

На правах рукописи

**Гриценко Олеся Валерьевна**

**ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ**

**3.1.20. Кардиология**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Кемерово – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Чумакова Галина Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Баранова Елена Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г. Ф. Ланга, профессор кафедры

**Орлова Яна Артуровна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующий отделом

**Фомин Игорь Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», по адресу: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте <https://kemcardio.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук**

**Трубникова Ольга Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Высокая распространенность ожирения в течение последних десятилетий вышла за рамки проблемы отдельных государств и приобрела мировые масштабы [Al-Agailat L., 2023; Anderson L., 2023; Vays Н.Е., 2011]. Всемирная организация здравоохранения наметила Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг., в соответствии с которым обозначено девять основных целей, которые должны быть достигнуты к 2025 г. В кругу четко очерченных «мишеней» стоит и борьба с ожирением как с эпидемией, рост распространения которой необходимо остановить. Каждый четвертый житель планеты имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения. Во всех странах отмечено прогрессирующее увеличение численности больных ожирением как среди взрослого, так и среди детского населения. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения за 2014 г., доля лиц с избыточной массой тела в странах Северной и Южной Америки, Западной Европы и Австралии колеблется в пределах 30–40 % от общего числа населения, а ожирением страдают от 30 до 50 % жителей этих стран [Алфёрова В.И., 2022; Чумакова Г. А., 2016]. В мае 2022 г. был опубликован отчет о состоянии пандемии ожирения в Европе, в котором говорится, что уже 60 % граждан в Европе имеют либо избыточный вес, либо ожирение [Boutari С., 2022].

В большинстве стран мира ожирение сегодня становится одним из основных факторов риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, что во многом обусловлено постоянно растущими показателями его распространенности [Чумакова Г. А., 2018]. В ряде исследований была доказана связь между наличием ожирения и риском развития сердечной недостаточности (СН). Так, два ранее проведенных крупных исследования, Framingham Heart Study и Nurses Health Study, продемонстрировали, что у пациентов с ожирением риск развития СН был в 2 раза выше, а прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в 4,1 раза выше по сравнению с лицами с нормальным весом [Al-Agailat L., 2023; Powell-Wiley T. M., 2021]. В последнее время все больше научных исследований

подтверждает, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний у пациентов с ожирением, является специфическая гормональная активность висцеральной жировой ткани, располагающейся не только в абдоминальной области, но и вокруг сердца, почек, печени, адвентиции сосудов и других органов [Чумакова Г. А., 2016; Tseng Y.-H., 2023; Jia G., 2016; Greulich S., 2011]. Известно, что основу висцеральной жировой ткани составляет белая жировая ткань, которая является не столько местом хранения жировых отложений в локальных жировых депо, сколько паракринным органом, продуцирующим десятки, а может сотни биологически активных веществ, участвующих в регуляции чувства голода и насыщения, инсулинорезистентности, системного воспаления, ангиогенеза, поддержания протромбогенного состояния [Чумакова Г. А., 2016]. Увеличение массы висцеральной жировой ткани ведет к дисрегуляции секреции и изменению уровней циркулирующих адипоцитокинов, что может приводить к развитию кардиометаболических осложнений ожирения [Чумакова Г. А., 2016; Бородкина Д. А., 2017; Antonio-Villa N.E., 2023]. В результате возникшая дисадипокинемия и повышенный уровень провоспалительных цитокинов приводят к нарушению релаксации сердца и диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [Gutiérrez-Cuevas J., 2021]. Кроме того, при ожирении происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; эта эндокринная ось в патофизиологических условиях стимулирует воспаление и структурное ремоделирование, вызывая повреждение сердца и сосудов [Bozkurt B., 2022; Jia G., 2016; Paz Ocaranza M., 2020; Ren J., 2021]. В конечном итоге под воздействием различных биохимических факторов модулируется продукция внеклеточного матрикса сердечными фибробластами, которые продуцируют коллаген I и III типов [Gutiérrez-Cuevas J., 2021; Carver W., 2013]. Избыточное отложение коллагена способствует нарушению функции ЛЖ [Fandl H. K., 2023]. Таким образом, при ожирении происходят нарушения в тканевом метаболизме, окислительный стресс и воспаление. Все это способствует развитию гипертрофии ЛЖ, фиброзу, аритмии, ДД ЛЖ, СН [Fandl H. K., 2023; Агеев Ф. Т., 2023; Konstantinidis K., 2012; Rossi V. A., 2023; Willar B., 2023].

Становится все более очевидным, что фиброз миокарда является патогенетической основой всех форм СН, в том числе СН с сохраненной фракцией выброса. Фиброзирование миокарда – дистрофия миокарда с разрастанием фиброзной ткани и уплотнением стенок сердца и коронарных сосудов посредством избыточной пролиферации компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген [Giordano C., 2023; Travers J. G., 2016]. Современные подходы к исследованию данного процесса основываются на когортах пациентов с циррозом печени, идиопатическим легочным фиброзом и фиброзом почек и лишь в меньшей мере – среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). А компоненты возможного воздействия сосредоточены преимущественно на воспалительном ответе и не включают других патогенетических основ фиброгенеза [López B., 2021; Giordano C., 2023]. Несмотря на это, выявление фиброза не является частью повседневной клинической практики. В первую очередь это связано с трудностями неинвазивной диагностики фиброза миокарда. В реалиях клинической практики ДД ЛЖ выявляется уже при достаточно выраженном фиброзе миокарда. В настоящее время идет поиск новых неинвазивных методов диагностики ДД ЛЖ на доклиническом этапе. Одним из таких методов является speckle-tracking-эхокардиография (ЭхоКГ), так как классическая двухмерная ЭхоКГ не дает информации о наличии или степени фиброза, а известные алгоритмы ультразвуковой диагностики ДД ЛЖ имеют слепые зоны, когда при комбинации ультразвуковых признаков ДД ЛЖ не может быть определена. Также стоит отметить, что, несмотря на использование в клинической практике молекулярно-генетических маркеров, лишь небольшое число из них используется для оценки процессов ремоделирования и для прогнозирования потенциальных осложнений, ассоциированных с СН. Кроме того, до сих пор не определена связь между многими биомаркерами с инструментальным и гистологическим подтверждением фиброза миокарда.

Таким образом, вопросы, касающиеся доклинической диагностики фиброза миокарда при ожирении, являющегося ключевым патофизиологическим процессом в развитии ДД ЛЖ, лежащей в основе СН с сохраненной фракцией выброса, остаются открытыми, что обуславливает актуальность настоящего исследования. Изучение патогенетических

механизмов, связывающих ожирение и сердечно-сосудистые риски, а также поиск и анализ факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ожирением, являются важной научной задачей. Кроме того, всестороннее изучение взаимосвязи эпикардального ожирения (ЭО) с метаболическими, нейрогуморальными нарушениями, уровнем профибротических факторов и параметрами ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с ожирением в российской популяции является актуальной научной и практической задачей. Данное исследование позволит расширить понимание механизмов, связывающих ожирение с развитием фиброза миокарда, для последующего создания методов воздействия на липотоксические эффекты эпикардальной жировой ткани и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

### **Степень разработанности темы исследования**

Данные об особенностях развития и прогрессирования ДД ЛЖ у больных с ожирением, имеющиеся в настоящее время, носят весьма противоречивый характер [Миклишанская С. В., 2020; Antonio-Villa N. E., 2023; Markley R., 2023], а аспекты доклинического выявления ДД ЛЖ у таких больных до сих пор изучены недостаточно. Сведений о закономерностях изменения уровней метаболических факторов риска, нейрогуморальных, провоспалительных и профибротических факторов и их взаимосвязи со степенью выраженности ЭО у пациентов с ожирением без выявленной ДД ЛЖ крайне мало, а опубликованные данные в большинстве случаев содержат информацию о пациентах с ожирением и уже выявленной ДД ЛЖ. Кроме того, отсутствуют сведения о пороговой величине толщины эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) для прогнозирования риска развития ДД ЛЖ при ожирении. Данные о возможности управления риском развития ДД ЛЖ при ожирении ограничены, проведение исследований в этом направлении позволило бы снизить риск липотоксического поражения миокарда и, как следствие, развития ДД ЛЖ. Недостаточно изученными остаются вопросы, касающиеся ранней эхокардиографической диагностики ДД ЛЖ при ожирении с использованием не только традиционных эхокардиографических показателей ДД ЛЖ, но и параметров механики ЛЖ. Мало данных о взаимосвязи уровней метаболических факторов риска,

нейрогуморальных, провоспалительных, профибротических факторов с эхокардиографическими параметрами ДД ЛЖ и параметрами механики ЛЖ. Несмотря на то, что важнейшей задачей первичной профилактики ССЗ является выявление бессимптомных лиц с высоким риском, нуждающихся в выборе терапевтической стратегии, данные о прогнозировании риска развития ДД ЛЖ у больных с ожирением отсутствуют. Следует также признать, что имеющиеся в настоящее время сведения по поводу лабораторного подтверждения наличия или отсутствия СН с сохраненной фракцией выброса с использованием биомаркеров СН (в первую очередь натрийуретических пептидов) достаточно противоречивы, особенно у больных с ожирением, крайне мало данных о других биомаркерах СН. В большинстве исследований, касающихся изучения такого биомаркера СН, как sST2, рассматривается его прогностическая роль неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденной СН, а также мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных СН. Однако роль данного сывороточного биомаркера в диагностике СН на доклиническом этапе малоизучена. В настоящий момент в современных руководствах по ведению пациентов с СН нет конкретных диагностических и терапевтических стратегий по ведению пациентов с фиброзом.

