on left ventricular diastolic dysfunction (LV DD). Currently, the search for effective predictors of LV DD is extremely relevant.

Aim. To assess the prognostic value of key and additional metabolic risk factors (RFs), neurohumoral and profibrotic factors in the development of LV DD in obese patients.

Material and methods. The study included 149 men with general obesity. The mean age was 49,7±7,9 years. The inclusion criteria was the presence of class I-III general obesity. The average body mass index was 32,9±3,6 kg/m². The exclusion criteria were hypertension, coronary atherosclerosis, type 2 diabetes, as well as LV DD according to transthoracic echocardiography. Depending on the presence

of epicardial adiposity, patients were divided into two groups: group 1 — epicardial adipose tissue (EAT) thickness ≥ 7 mm (n=70), group 2 — EAT < 7 mm (n=31). In all patients, the following laboratory parameters were determined in blood serum using enzyme immunoassay: type I and III collagen, Procollagen I C-Terminal Propeptide (PICP), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), transforming growth factor $\beta 1$, vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), adiponectin, soluble leptin receptor, leptin, lipid parameters and free fatty acids (FFA). After $4,7 \pm 0,3$ years, echocardiography was repeated in order to assess LV diastolic function.

Results. Comparative analysis of metabolic risk factors revealed a significant increase in the level of total cholesterol ($p=0,001$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p<0,0001$), triglycerides (TGs) ($p<0,0001$). These groups had no differences in such parameters as high-density lipoprotein cholesterol ($p=0,09$) and glucose ($p=0,12$). An increase in the level of such pro-inflammatory cytokines as TNF- α ($p<0,0001$), CRP ($p<0,0001$), IL-6 ($p<0,0001$) in group 1 was revealed, while differences in IL-10 ($p=0,34$) levels were not significant. In group 1, there was a significant increase in leptin levels ($p<0,0001$), a decrease in levels of adiponectin ($p<0,0001$) and leptin receptor ($p=0,001$). In group 1, an increase in the level of all studied profibrotic factors was revealed. After $4,7 \pm 0,3$ years, repeated echocardiography revealed that selected groups were comparable in such parameters as A, E, E/A, E/e', e', and the peak tricuspid regurgitation velocity. There was a significant difference in left atrial volume index ($p=0,0003$). LV DD was detected in 20 patients. Binary logistic regression revealed the following most significant predictors of LV DD in obese patients: glucose, LDL-C, triglycerides, leptin receptor, leptin, MMP-3, FFA, PICP, and EAT thickness.

Conclusion. Thus, the following most significant predictors of LV DD in obese patients were identified glucose, LDL-C, triglycerides, leptin receptor, leptin, MMP-3, FFA, PICP, and EAT thickness.

Keywords: epicardial obesity, diastolic dysfunction, heart failure.

Relationships and Activities: none.

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

Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Zateev A. V. ORCID: 0000-0002-5886-0535.

*Corresponding author:
gritzenko.olesia@mail.ru

Received: 15.12.2021 **Revision Received:** 04.02.2022 **Accepted:** 09.02.2022

For citation: Chumakova G. A., Gritsenko O. V., Gruzdeva O. V., Zateev A. V. Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811. EDN ATRJJC

В настоящее время повышенное внимание исследователей направлено на механизмы развития, возможные способы ранней диагностики, профилактики и лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН), поскольку данное заболевание остается одной из причин стойкой утраты трудоспособности и смертности. На протяжении продолжительного времени ведущим способом диагностики СН было определение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), поскольку один из определяющих клинических синдромов — нарушение сократительной функции ЛЖ. Однако в последующем пришло понимание, что развитие СН возможно и без нарушения систолической функции ЛЖ. Так был выделен особый тип СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), функциональным проявлением которой является нарушение диастолической функции ЛЖ. В ряде исследований была доказана связь между наличием ожирения и риском развития СН. Ранее были проведены такие крупные исследования, как Framingham Heart Study и Nurses Health Study, в которых у больных с ожирением прослеживалось двукратное увеличение риска развития СН и четырехкратное увеличение риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с нормальным весом [1]. Кроме того, в одном из последних документов, носящих рекомендательный характер по определению и классификации СН, ожирение указано как один из важных этиологических факторов риска (ФР) развития СН [2]. В ряде исследований было показано, что накопление именно висцеральной жировой ткани (ВЖТ),

