

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-073:056.52

Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении

О. В. Гриценко¹, Г. А. Чумакова^{2,3}, Е. В. Трубина¹

¹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Контактная информация:

Гриценко Олеся Валерьевна,
КТБУЗ «Алтайский краевой
кардиологический диспансер»,
ул. Малахова, д. 46, г. Барнаул,
Россия, 656055.

E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.05.21 и принята к печати 21.06.21.

Резюме

Эпикардальное ожирение (ЭО) может приводить к липотоксическому поражению миокарда с развитием фиброза миокарда, который является патофизиологической основой нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время актуальным представляется выявление маркеров липотоксического поражения миокарда на ранней доклинической стадии для формирования профилактической терапевтической стратегии. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и липотоксического фиброза миокарда с параметрами механики ЛЖ у больных с ЭО. Гипотезой исследования стало предположение о значимых различиях плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и фиброза миокарда, а также о наличии взаимосвязей между данными показателями с параметрами механики ЛЖ при ЭО. **Материалы и методы.** В исследование было включено 143 мужчины. Критерий включения: общее ожирение I–III степени. Критерии исключения: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, наличие диастолической дисфункции ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациенты были разделены на 2 группы: ЭО (+) с толщиной эпикардального жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n = 70$); ЭО (–) с тЭЖТ < 7 мм ($n = 31$). Всем пациентам определялся уровень глюкозы, инсулина крови, профибротических факторов и свободных жирных кислот (СЖК) с использованием иммуноферментного анализа. Далее рассчитывался индекс чувствительности к инсулину НОМА-IR = (инсулин $\times$ глюкоза)/22,5. 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). **Результаты.** В группе пациентов с ЭО (+) было выявлено статистически значимое повышение уровня СЖК до 0,82 (0,39; 1,30) ммоль/л ($< 0,0001$) и индекса НОМА-IR до 3,89 (2,02; 5,76) ($< 0,0001$) в сравнении с группой без ЭО. Выявлено статистически значимое влияние тЭЖТ на уровень СЖК ($F = 7,90$; $p = 0,006$) и на формирование инсулинорезистентности ($F = 14,85$; $p < 0,001$). По результатам корреляционного анализа в группе ЭО (+) была выявлена взаимосвязь между СЖК и коллагеном III типа ($r = 0,29$, $p = 0,01$) и проколлагеном I C-концевого пропептида (PICP) ($r = 0,26$, $p = 0,03$), а также между НОМА-IR и матричной металлопротеиназой-3 ($r = 0,30$, $p = 0,01$). В группе ЭО

(–) взаимосвязи профибротических факторов с уровнем СЖК и НОМА-IR не выявлено. Также была выявлена значимая взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и уровнем СЖК ($r = 0,24$, $p = 0,04$) в группе ЭО (+). **Заключение.** Таким образом, увеличение уровня СЖК у больных с ЭО может сопровождаться увеличением уровня ряда профибротических факторов и нарушением процессов раскручивания ЛЖ, определенных с помощью speckle-tracking ЭхоКГ. Полученные нами данные позволяют рекомендовать определение уровня СЖК и проведение speckle-tracking ЭхоКГ для ранней диагностики нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ЭО.

Ключевые слова: липотоксическое поражение миокарда, инсулинорезистентность, фиброз миокарда, раскручивание левого желудочка, эпикардальное ожирение

Для цитирования: Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):269–278. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-269-278

Speckle-tracking echocardiography in early diagnosis of lipotoxic myocardial damage in epicardial obesity

O. V. Gritsenko¹, G. A. Chumakova^{2,3}, E. V. Trubina¹

¹ Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Olesya V. Gritsenko,
Altai Regional Cardiology Dispensary,
46 Malakhova street, Barnaul,
656055 Russia.
E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

Received 9 May 2021;
accepted 21 June 2021.