Кроме того, мало информации о генетических аспектах развития СН. Имеющиеся данные по изучению полиморфных вариантов касаются пациентов с СН при ишемической болезни сердца, а также их связи с риском развития рака [Li Y., 2019; Liu X., 2020]. Генетические маркеры представляют собой многообещающую платформу в отношении улучшения подходов к оценке риска развития ДД ЛЖ.

### **Цель исследования**

Разработать и обосновать стратегию и алгоритм ранней диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с общим ожирением и эпикардальным ожирением.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинический статус пациентов с ожирением, подвергшихся предварительному скринингу.

2. Изучить особенности изменения метаболического, провоспалительного, профибротического статусов у мужчин с эпикардиальным ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Определить паттерны ремоделирования миокарда и его функции в группе пациентов с эпикардиальным ожирением без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

4. Изучить значение биомаркеров сердечной недостаточности в диагностике доклинической стадии диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с эпикардиальным ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Изучить риск развития диастолической дисфункции левого желудочка при проспективном исследовании в течение 5 лет наблюдения у мужчин с ожирением.

6. Определить прогностическую ценность эпикардиального ожирения как независимого предиктора развития диастолической дисфункции левого желудочка у мужчин с ожирением без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний.

7. Разработать прогностические модели оценки риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у мужчин с ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний.

8. Изучить ассоциацию генетических маркеров фиброгенеза с риском развития диастолической дисфункции левого желудочка в группе пациентов с эпикардиальным ожирением.

9. Изучить возможности управления риском развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении.

### **Научная новизна**

Впервые при проведении когортного исследования выполнен сравнительный комплексный анализ молекулярно-генетических, инструментальных параметров для выявления возможных предикторов развития доклинической ДД ЛЖ вследствие липотоксического поражения миокарда у мужчин с ЭО без диагностированных ранее ССЗ.



Впервые изучено влияние эпикардиальной жировой ткани на метаболический и профибротический профили у пациентов с ЭО. ЭО ассоциируется с нарушениями метаболического профиля, характеризующимися более высокими значениями провоспалительных цитокинов [интерлейкина (ИЛ)-6, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )], развитием дислипидемии [повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)], формированием дисадипокинемии (снижение уровня адипонектина, повышение уровня лептина и снижение уровня растворимого рецептора к лептину с развитием лептинорезистентности) и повышением уровня профибротических факторов [трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), коллагена I и III типов, матричной металлопротеиназы (ММП) 3 типа, проколлагена I С-концевого пропептида (P1СР), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA)].

Впервые оценено влияние ЭО на механику ЛЖ. Показано, что повышение скорости раскручивания ЛЖ и увеличение времени до пика его раскручивания являются маркерами доклинической ДД ЛЖ у мужчин с ЭО без диагностированных ССЗ.

Впервые выявлен биохимический маркер sST2 для диагностики доклинической стадии ДД ЛЖ у мужчин с ЭО, показавший позитивную ассоциацию со скоростью раскручивания ЛЖ, характеризующую диастолическую функцию ЛЖ.

Впервые установлена взаимосвязь ЭО с риском развития ДД ЛЖ при показателе тЭЖТ  $\geq 9$  мм.

Впервые выделена совокупность предикторов, позволяющих спрогнозировать риск развития ДД ЛЖ у мужчин при ожирении без заболеваний сердечно-сосудистой системы, в которую наряду с тЭЖТ вошли лептин, глюкоза, рецептор к лептину, ММП 3 типа, ХС ЛПНП, ТГ, свободные жирные кислоты (СЖК), P1СР.

Впервые оценено влияние носительства аллеля Т по рецессивной модели наследования полиморфизма rs1800469 гена *TGFB1* на формирование фиброза миокарда и на риск развития ДД ЛЖ.

Впервые установлен набор факторов, управление которыми позволяет снизить риск липотоксического поражения миокарда и последующего развития

ДД при ЭО. К таковым относятся масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и тЭЖТ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Расширены научные положения об особенностях молекулярно-генетического профиля у пациентов с общим ожирением при разной степени ЭО, а также о методах доклинической диагностики ДД ЛЖ у таких пациентов с определением параметров механики ЛЖ с использованием speckle-tracking-ЭхоКГ. Изучение раскручивания ЛЖ позволит выявлять его ДД при ожирении на доклинической стадии, что даст возможность формировать терапевтическую стратегию по отношению к данным пациентам. Также получены новые знания о взаимосвязи ЭО с функциональными и структурно-геометрическими изменениями сердца у пациентов с общим ожирением при тЭЖТ ткани  $\geq 9$  мм; измерение данного показателя при проведении ЭхоКГ позволит формировать группы высокого риска развития ДД ЛЖ. Разработан и предложен к практическому применению способ оценки риска развития ДД ЛЖ у мужчин с ожирением без ССЗ, защищенный авторским свидетельством об изобретении (Патент РФ 2774023 от 01.09.2021). Выявлены различия во встречаемости носительства rs1800469 *TGFBI* и rs626750 *MMP3* у пациентов с ЭО, а также выявлено, что у пациентов с ЭО, у которых развилась ДД ЛЖ, чаще встречается носительство гена *TGFBI* rs1800469. Показано, что при снижении массы тела, уменьшении ИМТ, ОТ и тЭЖТ снижается риск развития ДД ЛЖ.

### **Методология и методы исследования**

В основе методологии исследования лежат труды отечественных и зарубежных авторов, изучающих процессы формирования липотоксического поражения миокарда у больных с ожирением, развития фиброза миокарда, СН с сохраненной фракцией выброса. Для решения поставленных задач были использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы, эхокардиографическое исследование (включая speckle-tracking-ЭхоКГ). Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

## Положения, выносимые на защиту

1. У мужчин с эпикардиальным ожирением без заболеваний сердечно-сосудистой системы под влиянием биологически активных веществ, продуцируемых висцеральной жировой тканью, развиваются нарушения метаболического и профибротического профилей.

2. У мужчин с эпикардиальным ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний и без признаков диастолической дисфункции левого желудочка по эхокардиографии формируются нарушения геометрии левого желудочка, которые характеризуются более высокими значениями показателей толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, относительной толщины левого желудочка и индекса массы левого желудочка. При этом по speckle-tracking-эхокардиографии наблюдается повышение скорости раскручивания левого желудочка и увеличение времени до пика раскручивания и профибротического профилей.

3. В качестве сывороточного биомаркера для диагностики доклинической стадии диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с эпикардиальным ожирением возможно использовать sST2, показавший положительную ассоциацию со скоростью раскручивания ЛЖ и временем до пика его раскручивания.

4. В течение пятилетнего наблюдения у 19,8 % пациентов с ожирением развивается диастолическая дисфункция левого желудочка. Эпикардиальное ожирение, оцененное посредством линейного измерения толщины эпикардиальной жировой ткани, является независимым предиктором развития диастолической дисфункции левого желудочка с оптимальным порогом отсечения  $\geq 9$  мм.

5. Использование разработанной прогностической модели, включающей лабораторные и инструментальные показатели (толщина эпикардиальной жировой ткани, лептин, глюкоза, рецептор к лептину, матриксная металлопротеиназа 3 типа, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, свободные жирные кислоты, проколлаген I C-концевого пропептида), позволяет стратифицировать пациентов с ожирением по риску развития диастолической дисфункции левого желудочка в течение пятилетнего наблюдения.

6. Существуют генетические корреляты риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у мужчин с эпикардиальным ожирением. С риском развития диастолической дисфункции ассоциируется носительство аллеля Т (рецессивная модель наследования) полиморфизма rs1800469 гена *TGFBI*.

7. Управление риском развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении возможно за счет уменьшения массы тела, индекса массы тела, окружности талии и толщины эпикардиальной жировой ткани.