а не подкожного жира, связано с повышением кардиометаболического риска [3]. Ожирение приводит к активации различных сигнальных путей, в результате чего индуцируется секреция молекул, участвующих в активации клеток-мишеней, связанных с фибротическим процессом, включая цитокины: интерлейкин (ИЛ)-11, ИЛ-13, ИЛ-1, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$); ангиогенные факторы: васкулоэндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A); белки острой фазы; каспазы; компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др., которые активируют миокардиальные фибробласты [4]. Активация фибробластов приводит к изменению интермиофибрилярного пространства с отложением коллагена, результатом чего является диффузный фиброз миокарда. Фиброз, в свою очередь, связан с клиническими проявлениями, такими как диастолическая и систолическая дисфункция [4]. Это демонстрирует, что фиброз миокарда занимает центральную роль в развитии и прогрессировании СН. Перед появлением клинических симптомов СНсФВ существует длительная бессимптомная фаза, в которой в сердце накапливаются значительные структурные и гемодинамические изменения, выявить которые крайне затруднительно. В связи с этим в настоящее время значительно возрос интерес к изучению диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, лежащей в основе СНсФВ. Весьма актуальным становится поиск предикторов развития ДД ЛЖ, что позволит проводить отбор пациентов с наиболее высокой вероятностью развития ДД ЛЖ для формирования профилактической терапевтической стратегии.

Целью данного исследования было оценить прогностическую ценность изучаемых основных и дополнительных метаболических ФР, нейрогуморальных и профибротических факторов в развитии ДД ЛЖ у пациентов с ожирением.

Материал и методы

Из числа обратившихся пациентов в Алтайский краевой кардиологический диспансер с жалобами на боли в грудной клетке было отобрано 149 мужчин с общим ожирением (2016-2017гг). В последующем у данных пациентов не было выявлено каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст составил $49,7 \pm 7,9$ года. Исследование соответствует стандартам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Алтайском краевом кардиологическом диспансере. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения пациентов в исследование было наличие общего ожирения I-III степени, средний индекс массы тела (ИМТ) составил $32,9 \pm 3,6$ кг/м². Общее ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м² (ВНОК, 2009). ИМТ рассчитывали по формуле вес (кг)/рост (м²). Исключающими критериями были наличие артериальной гипертензии, коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, а также наличие ДД ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (ДД была выявлена у 40 пациентов, которые в последующем были исключены из анализа данных).

Из пациентов, включенных в исследование, было сформировано 2 группы. Основным критерием выделения групп было наличие или отсутствие эпикардиального ожирения (ЭО) по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), измеренной с помощью ЭхоКГ. Так, в группу 1 вошли 70 мужчин, а 31 мужчина в группу 2. Пороговое значение тЭЖТ для выделения указанных групп было ≥ 7 мм, поскольку в ранее проведенных исследованиях данное значение тЭЖТ было ассоциировано с риском развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности [5]. В 2021г пациентам повторно проведена ЭхоКГ с целью оценки диастолической функции ЛЖ. Время наблюдения в среднем составило $4,7 \pm 0,3$ лет. ЭхоКГ повторно была проведена 101 пациенту, 8-ми пациентам повторно ЭхоКГ не проводилась в связи с появлением критериев исключения из исследования (развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета), в последующем они также были исключены из анализа.

Исследование коронарных артерий с помощью магнитно-резонансной томографии (Toshiba, Япония)

или селективная коронароангиография (Philips, Голландия) проводились пациентам для исключения атеросклеротического поражения как возможной причины СН. С целью исключения артериальной гипертензии, в т.ч. маскированных форм, проводилось суточное мониторирование артериального давления аппаратом МД-01М (Россия).