Abstract

Epicardial obesity (EO) can lead to lipotoxic myocardial damage with the development of myocardial fibrosis, which underlie the impairment of left ventricular (LV) diastolic function. The identification of markers of lipotoxic myocardial damage is important at an early preclinical stage for preventive measures. **Objective.** To study the relationship of plasma levels of markers of insulin resistance and lipotoxic fibrosis with the parameters of LV mechanics in patients with EO. We hypothesized that there are significant differences in plasma levels of markers of insulin resistance and myocardial fibrosis and that they are associated with the parameters of LV mechanics in EO. **Design and methods.** The study included 143 men. Inclusion criteria: general obesity I–III degree. Exclusion criteria: type 2 diabetes mellitus, hypertension, LV diastolic dysfunction based on echocardiography (Echo). Patients were divided into 2 groups: EO (+) with epicardial fat thickness (tEAT) ≥ 7 mm ($n = 70$); EO (–) with tEAT < 7 mm ($n = 31$). All patients were assessed for glucose, blood insulin, profibrotic factors and free fatty acids (FFA) using enzyme-linked immunosorbent assay. HOMA-IR insulin sensitivity index was calculated as $(\text{insulin} \times \text{glucose})/22,5$. With the help of speckle-tracking Echo, the mechanics of LV were studied (LV twisting, LV twisting ratio, time to LV twisting peak, LV untwisting ratio, time to LV untwisting peak). **Results.** The patients with EO (+) showed a statistically significant increase in the level of FFA up to 0,82 (0,39; 1,30) mmol/L ($< 0,0001$) and HOMA-IR index up to 3,89 (2,02; 5,76) ($< 0,0001$) in comparison with the group EO (–). There was a statistically significant effect of tEAT on the level of FFA ($F = 7,90$; $p = 0,006$) and on the development of insulin resistance ($F = 14,85$; $p < 0,001$). The correlation analysis in the EO (+) group showed the relationship between FFA and type III collagen ($r = 0,29$, $p = 0,01$) and procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) ($r = 0,26$, $p = 0,03$),

as well as between HOMA-IR and MMP-3 ($r = 0,30$, $p = 0,01$). In the EO (–) group, the relationship of profibrotic factors with the level of FFA and HOMA-IR was not found. There was also a significant relationship between LV untwisting ratio and level of FFA ($r = 0,24$, $p = 0,04$) in the group EO (+). **Conclusions.** Thus, an increase in the level of FFA in patients with EO may be accompanied by an increase in the level of some profibrotic factors and a LV untwisting violation determined by speckle-tracking Echo. Our data supports the need for assessing the FFA level and speckle-tracking Echo for the early diagnosis of LV diastolic dysfunction in patients with EO.

Key words: lipotoxic myocardial damage, insulin resistance, LV mechanics, visceral obesity

For citation: Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Speckle-tracking echocardiography in early diagnosis of lipotoxic myocardial damage in epicardial obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):269–278. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-269-278

Введение

Ожирение является одной из наиболее важных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, таких как артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия [1, 2]. Известно, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) обладает высокой метаболической активностью, осуществляет синтез и секрецию множества биологически активных веществ, участвующих в углеводном и жировом обмене, воспалительных и других процессах [3]. Дисфункция ВЖТ при ожирении играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности [4]. Традиционно считалось, что инсулинорезистентность определяется метаболизмом глюкозы. Однако в последние годы все больше внимания уделяется обмену жирных кислот в организме, повышение уровня которых играет значительную роль в патофизиологических механизмах, связанных с инсулинорезистентностью [5]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводят к системным метаболическим нарушениям, активируют симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывают немедленный окислительный стресс, дисфункцию митохондрий и стресс эндоплазматического ретикулума, а также нарушают гомеостаз кальция. Эти эффекты приводят к гипертрофии и апоптозу кардиомиоцитов, развитию фиброза миокарда, дисфункции коронарной микроциркуляции и, в конечном итоге, сердечной недостаточности [6, 7]. В настоящее время пришло понимание, что висцеральное ожирение сопровождается липотоксическим повреждением органов и тканей, в том числе миокарда, которое приводит к увеличению кардиологической заболеваемости и смертности [8]. При липотоксическом нарушении происходит повышенное потребление кардиомиоцитами свободных жирных кислот (СЖК). В результате «перегрузки» кардиомиоцитов СЖК запускаются процессы развития дисфункции миокарда и апоптоза миоцитов, что в конечном счете приводит к формированию фиброза, который, как известно,

является патофизиологической основой диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ). Выявление ДД ЛЖ сопряжено с некоторыми трудностями: с помощью имеющихся алгоритмов диагностики ДД ЛЖ не всегда может быть определена, а уж тем более на доклинической стадии. Как правило, ее выявляют уже при наличии каких-либо клинических проявлений сердечной недостаточности. В связи с этим в настоящее время идет поиск новых методов диагностики ДД ЛЖ на ранних стадиях. Одним из перспективных методов является speckle-tracking эхокардиография (ЭхоКТ) с изучением механики ЛЖ. Однако механизмы липотоксического эффекта в сердце, а также взаимосвязь маркеров липотоксического поражения и инсулинорезистентности с параметрами механики ЛЖ остаются малоизученными. Особую роль в нарушении обмена СЖК и развитии липотоксического повреждения миокарда играет избыточное накопление ВЖТ в эпикардальном жировом депо — эпикардальное ожирение (ЭО) [9].