### **Степень достоверности результатов**

Данное диссертационное исследование проведено в соответствии с правилами и принципами надлежащей клинической практики. Для решения поставленных задач была сформирована база, содержащая клинический материал, необходимой мощности и с необходимым количеством наблюдений (566 пациентов). При проведении данного диссертационного исследования использовались современные методы лабораторной, инструментальной диагностики, был разработан доказательный дизайн исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подборка релевантных методов статистической обработки материала проводилась в соответствии с целями и задачами исследования.

### **Внедрение в практику**

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2» (г. Барнаул), Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (г. Барнаул), Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Кемерово).

## **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены и обсуждались: Российском национальном конгрессе кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России» (Москва, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии», Форуме молодых кардиологов (Красноярск, 2017); Научно-практической конференции молодых ученых, инноваторов и студентов «Молодежная медицинская наука XXI века» (Барнаул, 2019); Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 2019); VIII съезде кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям» (Екатеринбург, 2019); Конгрессе Европейского общества кардиологов The Digital Experience (онлайн-конгресс, 2021); Конгрессе Европейского общества кардиологов по профилактике (онлайн-конгресс, 2021); Конгрессе Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (онлайн-конгресс, 2021); IX съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (Новосибирск, 2021); Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (Москва, 2022).

## **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 32 печатных работы, включая 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени; 1 статья в иностранном журнале Q1; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 1 патент; 1 методические рекомендации для врачей; 11 работ являются материалами конференций, конгрессов.

## **Структура диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 313 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, и 4 глав описания результатов собственного исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 421 источник, из них 99 работ отечественных и 322 иностранных авторов. Работа проиллюстрирована 45 рисунками, содержит 66 таблиц.

## **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключался в планировании исследования, разработке дизайна, отборе больных с ожирением для включения в исследование, их клинической курации или консультировании с последующим формированием информационных баз данных. Автором проводилось изучение и анализ литературы по теме диссертации, статистическая обработка материалов и анализ полученных результатов. Написание научных статей, оформление патента Российской Федерации и новых медицинских технологий, внедрение в практику результатов исследований по теме диссертационной работы проводились лично автором. Написание всех глав диссертации выполнено лично автором.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Материал собран на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер». В период с 2016 по 2017 годы последовательному предварительному скринингу подверглись 566 пациентов с ожирением I–III степени. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов, подвергшихся предварительному скринингу.

**Критерии включения пациентов в исследование:** возраст от 18 лет и старше; наличие общего ожирения, оцененного по ИМТ (более 30 кг/м<sup>2</sup>)

согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения от 1997 г.; подписанное информированное согласие, форма которого одобрена Локальным этическим комитетом (Локальный этический комитет при КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Локальный этический комитет при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»).

**Критерии невключения пациентов в исследование:** наличие артериальной гипертензии (АГ) (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии от 2013 г.); наличие ишемической болезни сердца; наличие ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016 г., Российского кардиологического общества 2016 г.; наличие сахарного диабета 2-го и 1-го типов; наличие хронических заболеваний с функциональной недостаточностью органов и систем; симптоматическая АГ; системные заболевания; миокардит, кардиомиопатии; злокачественные образования миокарда (первичные, вторичные); саркоидоз, амилоидоз; патология щитовидной железы; острые заболевания; беременность; любые другие клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании (по оценке исследователя); отказ от участия в исследовании.

Исследование проходило в три этапа (рисунок 1, 2, 3).

**Первый этап** – предварительный скрининг. Последовательному предварительному скринингу подверглись 566 пациентов с ожирением I-III степени, обратившихся в Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер» с жалобами на неспецифические боли в грудной клетке. Данное обращение пациентов в клинику было впервые, ранее у кардиолога пациенты не наблюдались, установленного диагноза ССЗ ранее не было.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

### I ЭТАП

#### Отбор больных в исследование с формированием групп

Последовательный предварительный скрининг пациентов с ожирением (ИМТ 30 и более кг/м<sup>2</sup>) из числа обратившихся в КГБУЗ АККД с неясным болевым синдромом, n = 566

1. Оценка клинических и параклинических данных  
2. Оценка лабораторных показателей крови (липидограмма, глюкоза крови)  
3. Проведение инструментальных методов исследования (офисное АД, МСКГ или КАГ, ХМЭКГ, СМАД, ЭХОКГ с определением ДД ЛЖ и гЭЖТ)