С помощью ультразвуковой системы VIVID E95 (GE, Healthcare, США) была выполнена ЭхоКГ, использовался секторный фазированный датчик M5Sc 1,5-4,5 МГц. Линейную тЭЖТ измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы, учитывали среднее значение трех сердечных циклов для каждого ЭхоКГ-изображения. В качестве анатомического ориентира использовалось кольцо аорты. ЭхоКГ-исследование тЭЖТ проводилось из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ [6].

Для выявления ДД ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ использовали рекомендации EACVI 2016г [7]: определялись скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле (по скорости движения митрального кольца, e'), отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли следующие лабораторные показатели с использованием иммуноферментного анализа: 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, таких как матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), TGF- β , VEGF-A, определяли с помощью наборов компании eBioscience (Австрия). Уровень провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-10, определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов eBioscience, C-реактивного белка (СРБ) — с помощью наборов Monobind (США). Иммуноферментным анализом с помощью наборов BioVendor (Чехия) определялся уровень адипонектина и рецептора к лептину, а уровень лептина с помощью наборов Diagnostics Biochem Inc. (Канада). Определение параметров липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ)) проводили иммуноферментным методом с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Германия). Свободные жирные кислоты (СЖК) определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Thermo Fisher Scientific (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных статистических про-

Таблица 1

Сравнительная оценка основных и дополнительных метаболических ФР, нейрогуморальных и профибротических факторов в группах с ЭО и без него

| Параметры | Группы | Группа 1 (n=70) | Группа 2 (n=31) | p |
|--|--------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Глюкоза, ммоль/л, M±SD | | 5,25±0,52 | 5,08±0,43 | 0,12 |
| ОХС, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв) | | 5,24 (3,20; 7,0) | 4,61 (3,50; 5,9) | 0,001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв) | | 3,17 (1,66; 5,71) | 2,26 (2,85; 4,13) | <0,0001 |
| ХС ЛВП, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв) | | 1,05 (0,78; 1,68) | 1,15 (0,78; 1,98) | 0,09 |
| ТГ, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв) | | 2,32 (1,74; 3,60) | 1,28 (0,7; 2,0) | <0,0001 |
| ФНО-α, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 2,34 (0,89; 4,98) | 1,22 (0,98; 1,47) | <0,0001 |
| ИЛ-6, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 2,81 (1,25; 5,75) | 1,69 (1,10; 2,90) | <0,0001 |
| СРБ, г/мл, M±SD | | 7,93±3,27 | 4,12±1,98 | <0,0001 |
| ИЛ-10, пг/мл, M±SD | | 8,74±0,53 | 7,94±0,42 | 0,34 |
| Адипонектин, мг/мл, M±SD | | 6,13±0,26 | 11,56±0,43 | <0,0001 |
| Рецептор к лептину, нг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 14,26 (8,74; 30,0) | 20,58 (8,33; 45,72) | 0,001 |
| Лептин, нг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 52,09 (19,84; 99,36) | 25,03 (9,89; 51,28) | <0,0001 |
| СЖК, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв) | | 0,74 (0,5; 0,89) | 0,34 (0,29; 0,41) | <0,001 |
| ММП-3, нг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 19,47 (9,10; 39,85) | 11,26 (7,80; 14,85) | <0,0001 |
| Коллаген I типа, пг/мл, M±SD | | 40227,14±1061,23 | 26938,67±1672,81 | <0,0001 |
| TGF-β, нг/мл, M±SD | | 47,33±1,32 | 34,86±1,69 | <0,0001 |
| VEGF-A, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 77,01 (31,38; 114,54) | 61,92 (45,69; 88,78) | <0,0001 |
| PCP, пг/мл, M±SD | | 778,57±16,54 | 629,01±17,89 | <0,0001 |
| Коллаген III, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв) | | 40392,82 (22548,30; 55874,10) | 28772,25 (19366,40; 40061,20) | <0,0001 |

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ММП-3 — матриксная металлопротеиназа-3, ОХС — общий холестерин, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, PCP — проколлаген I С-концевого пропептида, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста-A.