Цель исследования — изучить взаимосвязь плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и липотоксического фиброза миокарда с параметрами механики ЛЖ у больных с ЭО. Гипотезой исследования стало предположение о значимых различиях плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и фиброза миокарда, а также о наличии взаимосвязей между данными показателями с параметрами механики ЛЖ при ЭО.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. В исследование было включено 143 мужчины. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в нем. Последовательный отбор пациентов в одномоментное исследование проводился из числа больных, обра-

тившихся в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», с жалобами по поводу болей в грудной клетке, у которых в последующем при детальном обследовании не было выявлено сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $54,3 \pm 8,2$ года. Критерием включения пациентов в данное исследование было наличие общего ожирения I–III степени. Средний индекс массы тела пациентов, включенных в исследование, составил $33,7 \pm 3,3$ кг/м². Критериями исключения было наличие любого заболевания, способствующего формированию липотоксического поражения и фиброзу миокарда: коронарный атеросклероз (пациентам по показаниям проводилась коронароангиография или мультиспиральная компьютерная томография-ангиография сердца), артериальная гипертензия (проводилось суточное мониторирование артериального давления), сахарный диабет 2-го типа (определение уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина), а также тяжелая сопутствующая патология — инфекционные, онкологические, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и печеночная недостаточность. Кроме того, важным критерием исключения было наличие как систолической дисфункции, так и ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ. Так, ДД была выявлена у 42 пациентов, они в последующем были исключены из анализа.

С целью изучения углеводного обмена пациентам определяли уровни глюкозы, инсулина крови с использованием иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Monobind Insulin ELISA (США) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Далее рассчитывался индекс чувствительности к инсулину Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5$. Наличие инсулинорезистентности диагностировалось при значении HOMA-IR более 2,77 [10]. СЖК определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Thermo Fisher Scientific (Германия). Уровни профибротических факторов определяли с помощью иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя: коллаген I и III типов и проколлаген I C-концевого пропептида (PICP) с помощью набора Cloud-Clone Corp (Cloud-Clone Corp., США); уровни матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA) (наборы компании Ebioscience, Австрия).

ЭхоКГ проводилась с использованием ультразвуковой системы VIVID E95 (GE, Healthcare, США) матричным секторным фазированным датчиком

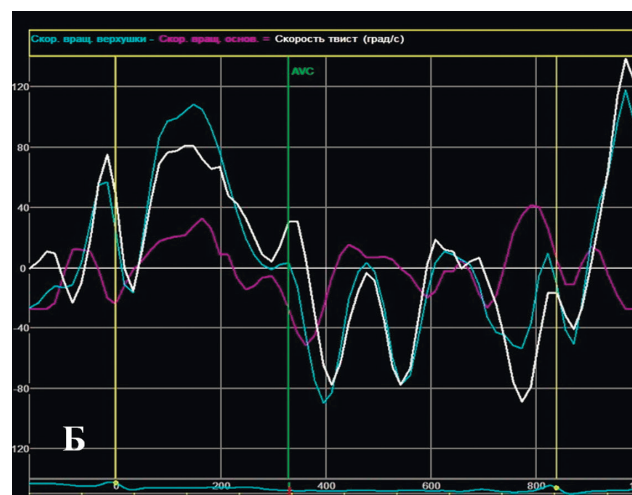
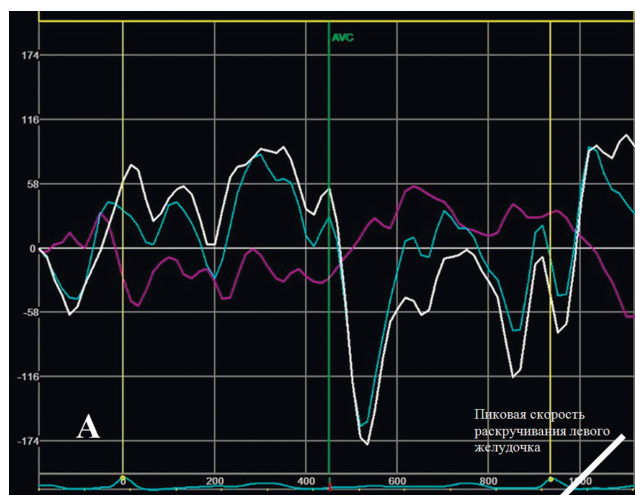
M5Sc (1,5–4,5 МГц). С целью изучения диастолической функции всем пациентам, согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии [11], определяли следующие параметры: скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле (по скорости движения митрального кольца, e'), отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Также при проведении ЭхоКГ пациентам дополнительно оценивалась толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалент ЭО. Измерение тЭЖТ проводилось 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 [12]. Для анализа механики ЛЖ регистрировали кинопетли из 3 сердечных циклов при частоте кадров не менее 60 в секунду из парастернальной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана и верхушки. Затем проводилась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии Speckle Tracking Imaging с использованием аналитической soft-программы (EchoPAC, GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и на уровне верхушки, автоматически «замораживались» в конце систолы, и проводилось оконтуривание границ эндокарда. По полученным кривым рассчитывали ротацию ЛЖ в градусах на базальном и верхушечном уровнях.