Исключение пациентов, имеющих критерии невключения

Группа из 101 пациента

#### Критерии включения

1. Подписанное информированное согласие

Исключение женщин без ДД ЛЖ и ССЗ, n = 28

Исключение пациентов с АГ, n = 187

Исключение пациентов с ИБС, n = 57

Исключение пациентов с СД, n = 58

Исключение пациентов с ДД ЛЖ, n = 121

Исключение пациентов с другими критериями невключения, n = 14

Рисунок 1 – Дизайн первого этапа исследования



## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

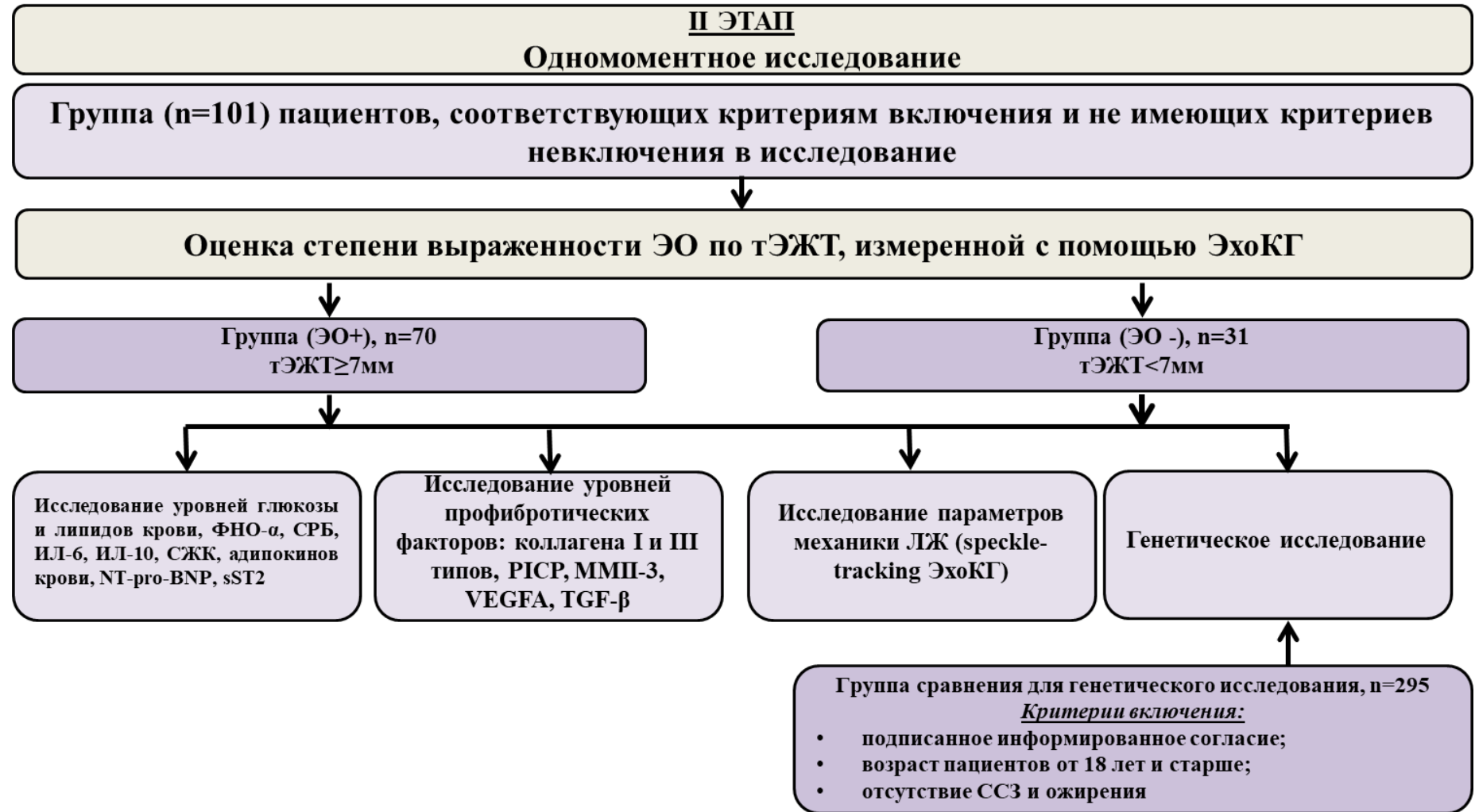


Рисунок 2 – Дизайн второго этапа исследования

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

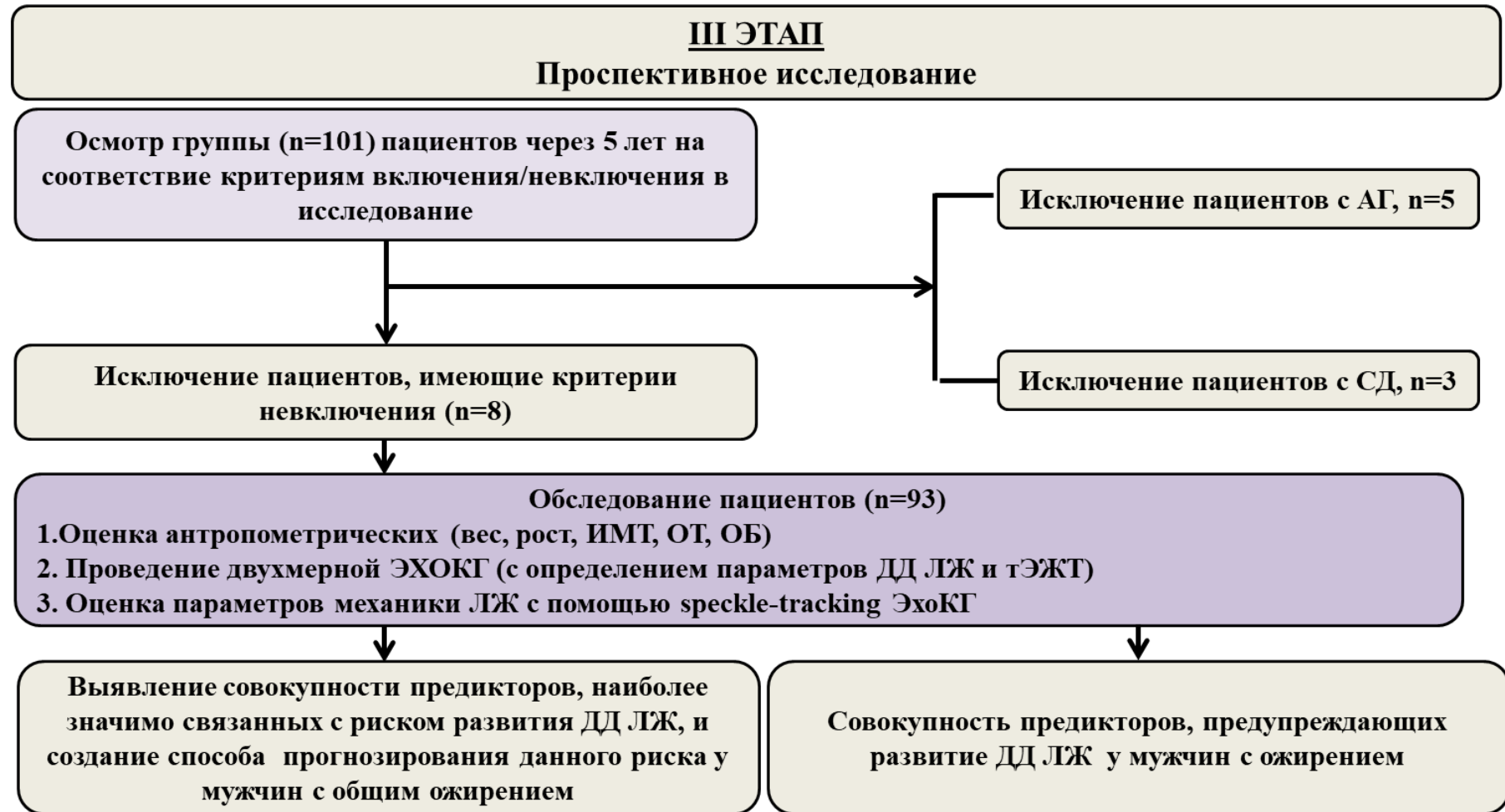


Рисунок 3 – Дизайн третьего этапа исследования

**Второй этап** – одномоментное сравнительное исследование. Из пациентов (n=101), соответствующих критериям включения, было сформировано две группы исследования в зависимости от степени ЭО, измеренного по тЭЖТ: группа ЭО (+) – пациенты с ЭО, и группа ЭО (–) – без ЭО. ЭО с пороговым значением тЭЖТ 7 мм было принято, так как ранее в ряде исследований показано, что увеличение тЭЖТ  $\geq 7$  мм имело взаимосвязь с риском развития ИР, дислипидемии и других метаболических нарушений. В данных группах проводилась лабораторная оценка уровня метаболических факторов риска, показателей нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани, профибротических факторов, биомаркеров СН, а также генотипирование по семи полиморфным сайтам.

**Третий этап** – проспективное исследование. В 2021 году проведен повторный осмотр пациентов с целью выявления ассоциированных с ожирением заболеваний (такие пациенты в последующем были исключены из анализа). Повторно оценивались антропометрические показатели, проведена ЭхоКГ с целью оценки параметров диастолической функции и механики ЛЖ с помощью speckle-tracking ЭхоКГ.

Всем пациентам выполнялись антропометрические (ИМТ, окружность бедер (ОБ), ОТ) методы оценки ожирения, проводилась ЭхоКГ с измерением фракции выброса (по Симпсону) и размеров полостей сердца, оценкой диастолической функции ЛЖ, определением параметров механики ЛЖ с помощью методики speckle-tracking-ЭхоКГ и определением линейной тЭЖТ. Проводился забор венозной крови для оценки лабораторных показателей липидного и углеводного обменов (глюкоза, инсулин, общего холестерина, ХС ЛПНП, холестерин высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ), цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, СРБ), адипокинов (адипонектин, лептин, растворимый рецептор лептина), профибротического статуса (коллаген I и III типов, ТФР- $\beta$ , VEGF-A, PCIP, MMP-3), определением уровня СЖК, сывороточных биомаркеров СН (sST2 и NT-pro-BNP). Проводилось суточное мониторирование артериального давления для исключения АГ, с целью исключения коронарной болезни сердца выполнялась мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий или коронароангиография. С целью регистрации нарушений ритма сердца проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы.

Статистический анализ данных был выполнен в НЦ БИОСТАТИСТИКА (E-mail: leo.biostat@gmail.com) под руководством доцента, к.т.н., Леонова В.П. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA версии 13 (США), MedCalc Statistical Software версии 9.3.0.0 (Бельгия). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым, т.е. Непрерывные переменные были представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), если распределение было нормальным, в противном случае – как медиана и межквартильный размах  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Для оценки корреляционных парных связей между количественными показателями использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Для выявления взаимосвязей между линейными комбинациями двух множеств признаков проводилась каноническая корреляция. Для анализа взаимосвязи между одним группирующим признаком и подмножеством количественных признаков, использовался метод дискриминантного анализа. А для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, группирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии. С целью подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах проверяли их соответствие закону Харди-Вайнберга. Проводилось сравнение изучаемых групп по пяти возможным моделям наследования, отражающие различные варианты сравнения генотипов.

### **Анализ группы предварительного скрининга**

С целью отбора пациентов, соответствующих критериям включения, осмотрено 566 пациентов с ожирением I–III степени, диагностированным по ИМТ. В итоге в группу исследования вошел лишь 101 пациент, поскольку у 465 (82,2 %) человек при проведении дополнительных лабораторных и инструментальных исследований были выявлены ассоциированные с ожирением заболевания (АГ, нарушение углеводного обмена, атеросклеротическое поражение коронарных артерий и др.), что не позволило включить пациентов в

данное исследование, так как названные состояния могут рассматриваться как самостоятельная причина развития ДД ЛЖ и СН. Так, было выявлено, что у 187 человек имеется АГ, в том числе маскированные формы, что соответствует 40,2 % от числа не включенных в исследование пациентов. Нарушение углеводного обмена (сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе) было выявлено у 57 пациентов (12,3 %). Поражение коронарных артерий при проведении коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии было выявлено у 58 пациентов (12,5 %). ДД ЛЖ имел 121 пациент, что соответствует 26 % от числа исключенных из исследования. Были исключены пациенты с заболеваниями, приводящими к развитию ДД ЛЖ (n = 14; 3 % от числа исключенных пациентов).

### **Сравнительный анализ уровней метаболических, нейрогуморальных и профибротических факторов у пациентов с разной степенью выраженности эпикардального ожирения**

При проведении оценки антропометрических параметров, показателей гемодинамики выявлено, что группа ЭО (+) и группа ЭО (-) были сопоставимы по таким показателям, как вес ( $p = 0,86$ ), рост ( $p = 0,45$ ), ОТ ( $p = 0,26$ ), ОБ ( $p = 0,49$ ), ОТ/ОБ ( $p = 0,26$ ), ИМТ ( $p = 0,55$ ), и уровням систолического ( $p = 0,64$ ) и диастолического ( $p = 0,20$ ) артериального давления (таблица 1).