грамм SAS 9.4, Statistica 13 и SPSS-26. При сравнении значений различия считались статистически значимыми при p равном 0,05. В случае если полученная величина соответствовала нормальному распределению, результаты представлены в виде M±SD, где M — среднее, SD — стандартное отклонение, в случае если соответствовала ненормальному распределению, то Мед (ВКв; НКв), где Мед — медиана, ВКв — верхняя и НКв — нижняя квартили. Гипотеза о нормальности распределения проверялась с использованием статистических методов Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга. С целью выявления зависимостей использовался метод логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Статистический анализ проведен в “НЦ Биостатистика” под руководством к.т.н. Леонова В. П.

Результаты

При исходном сравнительном анализе уровней метаболических ФР в изучаемых группах, как видно из таблицы 1, было выявлено, что у пациентов с ЭО наблюдалось статистически значимое повышение уровня ОХС (p=0,001), ХС ЛНП (p<0,0001),

ТГ (p<0,0001). По таким показателям, как ХС ЛВП (p=0,09) и глюкоза (p=0,12), данные группы различий не имели.

При оценке нейрогуморальной активности ВЖТ было выявлено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α (p<0,0001), СРБ (p<0,0001), ИЛ-6 (p<0,0001) в группе 1, по уровню ИЛ-10 (p=0,34) выделенные группы не имели статистически значимых различий. В группе 1 наблюдалось статистически значимое повышение уровня лептина (p<0,0001), а также снижение уровня адипонектина (p<0,0001), рецептора к лептину (p=0,001) (табл. 1). Также в таблице 1 показано, что в группе с ЭО наблюдается повышение уровня СЖК (p<0,001) в сравнении с группой без ЭО. Кроме того, в группе 1 наблюдалось статистически значимое повышение всех изучаемых профибротических факторов.

Через 4,7±0,3 лет всем пациентам (n=101) была проведена ЭхоКГ для повторной оценки диастолической функции ЛЖ (исходно ДД ЛЖ была критерием исключения из исследования). Как видно из таблицы 2, в динамике выделенные группы были сопоставимы по таким показателям, как А, Е, Е/А, Е/е', е', максимальная скорость трикуспидальной регургитации (IVRT). Наблюдалось лишь статистически до-

Таблица 2

Анализ динамики ЭхоКГ-критериев ДД ЛЖ у больных с ожирением

| Параметр | Исходно n=101 | В динамике n=101 | p |
|--|----------------------|---------------------|--------|
| E, м/сек, Мед; (НКв; ВКв) | 0,89 (0,85; 0,99) | 0,89 (0,84; 0,98) | 0,20 |
| A, м/сек, Мед; (НКв; ВКв) | 0,74 (0,42; 1,0) | 0,74 (0,61; 1,0) | 0,59 |
| E/A, усл. ед., Мед; (НКв; ВКв) | 1,25 (1,06; 1,39) | 1,26 (1,06; 1,39) | 0,77 |
| E/e', усл. ед., M±SD | 9,39±1,71 | 9,39±1,72 | 0,91 |
| e', см/сек, Мед; (НКв; ВКв) | 0,09 (0,07; 0,14) | 0,09 (0,09; 0,11) | 0,67 |
| Индекс объема левого предсердия, мл/м ² , Мед; (НКв; ВКв) | 28,39 (21,13; 39,40) | 35,04 (33,0; 39,7) | 0,0003 |
| Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/сек, Мед; (НКв; ВКв) | 2,76 (2,18; 4,65) | 2,66 (2,35; 2,88) | 0,38 |
| IVRT, мсек, Мед; (НКв; ВКв) | 91,23 (70,0; 111,0) | 86,30 (69,0; 97,0) | 0,23 |

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: A — максимальная скорость потока в систолу предсердий, E — максимальная скорость трансмитрального диастолического потока, e' — скорость движения митрального кольца, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