Результирующее скручивание ЛЖ (twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах ротация верхушки минус значение ротации на базальном уровне [13]. Кроме этого, регистрировали скорость скручивания ЛЖ (град/с⁻¹), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мсек), скорость раскручивания (в период ранней диастолы, град/с⁻¹) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия аортального клапана, мсек) (рис. 1).

Так как исследование проводилось одним специалистом, межисследовательская вариабельность не оценивалась. Внутриисследовательская вариабельность как при изучении параметров механики ЛЖ, так и при измерении толщины эпикардиального жира составила не более 5%.

По результатам проведенных исследований в зависимости от величины тЭЖТ пациенты были раз-

Рисунок 1. Измерение скорости раскручивания левого желудочка с помощью speckle-tracking эхокардиографии у больного Н. с эпикардиальным ожирением (А) и больного Д без эпикардиального ожирения (Б)



делены на две группы: ЭО (+) и ЭО (–). В ЭО (+) вошли пациенты, имеющие тЭЖТ ≥ 7 мм ($n = 70$), в группу ЭО (–) вошли пациенты с тЭЖТ < 7 мм ($n = 31$). ЭО считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [14]. Данные группы не имели статистически значимых различий по возрасту, уровню систолического и диастолического артериального давления, окружности бедер и талии, индексу массы тела.

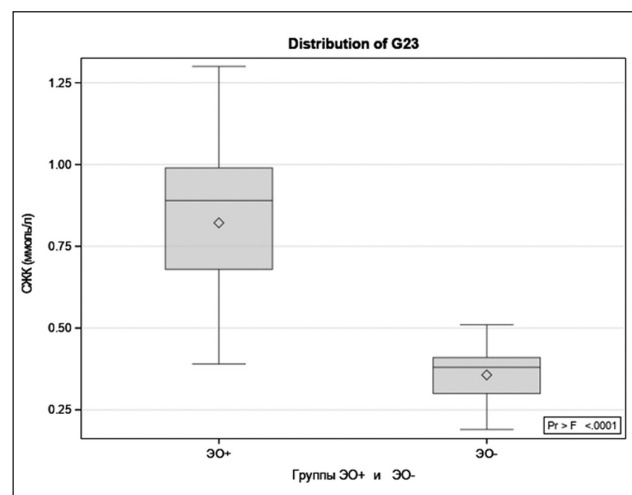
Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистических пакетов Statistica 10, SAS 9.4. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, Крамера–фон Мизеса и Андерсона–Дарлинга. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе с критерием Краскела–Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий ван дер Вардена. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед) и верхний и нижний квартили (ВКв; НКв). Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния одного параметра на другой использовался однофакторный регрессионный анализ.

Результаты

В изучаемых группах был проведен сравнительный анализ показателей углеводного обмена и выявлено, что в группе ЭО (+) такие показатели, как НОМА-IR ($p < 0,0001$) и инсулин ($p < 0,0001$), были статистически значимо выше, чем в группе ЭО (–), тогда как по уровню глюкозы крови ($p = 0,12$) данные группы не отличались (табл. 1).

С целью изучения особенностей изменения уровней СЖК, избыточное количество которых может приводить к липотоксическому поражению миокарда, была проведена их оценка в изучаемых группах. Выявлено, что в группе ЭО (+) уровень СЖК составил 0,82 (0,39; 1,30) ммоль/л, что в 2,3 раза больше, чем в группе ЭО (–) — 0,36 (0,19; 0,51) ммоль/л, $p < 0,0001$ (рис. 2).

Рисунок 2. Средние значения свободных жирных кислот в группах с эпикардиальным ожирением и без него



Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты; ЭО — эпикардиальное ожирение.