У пациентов, включенных в группу ЭО (+) среднее значение тЭЖТ было в 1,8 раза больше, чем в группе ЭО (-) (8,68 (7,0; 11,0) мм и 4,77 (3,0; 6,0) мм соответственно,  $p < 0,0001$ ).

При оценке метаболических факторов риска в выделенных группах выявлено, что в группе ЭО (+) уровни общего холестерина (группа ЭО (+) 5,24 (3,20; 5,56) ммоль/л, группа ЭО (-) 4,61 (3,50; 5,0) ммоль/л,  $p = 0,001$ ), ХС ЛПНП (группа ЭО (+) 2,17 (1,66; 3,71) ммоль/л, группа ЭО (-) 2,26 (2,85; 3,13) ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ТГ (группа ЭО (+) 1,9 (1,74; 2,60), группа ЭО (-) 1,28 (0,7; 1,8) ммоль/л,  $p < 0,0001$ ) были статистически значимо выше, чем в группе ЭО (-). Уровни ХС ЛПВП (группа ЭО (+) 1,05 (0,78; 1,68) ммоль/л, группа ЭО (-) 1,15 (0,78; 1,98) ммоль/л,  $p = 0,09$ ) и глюкозы крови (группа ЭО (+)  $5,25 \pm 0,52$  ммоль/л, группа ЭО (-)  $5,08 \pm 0,43$ ,  $p = 0,12$ ) в изучаемых группах были сопоставимы.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	группа ЭО (+), n = 70	группа ЭО (-), n = 31	p
Возраст, лет, M ± SD	52,4 ± 8,2	54,7 ± 6,9	0,18
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	33,91 (30,06; 43,66)	33,52 (30,04; 41,18)	0,55
ОТ, см, Me (Q25; Q75)	106,1 (99, 112)	104,3 ± 9,2	0,26
ОБ, см, Me (Q25; Q75)	111,4 (107, 115)	110 ± 8,3	0,49
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me (Q25; Q75)	125,0 (120, 130)	124 (110; 138)	0,64
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me (Q25; Q75)	82,3 (79, 88)	80,7 (73; 89)	0,20
Частота сердечных сокращений, уд/мин, M ± SD	71,2 ± 2,7	70,6 ± 3,1	0,65
Нарушения ритма сердца, всего, n (%)	27 (38,6)	10 (32,3)	0,38
желудочковая экстрасистолия, n (%)	10 (14,3)	4 (12,9)	
наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	17 (24,3)	6 (19,4)	
Наследственность, n (%)	15 (21,4)	12 (38,7)	0,14
Табакокурение, n (%)	38 (54,3)	18 (58,1)	0,25

При изучении особенностей изменения уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с ЭО и без него было выявлено, что уровни ИЛ-6 ( $p < 0,0001$ ), СРБ ( $p < 0,0001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,0001$ ) были выше в группе ЭО (+), чем в группе ЭО (-), уровень ИЛ-10 ( $p = 0,34$ ) был одинаков в обеих группах. В группе ЭО (+) наблюдалось повышение уровня лептина ( $p < 0,0001$ ), снижение уровня растворимого рецептора к лептину ( $p = 0,001$ ) и уровня адипонектина ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с группой ЭО (-) (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика параметров нейрогуморальной активности эпикардального жира в сравниваемых группах

Показатель	Группа		p
	ЭО (+) n = 70	ЭО (-) n = 31	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Me (Q25; Q75)	2,34 (0,89; 4,98)	1,22 (0,98; 1,47)	< 0,0001
ИЛ-6, пг/мл, Me (Q25; Q75)	2,81 (1,25; 5,75)	1,69 (1,10; 2,90)	< 0,0001
СРБ, г/мл, M $\pm$ SD	7,93 $\pm$ 3,27	4,12 $\pm$ 1,98	< 0,0001
ИЛ-10, пг/мл, M $\pm$ SD	8,74 $\pm$ 0,53	7,94 $\pm$ 0,42	0,34
Адипонектин, мг/мл, M $\pm$ SD	6,13 $\pm$ 0,26	11,56 $\pm$ 0,43	< 0,0001
Растворимый рецептор к лептину, нг/мл, Me (Q25; Q75)	14,26 (8,74; 30,0)	20,58 (8,33; 45,72)	0,001
Лептин, нг/мл, Me (Q25; Q75)	52,09 (19,84; 99,36)	25,03 (9,89; 51,28)	<0,0001

В группе ЭО (+) была зарегистрирована положительная корреляционная связь между тЭЖТ и ТГ ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,001$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,03$ ), а также с лептином ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ).

При изучении особенностей профибротического профиля выявлено, что уровень всех маркеров фиброза был статистически значимо выше в группе ЭО (+), чем в группе ЭО (-): ММП-3 ( $p < 0,0001$ ), ТФР- $\beta$  ( $p < 0,0001$ ), VEGFA ( $p < 0,0001$ ), P1CP ( $p < 0,0001$ ), коллаген I и III типов ( $p < 0,0001$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Данные сравнительного анализа уровня маркеров фиброза в изучаемых группах

Показатель	Группа		p
	ЭО (+), n = 70	ЭО (-), n = 31	
ММП-3, нг/мл, Me (Q25; Q75)	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
ТФР-β, нг/мл, M ± SD	47,33 ± 1,32	34,86 ± 1,69	< 0,0001
VEGFA, пг/мл, Me (Q25; Q75)	77,01 (31,38; 114,54)	61,92 (45,69; 88,78)	< 0,0001
PCIP, пг/мл, M ± SD	778,57 ± 16,54	629,01 ± 17,89	< 0,0001
Коллаген III, пг/мл, Me (Q25; Q75)	40392,82 (22548,30; 55874,10)	28772,25 (19366,40; 40061,20)	< 0,0001

Выявлено, что тЭЖТ в группе ЭО (+) имеет взаимосвязь практически со всеми изучаемыми профибротическими факторами [ММП-3 ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), коллаген I типа ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,002$ ), коллаген III типа ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), ТФР-β ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ) и PCIP ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,001$ )], за исключением VEGF-A ( $r = 0,02$ ,  $p = 0,87$ ). У пациентов в группе ЭО (+) также выявлена взаимосвязь между показателями нейрогуморальной активности эпикардальной жировой ткани и сывороточными профибротическими маркерами коэффициент канонической корреляции равен 0,675, скорректированный коэффициент канонической корреляции – 0,595, коэффициент канонической корреляции в квадрате – 0,455,  $p = 0,001$ . Максимальный вклад в формирование взаимосвязи между изучаемыми параметрами из нейрогуморальных факторов внесли ИЛ-6 и лептин, модуль стандартизованного коэффициента корреляции составил 0,735 и 0,460 соответственно, а наименьший вклад – адипонектин и ФНО-α, модуль стандартизованного коэффициента корреляции равен 0,105 и 0,105 соответственно.



## **Изучение особенностей изменения уровней сывороточных биомаркеров сердечной недостаточности**

При сравнении средних показателей уровней sST2 и NT-pro-BNP было выявлено статистически значимое повышение уровня sST2 в группе ЭО (+), которое составило  $22,11 \pm 7,36$  нг/мл, тогда как в группе ЭО (-) среднее значение данного показателя составило  $9,79 \pm 3,14$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ). При этом показатели NT-pro-BNP не имели статистически значимых различий в данных группах (в группе ЭО (+) -208,01 (116,0; 387,0) пг/мл, в группе ЭО (-) -201,58 (125,0; 368,0),  $p = 0,65$ ). Показано, что в группе ЭО (+) тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ( $F = 68,57$ ;  $p = 0,005$ ) на уровень sST2. В группе ЭО (+) выявлена статистически значимая взаимосвязь между sST2 с коллагеном III типа ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,02$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), а также между NT-pro-BNP и ТГ ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,05$ ), тогда как в группе ЭО (-) значимых взаимосвязей между изучаемыми параметрами ни sST2, ни с NT-pro-BNP не выявлено.