Таблица 3

Многомерный логистический регрессионный анализ потенциальных рисков развития ДД

| Шаг | Переменная | Расчетные коэффициенты | Статистика Вальда χ^2 | Стандартизованный коэффициент регрессии | $P > \chi^2$ |
|-----|---------------------------|------------------------|----------------------------|---|--------------|
| 1 | Глюкоза, ммоль/л | -2,5896 | 2,5818 | -0,7278 | 0,1081 |
| 2 | ХС ЛНП, ммоль/л | 1,5669 | 2,6873 | 0,6360 | 0,1012 |
| 3 | ТГ, ммоль/л | 4,8677 | 5,1840 | 1,2659 | 0,0228 |
| 4 | Рецептор к лептину, нг/мл | 0,1719 | 3,2144 | 0,9210 | 0,0730 |
| 5 | Лептин, нг/мл | -0,1613 | 7,9238 | -2,0556 | 0,0049 |
| 6 | ММП-3, нг/мл | -0,3022 | 5,3081 | -1,4559 | 0,0212 |
| 7 | СЖК, ммоль/л | 7,5879 | 2,8390 | 0,8846 | 0,0920 |
| 8 | РІСР, пг/мл | -0,0148 | 5,7677 | -1,1348 | 0,0163 |
| 9 | тЭЖТ, мм | 4,1753 | 8,5386 | 2,7861 | 0,0035 |

Сокращения: ММП-3 — матричная протеиназа-3 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, РІСР — проколлаген I C-терминальный пропептид.

стоверное отличие показателей индекса объема левого предсердия ($p=0,0003$). Выявлено, что у 20 пациентов (19,8% от числа включенных в исследование) имеется нарушение диастолической функции ЛЖ, из них 18 (что составило 90% от числа выявленных пациентов с ДД ЛЖ) в группе 1 и два пациента (10% от числа выявленных пациентов с ДД) в группе 2.

С целью выявления предикторов развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением среди изучаемых ФР был проведен логистический регрессионный анализ. В результате проведения данного статистического анализа были получены ~40 уравнений, из которых в последующем произведен отбор уравнений, имеющих предсказательную способность >80%. При интерпретации полученных результатов учитывались такие показатели, как Concordant (показатель согласия), модуль стандартизованных коэффициентов регрессии, Wald Chi Square (величина статистики Вальда), а также Standardized Estimate (величина стандартизованного коэффициента регрессии). Результаты, полученные при проведении логистиче-

ской регрессии, приведены в таблице 3 (заключительный шаг).

В ходе анализа было получено уравнение, позволяющее отнести каждого конкретного пациента к группе с ДД ЛЖ, которое имело следующий вид (Приоритет на изобретение № 2021125924 от 20.10.2021):

$$P = \frac{\exp(\text{beta})}{1 + \exp(\text{beta})},$$

где P — вероятность развития ДД, величина “beta” есть результат вычисления для конкретного пациента по уравнению логит-регрессии:

$$\text{beta} = -28,6834 - 2,5896 \cdot X_1 + 1,5669 \cdot X_2 + 4,8677 \cdot X_3 + 0,1719 \cdot X_4 - 0,1633 \cdot X_5 - 0,3022 \cdot X_6 + 7,5879 \cdot X_7 - 0,0148 \cdot X_8 + 4,1753 \cdot X_9,$$

где X₁ — глюкоза, ммоль/л, X₂ — ХС ЛНП, ммоль/л, X₃ — ТГ, ммоль/л, X₄ — рецептор к лептину, нг/мл, X₅ — лептин, нг/мл, X₆ — ММП-3, нг/мл, X₇ — СЖК, ммоль/л, X₈ — РІСР пг/мл, X₉ — тЭЖТ, мм.

При помощи тестов согласия Hosmer and Lemeshow Goodness of Fit Test Statistic with 7 DF (теста со-