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
В ГРУППАХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И БЕЗ НЕГО

Параметр	Группы		p-значение
	Группа ЭО (+) (n = 70)	Группа ЭО (-) (n = 31)	
Инсулин, мкМЕ/мл, Мед; (НКв; ВКв)	14,52 (8,70; 22,50)	10,48 (7,40; 15,70)	< 0,0001
НОМА-IR, усл. ед., Мед; (НКв; ВКв)	3,89 (2,02; 5,76)	2,37 (1,38; 3,46)	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л, М ± SD	5,25 ± 0,52	5,08 ± 0,43	0,12

Примечание: ЭО — эпикардиальное ожирение; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; Мед — медиана; НКв — нижний квартиль; ВКв — верхний квартиль; М — среднее; SD — стандартное отклонение; p-значение — достигнутый уровень значимости.

Рисунок 3. Вероятностный график распределения остатков при оценке влияния толщины эпикардиальной жировой ткани на свободные жирные кислоты в группе с эпикардиальным ожирением

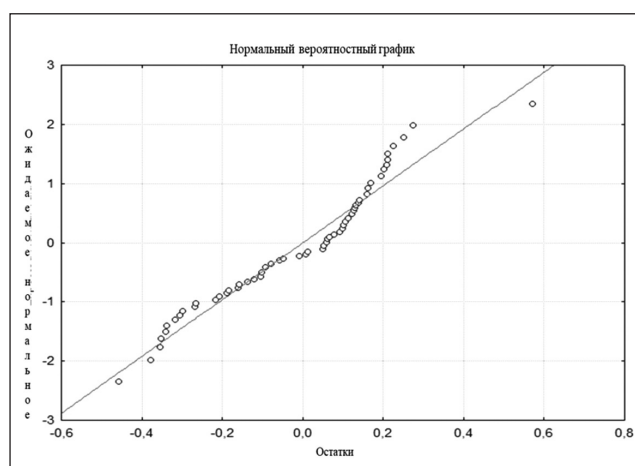
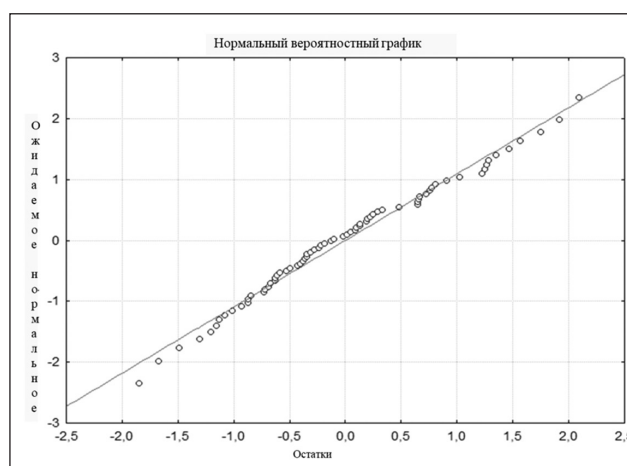


Рисунок 4. Вероятностный график распределения остатков при оценке влияния толщины эпикардиальной жировой ткани на НОМА-IR в группе с эпикардиальным ожирением



С целью оценки влияния тЭЖТ на возникновение инсулинорезистентности и липотоксичности был проведен однофакторный регрессионный анализ. По результатам данного анализа было выявлено, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ($F = 7,90$; $p = 0,006$) на прогноз величины СЖК. Коэффициент детерминации составил 0,3 ($R^2 = 0,104$). На рисунке 3 представлен вероятностный график распределения остатков при оценке влияния тЭЖТ на уровень СЖК.

Также было выявлено, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ($F = 14,85$; $p < 0,001$) на прогноз величины НОМА-IR (коэффициент детерминации меньше 0,3; $R^2 = 0,104$) (рис. 4).

Ранее в наших исследованиях было показано, что у пациентов при ЭО происходит повышение уровня сывороточных профибротических факторов, таких как ММП-3 [$19,47$ ($24,58$; $12,53$) нг/мл в группе ЭО (+) и $11,16$ ($13,25$; $9,56$) нг/мл в группе ЭО (-), $p < 0,001$], коллаген I типа [$39958,91 \pm 1108,15$ пг/мл при ЭО и $25761,30 \pm 1885,38$ без ЭО, $p < 0,001$], коллаген

III типа [$39821,13 \pm 1048,59$ пг/мл в группе ЭО (+) и $28772,25 \pm 1090,30$ пг/мл в группе ЭО (-), $p < 0,001$], TGF- β [$46,90 \pm 1,48$ нг/мл при ЭО и $33,62 \pm 1,42$ нг/мл без ЭО, $p < 0,001$], васкулоэндотелиальный фактор роста VEGFA [в группе ЭО (+) $77,09 \pm 1,98$ пг/мл и в группе ЭО (-) $63,74 \pm 1,97$ пг/мл, $p < 0,001$], PICP [$775,70 \pm 17,52$ пг/мл и $628,07 \pm 18,03$ пг/мл в группах ЭО (+) и ЭО (-) соответственно, $p < 0,001$] [15, 16].