## **Характеристика эхокардиографических параметров геометрии сердца и диастолической функции левого желудочка у пациентов с эпикардальным ожирением**

Был проведен сравнительный анализ ЭхоКГ параметров в группах ЭО (+) и ЭО (-). Выявлено, что данные группы были сопоставимы по таким показателям, как конечно-диастолический объем (группа ЭО (+) 88,04 (42,0; 165,0) мл, группа ЭО (-) 81,55 (51,0; 99,0) мл,  $p = 0,14$ ), конечно-систолический объем (группа ЭО (+) 59,73 (43,0; 90,0) мл, группа ЭО (-) 59,90 (42,0; 74,0) мл,  $p = 0,94$ ), конечно-диастолический размер (группа ЭО (+) 48,11 (40,0; 56,0) мм, группа ЭО (-) 46,68 (40,0; 51,0) мм,  $p = 0,07$ ), конечно-систолический размер (группа ЭО (+) 48,11 (40,0; 56,0) мм, группа ЭО (-) 46,68 (40,0; 51,0) мм,  $p = 0,74$ ), фракция выброса ЛЖ (группа ЭО (+) 66,31 (60,0; 76,0) %, группа ЭО (-) 67,54 (61,0; 74,39) %,  $p = 0,09$ ) и объем левого предсердия (группа ЭО (+) 39,73 (30,0; 49,0) мл, группа ЭО (-) 39,13 (36; 42) мл,  $p = 0,57$ ). В то время как по таким показателям, как толщина задней стенки ЛЖ (группа ЭО (+) 10,4 (9,0; 12,0) мм, группа ЭО (-) 7,58 (6,0; 8,0) мм,  $p < 0,0001$ ), межжелудочковой перегородки (группа ЭО (+) 10,4 (8,0; 12,0) мм, группа ЭО (-) 7,71 (6,0; 9,0) мм,  $p < 0,0001$ ), индекс массы миокарда ЛЖ (группа ЭО (+) 103,67 (94,78; 115,87) гр/м<sup>2</sup>, группа ЭО (-) 86,21 (75,60; 105,20) гр/м<sup>2</sup>,  $p <$

0,0001) и относительная толщина ЛЖ (группа ЭО (+) 0,44 (0,34; 0,56) усл.ед, группа ЭО (-) 2,06 (1,58; 2,65) усл. ед.,  $p < 0,0001$ ), имели статистические различия, то есть наблюдалось нарушение геометрии ЛЖ, главным образом по типу концентрической гипертрофии ЛЖ. При этом связей между ЭхоКГ параметрами ДД ЛЖ с метаболическими, профибротическими и нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани выявлено не было.

### **Сравнительный анализ параметров механики левого желудочка у пациентов с эпикардальным ожирением**

При изучении особенностей изменения параметров механики ЛЖ в группе ЭО (+) выявлено повышение скорости раскручивания ЛЖ до  $-124,11 \pm 24,64$  град/сек<sup>-1</sup> ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с группой ЭО (-), где данный показатель составил  $-87,22 \pm 18,08$  град/сек<sup>-1</sup>. Также выявлено увеличение времени до пика раскручивания в группе ЭО (+), до  $475,57 \pm 36,88$  мсек ( $p < 0,0001$ ), тогда как в группе ЭО (-) данный показатель составил  $420,29 \pm 30,65$  мсек. Такие показатели, как скручивание ЛЖ ( $p = 0,10$ ), скорость скручивания ЛЖ ( $p = 0,17$ ) и время до пика скручивания ЛЖ ( $p = 0,89$ ), были сопоставимы в обеих группах.

В группе ЭО (+) выявлена положительная связь между скоростью раскручивания ЛЖ с ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,03$ ) и с лептином ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), в группе ЭО (-) связей между изучаемыми параметрами выявлено не было.

При изучении особенностей взаимосвязи параметров механики ЛЖ и маркеров фиброза в группе ЭО (+) выявлена положительная статистически значимая связь между скоростью раскручивания ЛЖ и ММП-3 ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,001$ ) и коллагеном III типа ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлена положительная связь со скоростью раскручивания ЛЖ ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ) и уровнем СЖК.

Также показано, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ( $F = 76,23$ ,  $p < 0,001$ ) на показатель скорости раскручивания ЛЖ и статистически значимое влияние ( $F = 2,86$ ,  $p = 0,006$ ) на величину время до пика раскручивания ЛЖ.

Для оценки связи параметров механики ЛЖ и биомаркеров СН проведен корреляционный анализ. В группе ЭО (+) выявлена значимая связь скорости раскручивания ЛЖ с уровнем sST2 ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ).

## **Анализ частоты развития диастолической дисфункции в исследуемых группах по результатам проспективного исследования**

Согласно дизайну исследования, пациентам в динамике была проведена ЭхоКГ с целью оценки диастолической функции ЛЖ в соответствии с рекомендациями EACVI 2016 г. (исходно ДД ЛЖ была одним из критериев исключения из данного исследования). Время наблюдения в среднем составило  $4,7 \pm 0,3$  года. ЭхоКГ повторно была проведена 93 пациентам, 8 пациентам повторно ЭхоКГ не проводилась в связи с появлением критериев исключения из исследования (развитие АГ, сахарного диабета), данные пациенты были исключены из анализа. В динамике наблюдалось статистически достоверное увеличение показателя индекса объема левого предсердия до  $35,04$  мл/м<sup>2</sup> (исходно данный показатель был  $28,39$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,0003$ ) в группе ЭО (+).

В ходе анализа 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) входили в группу ЭО (+) и 2 пациента (10 % от числа выявленных пациентов с ДД) – в группу ЭО (-).

При анализе параметров механики ЛЖ выявлено уменьшение скорости раскручивания ЛЖ до  $-83,88 \pm 21,49$  град/сек<sup>-1</sup> в сравнении с исходным  $-124,11 \pm 24,64$  ( $p = 0,00001$ ), уменьшение скорости скручивания ЛЖ до  $92,85$  ( $66,70; 102,80$ ) град/сек<sup>-1</sup> (исходно  $116,39$  ( $80,0; 201,0$ ) град/сек<sup>-1</sup>,  $p = 0,01$ ) и увеличение времени до пика скручивания ЛЖ до  $223,0$  ( $165,0; 269,0$ ) мсек (исходно  $170,63$  ( $85,0; 312,0$ ) мсек,  $p = 0,01$ ), а также наблюдалась тенденция к увеличению времени до пика раскручивания ЛЖ до  $499,0 \pm 46,0$  мсек (исходно  $475,57 \pm 36,88$  мсек, при  $p = 0,06$ , близком к статистической значимости).

## **Оценка риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении**

С целью изучения прогностического влияния тЭЖТ на риск возникновения ДД ЛЖ был проведен логистический регрессионный анализ. Уравнение (1), отражающее зависимость вероятности развития ДД от значения тЭЖТ, имело следующий вид:

$$p = \frac{\exp(-10,3692 + 0,9805 \times X)}{1 + \exp(-10,3692 + 0,9805 \times X)} \quad (1)$$

где  $p$  – теоретическая вероятность развития ДД;

$X$  – значение тЭЖТ;

-10,3692 – свободный член уравнения.

После подсчета вероятности развития ДД по указанному уравнению при значении  $p \geq 0,5$  констатировали наличие риска развития ДД, при значении  $p < 0,5$  – отсутствие риска. Показатель конкордации (процент верного предсказания, Percent Concordant), полученный при проведении анализа, равен 70,4 %. Это говорит о том, что уравнение хорошо описывает частотные распределения пациентов по группам в зависимости от комбинации значений признака, вошедшего в уравнение. То есть в 70,4 % случаев данное уравнение логит-регрессии верно предсказывало наличие ДД. Кроме того, в ходе данного анализа был определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) для тЭЖТ как предиктора развития ДД  $\geq 9$  мм (рисунок 4).