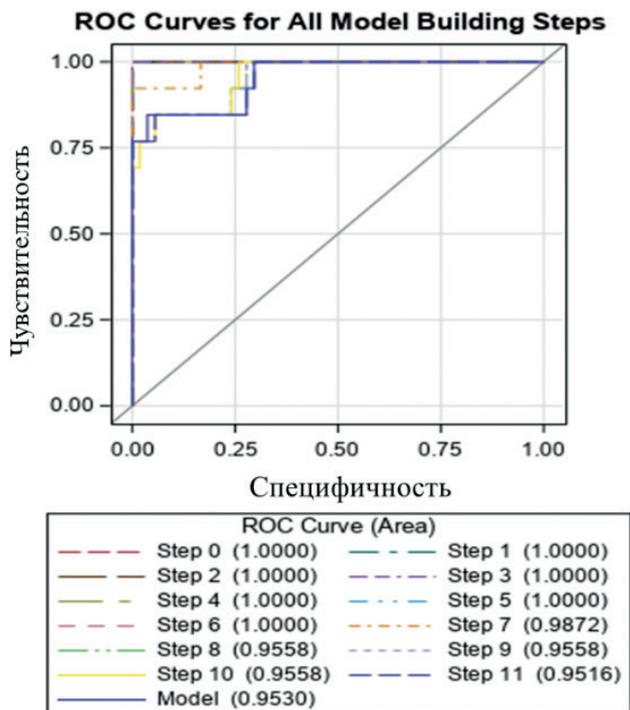


Рис. 1. ROC-кривая для прогнозирования развития ДД.

гласия Хосмера-Лемешова) было получено, что общая оценка согласия модели составила 0,5209, т.е. созданная модель является адекватной.

С использованием показателя χ^2 были определены значимые предикторы, влияющие на развитие ДД. На первом месте оказался модуль стандартизованного коэффициента для тЭЖТ (8,5386), далее расположился стандартизованный коэффициент лептина (7,9238). Примерно одинаковый вклад в развитие ДД внесли ММП-3 (5,3081), P1СР (5,7677) и ТГ (5,1840), на шестом месте рецептор к лептину (3,2144), далее также примерно одинаковый вклад в развитие ДД внесли СЖК (2,8390) и ХС ЛНП (2,6873), глюкоза внесла минимальный вклад (2,5818).

При включении всех предикторов в уравнение логит-регрессии уровень конкордантности для всего уравнения составил 95,3%. Для полученного нами уравнения величина коэффициента D-Зомера (Somers's D) с включенными предикторами равна 0,906.

С помощью табличного редактора MS Excel (MS Office 2010) создан калькулятор для расчета риска развития ДД ЛЖ при ожирении, в которое вносятся числовые характеристики ФР конкретного пациента, а искомая величина "Р" (вероятность наличия ДД ЛЖ) отображается в процентах автоматически.

Построение ROC-кривой проводилось с целью оценки качества модели прогнозирования. Выявлено,

что площадь под ROC-кривой составила 0,9530, что говорит о высоком качестве полученной математической модели для прогнозирования ДД ЛЖ (рис. 1).

Обсуждение

При изучении особенностей изменения липидного профиля в группе с висцеральным ожирением в нашем исследовании было выявлено повышение уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ. Изменение показателей липидного профиля обусловлено тем, что ВЖТ в условиях дисадипоцитоза увеличивает синтез лептина и снижает синтез адипонектина, которые оказывают влияние на уровень липидов крови с формированием дислипидемии [8]. Важно отметить, что отсутствие изменений уровня глюкозы, вероятно, связано с тем, что согласно дизайну исследования критериями исключения из исследования было наличие сахарного диабета 2 типа. У пациентов с висцеральным ожирением наблюдалось изменение адипо-цитокинного профиля (повышение уровня ФНО- α , СРБ, ИЛ-6, снижение уровня адипонектина и рецептора к лептину). Данные изменения, видимо, связаны с тем, что при висцеральном ожирении происходит увеличение активности ВЖТ, тогда как в группе пациентов с общим ожирением, но без висцерального ожирения, больше нейтрального подкожного жира, который гормонально является менее активным. Увеличение высвобождения СЖК при ЭО связано с активацией провоспалительных цитокинов и формированием инсулинорезистентности.

При сравнительной оценке ЭхоКГ-показателей ДД ЛЖ между изучаемыми группами статистически значимых отличий выявлено не было. Отсутствие статистически достоверных изменений, вероятно, связано с отсутствием явной ДД ЛЖ у пациентов, включенных в исследование.