В связи с тем, что избыточное количество СЖК может привести к липотоксическому поражению миокарда, нами была предпринята попытка оценить взаимосвязь между уровнем СЖК и инсулинорезистентности с уровнями плазменных профибротических факторов. По результатам корреляционного анализа в группе ЭО (+) была выявлена взаимосвязь между СЖК и коллагеном III типа ($p = 0,01$) и PICP ($p = 0,03$). В группе ЭО (-) не выявлено ни одной статистически значимой взаимосвязи (табл. 2).

Из таблицы 3 видно, что в группе ЭО (+) наблюдается статистически значимая взаимосвязь между индексом инсулинорезистентности и ММП-3

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МЕЖДУ СВОБОДНЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ И УРОВНЕМ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Параметр	СЖК	
	Группа ЭО (+) (n = 70)	Группа ЭО (–) (n = 31)
Коллаген I, пг/мл	r = 0,02, p = 0,89	r = 0,09, p = 0,63
TGF-β, нг/мл	r = 0,14, p = 0,24	r = 0,07, p = 0,78
VEGFA, пг/мл	r = 0,14, p = 0,24	r = 0,19, p = 0,32
PICP, пг/мл	r = 0,26, p = 0,03	r = 0,19, p = 0,29
Коллаген III, пг/мл	r = 0,29, p = 0,01	r = 0,11, p = 0,56
ММП-3, нг/мл	r = 0,09, p = 0,47	r = 0,20, p = 0,27

Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты; ЭО — эпикардальное ожирение; TGF-β (transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста-β; VEGFA (vascular endothelial growth factor) — васкулоэндотелиальный фактор роста; PICP (procollagen I C-terminal propeptide) — проколлаген I C-концевого пропептида; ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3; r — коэффициент ранговой корреляции; p — достигнутый уровень значимости.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МЕЖДУ ИНДЕКСОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И УРОВНЕМ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Параметр	НОМА-IR	
	Группа ЭО (+) (n = 70)	Группа ЭО (–) (n = 31)
Коллаген I, пг/мл	r = 0,08, p = 0,51	r = 0,23, p = 0,21
TGF-β, нг/мл	r = 0,03, p = 0,79	r = 0,22, p = 0,24
VEGFA, пг/мл	r = 0,05, p = 0,67	r = 0,09, p = 0,59
PICP, пг/мл	r = 0,09, p = 0,45	r = 0,20, p = 0,28
Коллаген III, пг/мл	r = 0,12, p = 0,33	r = 0,04, p = 0,84
ММП-3, нг/мл	r = 0,30, p = 0,01	r = 0,31, p = 0,09

Примечание: ЭО — эпикардальное ожирение; TGF-β (transforming growth factor β) — трансформирующий фактор роста-β; VEGFA (vascular endothelial growth factor) — васкулоэндотелиальный фактор роста; PICP (procollagen I C-terminal propeptide) — проколлаген I C-концевого пропептида; ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3; r — коэффициент ранговой корреляции; p — достигнутый уровень значимости.

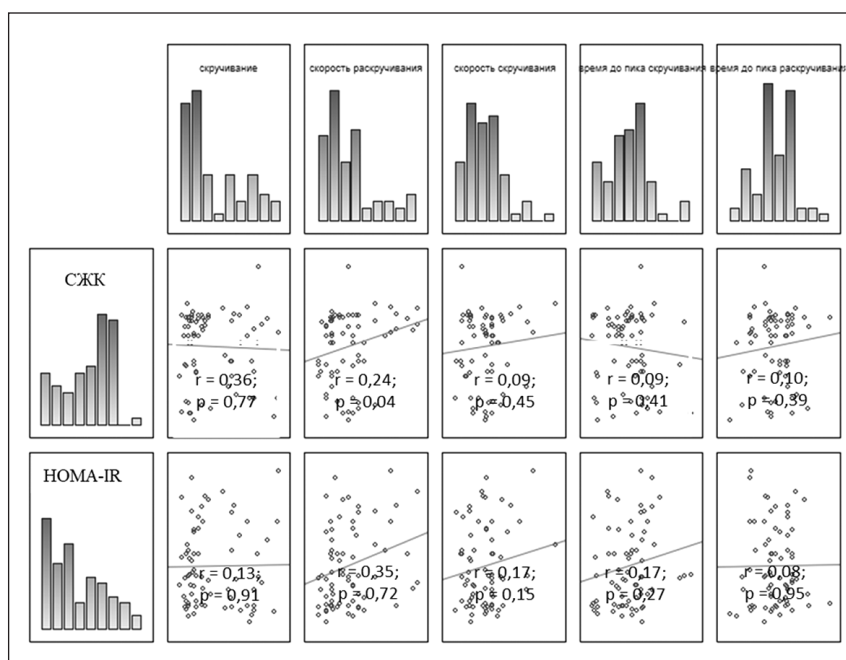
(p = 0,01). Других взаимосвязей не выявлено ни в группе ЭО (+), ни в группе ЭО (–).