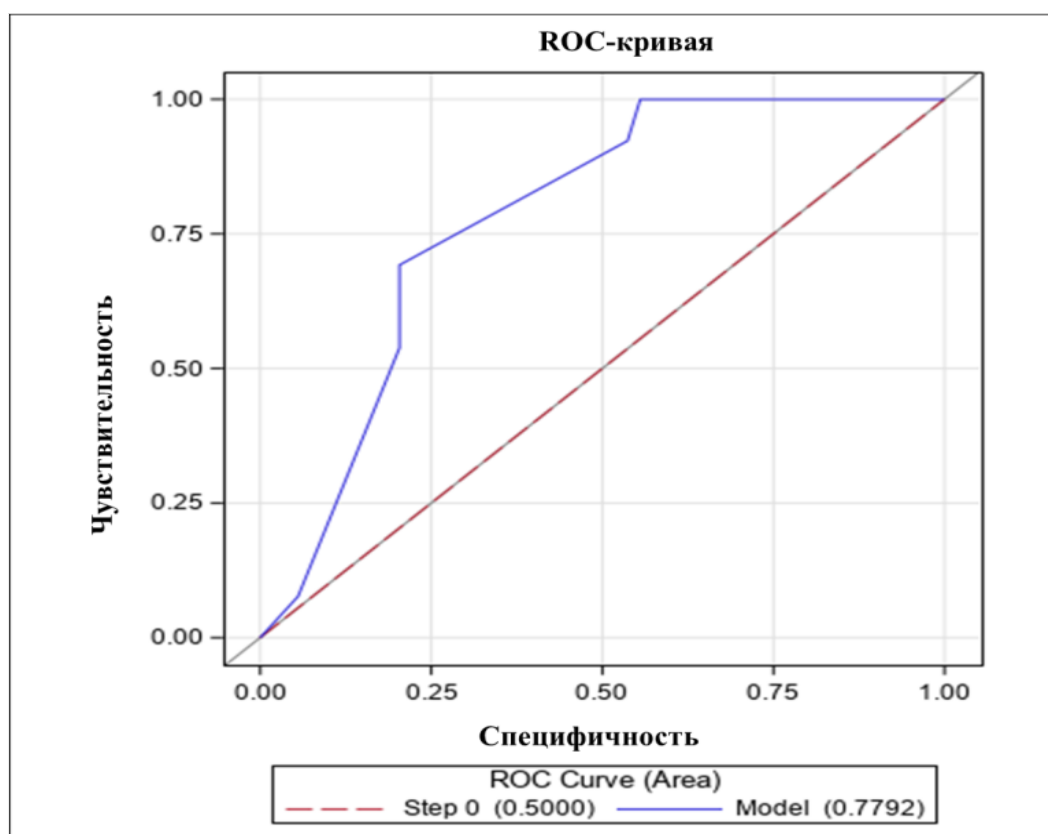


Рисунок 4 – ROC-кривая для модели прогнозирования диастолической дисфункции на основе толщины эпикардиальной жировой ткани

### **Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции при ожирении по результатам проспективного исследования**

Была выявлена совокупность предикторов развития ДД ЛЖ у мужчин с

ожирением без ССЗ. Максимальный модуль стандартизованного коэффициента был получен для тЭЖТ (8,5386), также высокий стандартизованный коэффициент был у лептина (7,9238), далее примерно одинаковый вклад в развитие ДД внесли ММР-3 (5,3081), P1СР (5,7677) и ТГ (5,1840), на шестом месте рецептор к лептину (3,2144), далее примерно одинаковый вклад в развитие ДД внесли СЖК (2,8390) и ХС ЛПНП (2,6873), глюкоза внесла самый минимальный вклад (2,5818). При включении всех предикторов в уравнение логит-регрессии уровень конкордации для всего уравнения составил 95,3 %.

Уравнение (2), полученное в ходе анализа, имело следующий вид:

$$p = \frac{\exp(\text{beta})}{1 + \exp(\text{beta})}, \quad (2)$$

где  $p$  – вероятность развития ДД;

$\text{beta}$  – результат вычисления для конкретного пациента по уравнению (3) логит-регрессии:

$$\begin{aligned} \text{beta} = & -28,6834 - 2,5896 \cdot X1 + 1,5669 \cdot X2 + 4,8677 \cdot X3 + 0,1719 \cdot X4 - \\ & - 0,1633 \cdot X5 - 0,3022 \cdot X6 + 7,5879 \cdot X7 - 0,0148 \cdot X8 + 4,1753 \cdot X9 \end{aligned} \quad (3)$$

где  $X1$  – глюкоза, ммоль/л;

$X2$  – ХС ЛПНП, ммоль/л;

$X3$  – ТГ, ммоль/л;

$X4$  – рецептор к лептину, нг/мл;

$X5$  – лептин, нг/мл;

$X6$  – ММР-3, нг/мл;

$X7$  – СЖК, ммоль/л;

$X8$  – P1СР пг/мл;

$X9$  – тЭЖТ, мм.

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений, использовалось построение ROC-кривой. Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,9530 (рисунок 5). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования ДД.

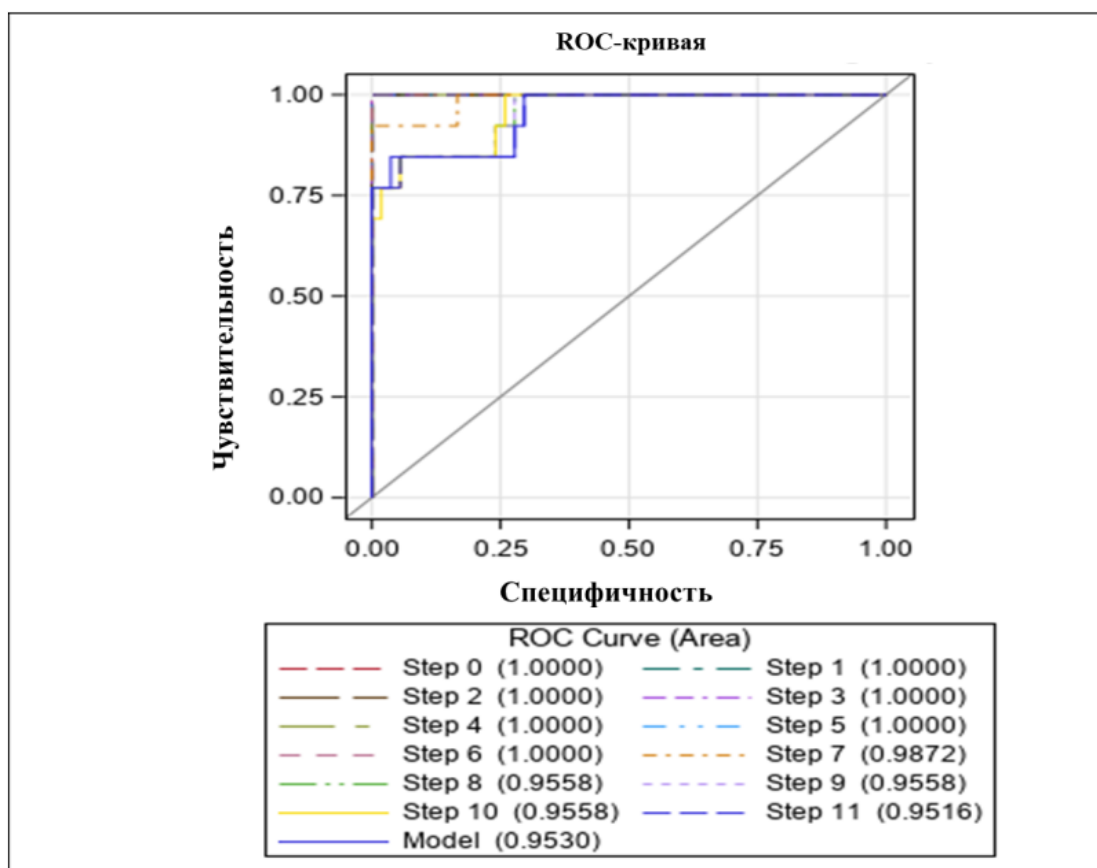


Рисунок 5 – ROC-кривая для прогнозирования развития диастолической дисфункции

### **Возможности управления риском развития диастолической дисфункции у больных с ожирением**

При сравнительном анализе антропометрических показателей на момент включения в исследование и в динамике через  $4,7 \pm 0,3$  года выявлено, что исходно средний вес пациентов составил 95,68 (88,0; 101,0) кг, а в динамике – 92,07 (86,0; 99,0) кг ( $p = 0,02$ ). Также статистически значимо отличался ИМТ на момент включения и через  $4,7 \pm 0,3$  года: 33,7 (31,23; 35,26) кг/м<sup>2</sup> и 32,59 (30,79; 34,26) кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,004$ ). Через  $4,7 \pm 0,3$  года снижение веса было выявлено у 27 пациентов, что соответствует 26,7 % от общего числа включенных в исследование. По таким показателям, как ОТ, ОБ и рост, статистически значимых отличий не выявлено.

При сравнительном анализе антропометрических показателей, а также показателя ЭО (тЭЖТ) исходно и в динамике через  $4,7 \pm 0,3$  года в группах пациентов, у которых развилась ДД ЛЖ (ДД+) и у которых ДД ЛЖ не развилась (ДД-), выявлено статистически значимое уменьшение веса (на момент

включения 95,67 (88,00; 102,0) кг, через  $4,7 \pm 0,3$  года 92,16 (87,00; 9,00) кг,  $p = 0,03$ ), ИМТ (на момент включения 33,81 (30,81; 35,99) кг/м<sup>2</sup>, через  $4,7 \pm 0,3$  года 32,60 (30,44; 4,21) кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ), ОТ (на момент включения 106,29 (99,0; 113,0) см, через  $4,7 \pm 0,3$  года 104,43 (99,0; 110,0) см,  $p = 0,04$ ) и тЭЖТ (на момент включения 7,29 (6,0; 9,0) мм, через  $4,7 \pm 0,3$  года 6,18 (4,0; 8,0) мм,  $p = 0,002$ ) в группе ДД-, тогда как в группе ДД+ статистически значимых различий между изучаемыми параметрами выявлено не было.