Результаты проведенного логистического анализа показали, что для оценки риска развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением значимой совокупностью ФР, обеспечивающей процент верного предсказания 95,3%, являются показатели глюкозы, ХС ЛНП, ТГ, рецептора к лептину, лептина, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ. Таким образом, подтверждается патогенетическая связь между нарушениями углеводного обмена, обмена и накопления липидов крови, степенью выраженности и нейрогуморальной активностью ВЖТ и развитием фибротических процессов. Известно, что при ЭО существенно возрастает риск липотоксического поражения миокарда. Наши данные согласуются с данными литературы. Так, в целом ряде работ была продемонстрирована ассоциация ЭЖТ с гипертрофией и фиброзом миокарда, доклиническим снижением диастолической и систолической функции ЛЖ, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия

[9]. Также все больше экспериментальных и клинических исследований указывают на возможное участие лептина в ремоделировании миокарда. В эксперименте показана способность кардиомиоцитов крыс продуцировать лептин и экспрессировать рецепторы к нему [10], доказана роль лептина в развитии гипертрофии кардиомиоцитов и способности приводить к изменениям во внеклеточном матриксе, апоптозу и окислительному стрессу, тем самым вызывая структурные и функциональные изменения в сердце при ожирении [11]. Большой интерес в настоящее время в качестве маркеров фиброобразования представляют ММП. Было показано, что повышение уровня ММП коррелирует с дисфункцией ЛЖ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. Также было показано, что повышенный уровень ММП может быть маркером для выявления пациентов с риском развития СН, т.к. активность ММП повышается при прогрессировании СН [13]. Продемонстрирована роль СЖК и ТГ в развитии СН. Так, в работах Son NH, et al. было показано, что патофизиологические механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении включают возрастание концентрации СЖК и ТГ в плазме крови на фоне повышенного потребления жиров, усиления синтеза ТГ в печени и липолиза в адипоцитах, дисбаланса в продукции адипокинов. Данные нарушения приводят к избыточному

накоплению и, одновременно, снижению окисления ЖК в кардиомиоцитах с усилением продукции токсических липидов и усилению оксидативного стресса, стеатозу сердца. Это, в свою очередь, ведет к дисфункции митохондрий, стрессу эндоплазматического ретикулума и, как следствие, апоптозу. С апоптозом кардиомиоцитов, а также с нарушениями энергопродукции в этих клетках вследствие стеатоза сердца в настоящее время связывают развитие сократительной дисфункции миокарда при ожирении и инсулинорезистентности [14].

Заключение

Таким образом, полученные нами данные позволяют выделить наиболее значимые предикторы развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением. К ним относятся уровень глюкозы, ХС ЛНП, ТГ, рецепторы к лептину, лептин, ММП-3, СЖК, P1СR, тЭЖТ. Полученная совокупность предикторов позволит спрогнозировать развитие ДД ЛЖ и выбрать более перспективную профилактическую стратегию в зависимости от исходных значений предикторов у пациентов с ожирением.

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

Литература/References

- Kulikov VA. Framingham Heart Study: 65 years of studying the causes of atherosclerosis. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2012;11(2):16-23 (In Russ.) Куликов В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012;11(2):16-23.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):3-8. (In Russ.) Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):3-8. doi:10.14341/omet201723-8.
- Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):797. doi:10.3390/ijms17070797.
- 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.
- 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.
- 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.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Cardiology*. 2013;53(1):51-5 (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2013;53(1):51-5.
- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al. Leptin's Role in Lipodystrophic and Nonlipodystrophic Insulin-Resistant and Diabetic Individuals. *Endocr Rev*. 2013;34(3):377-412. doi:10.1210/er.2012-1053.
- Martinez-Martinez E, Jurado-Lopez R, Cervantes-Escalera P, et al. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;18(1):3-14. doi:10.1515/hmbci-2013-0060.
- DeLeon-Pennell KY, Meschieri CA, Jung M, et al. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75-100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
- Radosinska J, Barancik M, Urbjar N. Heart Failure and Role of Circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med*. 2017;59(3):241-53. doi:10.23736/S0031-0808.17.03321-3.
- Son NH, Park TS, Yamashita H, et al. Cardiomyocyte expression of PPARgamma leads to cardiac dysfunction in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:2791-801. doi:10.1172/JCI30335.