В ранее проведенном нами исследовании при изучении параметров механики ЛЖ у больных с ЭО было выявлено повышение скорости раскручивания ЛЖ до –128,31 (–142,0; –118,0) град/с^{–1} (p = 0,002) и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ до 476,44 (510,0; 411,0) мсек (p = 0,03) по результатам speckle-tracking ЭхоКГ при отсутствии ЭхоКГ-критериев ДД ЛЖ [15]. В группе данные показатели составили –89,68 (–89,0; –78,75) град/с^{–1} и 402,50 (361,0; 415,0) мсек соответственно. В связи с этим была проведена оценка взаимосвязи параметров механики ЛЖ с уровнем СЖК и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. В группе ЭО (+) была выявлена статистически значимая взаимосвязь только между скоростью раскручивания ЛЖ и уровнем СЖК (r = 0,24, p = 0,04). С другими параметрами механики ЛЖ взаимосвязей выявлено не было (рис. 5).

Обсуждение

В данном исследовании у пациентов с ЭО нами было выявлено повышение уровня индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и инсулина, что подтверждает наличие у данных пациентов метаболических изменений в виде нарушения углеводного обмена. При этом по уровню глюкозы крови изучаемые группы пациентов статистически значимых отличий не имели, вероятно, это связано с тем, что, согласно дизайну исследования, из исследования исключались пациенты с сахарным диабетом 2-го типа. Также в группе пациентов с ЭО было выявлено повышение уровня СЖК. Наши данные согласуются с данными литературы. Так, S. M. Tan с соавторами (2010) было показано, что при ожирении в условиях активации провоспалительных цитокинов происходит формирование инсулинорезистентности, ведущей к увеличению высвобождения СЖК [17]. Таким образом, у пациентов с ЭО, включенных в исследование, под влиянием

Рисунок 5. Результаты корреляционного анализа в группе с эпикардиальным ожирением между свободными жирными кислотами и HOMA-IR с параметрами механики левого желудочка



Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты.

нейрогуморальной активности ВЖТ было выявлено нарушение углеводного и липидного обменов, приводящее к липотоксичности, являющейся важным механизмом формирования фиброза миокарда с последующим развитием его дисфункции. При этом у пациентов без ЭО данного влияния не выявлено, поскольку при общем ожирении большая часть жировой ткани представлена подкожным жиром, который не обладает столь выраженной нейрогуморальной активностью.

При изучении особенностей изменения уровня профибротических факторов у пациентов с ЭО нами было выявлено повышение уровней ММП-3, коллагена I типа, коллагена III типа, TGF- β , VEGFA, PICP. Как известно, в результате липотоксического поражения миокарда формируется диффузный интерстициальный и периваскулярный фиброз. Так, в исследовании, проведенном S. Boudina и соавторами (2010), у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением по результатам эндомикардиальной биопсии было выявлено повышение уровня коллагена III типа [18].

Такие метаболические изменения, как инсулинорезистентность и гипергликемия, чаще не сопровождаются существенными изменениями систолической функции ЛЖ, но с помощью ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии можно обнаружить нарушение расслабления миокарда. Исследования на грызунах показывают, что чрезмерное потребление рафинированных углеводов и жиров

приводит к системной инсулинорезистентности, нарушению передачи сигналов инсулина и диастолической релаксации без каких-либо доказательств систолической дисфункции [7]. Однако диагностировать такие изменения на ранних стадиях крайне затруднительно, тогда как их раннее выявление может иметь большое значение в формировании терапевтической стратегии и мониторинге эффективности лечения больных. Известно, что раскручивание ЛЖ, оцененное с помощью speckle-tracking ЭхоКГ, является ключевым компонентом диастолической функции ЛЖ, и именно раскручивание ЛЖ нарушается в первую очередь при ДД. Нами была оценена взаимосвязь маркеров липотоксичности с параметрами механики ЛЖ. Выявлена только взаимосвязь уровня СЖК со скоростью раскручивания ЛЖ в группе пациентов с ЭО без доказанной ДД ЛЖ традиционными параметрами ЭхоКГ. Это, вероятно, подтверждает тот факт, что повышенный уровень СЖК при ЭО приводит к структурным изменениям миокарда в виде фиброза, который в свою очередь является патофизиологической основой ДД ЛЖ.

Ограничения исследования

Для проведения данного исследования необходимо наличие аппаратуры с максимальными возможностями для получения качественного изображения и определения правильной эндокардиальной границы, а также результаты исследования зависят

от устройства, на котором проводится анализ. При этом они не являются взаимозаменяемыми среди различных производителей.

Заключение

При ЭО в миокард поступает избыточное количество СЖК, что может привести к нарушению клеточного метаболизма липидов с развитием инсулинорезистентности, дисфункции митохондрий, активации синтеза профибротических факторов. На раннем этапе процессы фиброобразования миокарда при ЭО могут проходить бессимптомно, в том числе без появления ЭхоКГ-признаков ДД ЛЖ. Как показало наше исследование, увеличение уровня СЖК у больных с ЭО может сопровождаться увеличением уровня ряда профибротических факторов и нарушением процессов раскручивания ЛЖ, определенных с помощью speckle-tracking ЭхоКГ. Полученные нами данные позволяют рекомендовать определение уровня СЖК, маркеров фиброза (прежде всего коллагена III и P13P) и проведение speckle-tracking ЭхоКГ для ранней диагностики нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ЭО. Мы полагаем, что исследования в этом направлении должны быть продолжены для уточнения критериев ранней ДД ЛЖ у больных с разными фенотипами ожирения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кологривова И. В., Винницкая И. В., Кошельская О. А., Сусллова Т. Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3–10. doi:10.14341/OMET201733-10 [Kolodrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obes Metab*. 2017;14(3):3–10. doi:10.14341/OMET201733-10. In Russian].
2. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Козаренко А. А., Субботин Е. А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. Кардиология. 2013;53(1):51–55. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Kasarenko AA, Subbotin EA. Epicardial adiposity as a risk factor of coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2013;53(1):51–55. In Russian].
3. Аметов А. С., Тертычная Е. А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):25–33. doi:10.24411/2304-9529-2019-12003 [Ametov AS, Tertychnaya EA. Insulin resistance and lipotoxicity-2 facets of one problem. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):25–33. doi:10.24411/2304-9529-2019-12003. In Russian].
4. Филатова Г. А., Дэпуй Т. И., Гришина Т. И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018;7(1):58–67. [Filatova GA, Depuy TI, Grishina TI. Obesity: controversial issues

that define metabolic health. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):58–67. In Russian].

5. Kusminski CM, Shetty S, Orci L, Unger RH, Scherer PE. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis*. 2009;14(12):1484–1495.

6. Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodriguez A, Meza-Rios A, Monroy-Ramírez HC, Galicia-Moreno M, García-Bañuelos J et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge. *Cells*. 2021;10(3):629. doi:10.3390/cells10030629

7. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):144–153. doi:10.1038/nrendo.2015.216

8. Аметов А. С., Камынина Л., Ахмедова З. Глюкозо- и липотоксичность — взаимоотягощающие факторы при сочетании сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Врач. 2014;4:20–23. [Ametov AS, Kamynina L, Akhmedova Z. Glucosotoxicity and lipotoxicity are mutually aggravating factors in concomitance of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Doctor*. 2014;4:20–23. In Russian].

9. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *JACC*. 2018;71(20):2360–2372. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509

10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9. doi:10.1007/BF00280883

11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T 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

12. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *JASE*. 2009;22(12):1311–1319. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013

13. Ahmed MK, Soliman MA, Mena MB, Said M, Montaser S. Relation of diastolic dysfunction to the left ventricular twist and untwist dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res*. 2019;7:5. doi:10.4172/2324-8602.1000362

14. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. P. 155. [Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. P. 155. In Russian].

15. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Шевляков И. В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, Shevlyakov IV. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19. In Russian].

16. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардальным ожирением. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity. *Russ J Cardiol*. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281. In Russian].

17. Tan SM, Zhang Y, Connelly KA, Gilbert RE, Kelly DJ. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(5):H1415–1425.

18. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):31–39.

Информация об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог общеклинического отделения КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»;

Чумакова Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;

Трубина Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер».

Author information:

Olesya V. Gritsenko, MD, PhD, Cardiologist, General Hospital Department, Altai Regional Cardiology Dispensary;

Galina A. Chumakova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Altai State Medical University, Leading Researcher, Department of Multifocal Atherosclerosis, the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Elena V. Trubina, MD, PhD, Head, Department of Functional Diagnostics, Altai Regional Cardiology Dispensary.