В группах пациентов ДД+ и ДД- проведена оценка нейрогуморальной активности на момент включения пациентов в исследование. С этой целью выполнен сравнительный анализ уровней нейрогуморальных и профибротических факторов. В группе пациентов ДД+ уровень ФНО- $\alpha$  (группа ДД+ 2,30 (1,70; 3,11) пг/мл, группа ДД- 1,83 (1,19; 2,21) пг/мл,  $p = 0,02$ ), ИЛ-6 (группа ДД+ 3,05 (2,61; 3,62) пг/мл, группа ДД- 2,41 (1,59; 2,89) пг/мл,  $p = 0,01$ ), СЖК (группа ДД+ 0,83 (0,61; 1,0) ммоль/л, группа ДД- 0,61 (0,39; 0,89) ммоль/л,  $p = 0,001$ ), коллагена I (группа ДД+ 43 327,93 (37 123,86; 47 225,32) пг/мл, группа ДД- 34 062,82 (22 478,32; 42 361,01) пг/мл,  $p = 0,001$ ), коллагена III типа (группа ДД+ 41 220,34 (39 265,47; 46 488,96) пг/мл, группа ДД- 35 516,81 (26 389,25; 41 368,95) пг/мл,  $p = 0,02$ ) был выше, а уровень адипонектина (группа ДД+ 5,06 (2,80; 6,99) мг/мл, группа ДД- 8,23 (5,24; 10,79) мг/мл,  $p = 0,001$ ) ниже, чем в группе ДД-.

### **Изучение особенностей распространенности генотипов и моделей наследования при эпикардиальном ожирении**

Генотипирование проводили из материала всех включенных в исследование лиц по семи полиморфным (SNV) сайтам (*MMP9* rs17576, *TGFBI* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698). Данные SNV, локализованные в генах *MMP9*, *TGFBI*, *MMP3*, *MMP1*, *LOC101927143*, *TIMP2*, выбраны в связи с тем, что ранее было показано изменение их экспрессии при заболеваниях, связанных с фиброзом различных органов и тканей, в том числе миокарда. Контрольная группа была сформирована лицами соответствующего пола (все мужчины) и возраста (средний возраст –  $52,9 \pm 7,5$  года) без ССЗ в анамнезе и без ожирения ( $n = 295$ ). Пациенты с общим ожирением — население Алтайского края,

контрольная группа – население Кемеровской области. Все участники из контрольной и опытной групп относились к славянскому населению.

Выявлено, что в группе ЭО (+) в 1,5 раза чаще в сравнении с контрольной группой встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования, ОШ 1,45 (0,19–0,98),  $p = 0,026$ ) в позиции rs1800469 *TGFBI*. Также выявлено, что в 2 раза чаще встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования, ОШ 1,90 (1,09–3,29),  $p = 0,002$ ) в позиции rs626750 *MMP3* в группе с ЭО.

Также выявлено, что в группе с ЭО в 1,5 раза чаще в сравнении с контрольной группой встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования) в позиции rs1800469 *TGFBI* и в 2 раза чаще встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования) в позиции rs626750 *MMP3* в группе с ЭО.

### **Определение ассоциаций переменных сайтов генов фиброгенеза с риском развития диастолической дисфункции у пациентов с эпикардальным ожирением**

При проведении анализа моделей наследования и сравнении генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ ( $n = 18$ ) и без ДД ЛЖ ( $n = 52$ ) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, ОШ 3,38 (1,16–9,82),  $p = 0,02$ ) rs1800469 *TGFBI*.

Таким образом, при ЭО ввиду липотоксического поражения миокарда существенно возрастает риск развития ДД ЛЖ, диагностика которой на доклинической стадии играет важное значение у пациентов с ожирением. С учетом полученных нами данных при проведении исследования может быть предложен следующий алгоритм диагностики ДД ЛЖ на доклинической стадии у мужчин с ЭО без диагностированных ССЗ (рисунок 6).





Рисунок 6 – Алгоритм диагностики диастолической дисфункции левого желудочка на доклинической стадии у мужчин с эпикардальным ожирением без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний

## ВЫВОДЫ

1. При оппортунистическом скрининге условно здоровых пациентов с ожирением I-III степени у 82,2 % из них выявлены субклинические формы ассоциированных с ожирением заболеваний: у 187 (40,2 %) пациентов диагностирована АГ, у 57 пациентов (12,3 %) нарушение углеводного обмена (СД, нарушенная толерантность к глюкозе), у 58 пациентов (12,5 %) поражение коронарных артерий, у 121 пациента (26 %) ДД ЛЖ, у 14 пациентов (3 %) другие заболевания, приводящие к развитию ДД ЛЖ. У мужчин с ЭО без заболеваний сердечно-сосудистой системы выявляется ряд метаболических нарушений, связанных с гиперактивностью висцеральной жировой ткани: повышение уровней ИЛ-6 ( $p < 0,0001$ ), СРБ ( $p < 0,0001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,0001$ ), общего холестерина ( $p = 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,0001$ ), ТГ ( $p < 0,0001$ ), лептина ( $p < 0,0001$ ) и снижение уровней адипонектина ( $p < 0,0001$ ) и растворимого рецептора к лептину ( $p = 0,001$ ), а также развитие лептинорезистентности ( $p = 0,005$ ). Установлено, что у мужчин с ЭО показатель тЭЖТ показал положительную статистически значимую взаимосвязь с ТГ ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,03$ ), лептином ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,001$ ).

2. У мужчин с ЭО без зарегистрированных ССЗ наблюдается изменение профибротического статуса – выявлено повышение уровней всех изучаемых профибротических факторов: ММП-3 ( $p < 0,0001$ ), коллагена I типа ( $p < 0,0001$ ), ТФР- $\beta$  ( $p < 0,0001$ ), VEGFA ( $p < 0,0001$ ), PICP ( $p < 0,0001$ ), коллагена III типа ( $p < 0,0001$ ). Показатель тЭЖТ у мужчин с ЭО отразил положительную корреляционную связь со всеми изучаемыми профибротическими факторами: ММП-3 ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), коллагеном I типа ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,02$ ), коллагеном III типа ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), ТФР- $\beta$  ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ), PICP ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,001$ ), кроме VEGFA ( $r = 0,02$ ,  $p = 0,87$ ).

3. У мужчин с ЭО без заболеваний сердечно-сосудистой системы и без ДД ЛЖ по ЭхоКГ развиваются изменения геометрии сердца по типу концентрической ГЛЖ с увеличением толщины межжелудочковой перегородки ( $p < 0,0001$ ), задней стенки ЛЖ ( $p < 0,0001$ ), индекса массы миокарда ЛЖ ( $p < 0,0001$ ), относительной толщины ЛЖ ( $p < 0,0001$ ), при этом по speckle-tracking-ЭхоКГ выявляются изменения показателей механики ЛЖ в виде повышения скорости раскручивания ЛЖ ( $p < 0,0001$ ) и увеличения времени до

пика раскручивания ЛЖ ( $p < 0,0001$ ). Величина тЭЖТ повышает скорость раскручивания ЛЖ ( $p < 0,001$ ) и время до пика раскручивания ЛЖ ( $p < 0,006$ ).

4. Определение уровня сывороточного биомаркера СН sST2 у мужчин с ЭО без заболеваний сердечно-сосудистой системы показало статистически значимую взаимосвязь с показателями механики ЛЖ, скоростью раскручивания ЛЖ и временем до пика раскручивания ЛЖ, характерными для доклинической стадии ДД ЛЖ.

5. При проспективном наблюдении в течение 5 лет развитие ДД ЛЖ наблюдалось у 19,8 % пациентов с ожирением без ССЗ. А величина тЭЖТ показала взаимосвязь с риском развития ДД ЛЖ у мужчин с ожирением (коэффициент регрессии 0,9805, процент верного предсказания уравнения регрессии 70,4 %,  $p = 0,006$ ) с оптимальным порогом отсечения  $\geq 9$  мм (чувствительность 81 %, специфичность 85 %).

6. Наиболее значимыми предикторами развития ДД ЛЖ у мужчин с ожирением без ССЗ являются уровни тЭЖТ, лептина, MMP-3 P1CR, ТГ, рецептора к лептину, СЖК, ХС ЛПНП, глюкозы. Результаты построения данной математической модели позволяют прогнозировать развитие ДД ЛЖ при ожирении с точностью 95,3 %.

7. У мужчин с ЭО без ССЗ в 1,5 раза чаще встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования) в позиции rs1800469 *TGFBI*,  $p = 0,026$  и в 2 раза чаще встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования) в позиции rs626750 *MMP3*,  $p = 0,002$ . Носительство аллеля Т (рецессивная модель наследования) гена *TGFBI* rs1800469 у пациентов с ЭО вносит вклад в формирование фиброза миокарда и развития ДД ЛЖ.

8. При пятилетнем наблюдении пациентов, включенных в исследование, выявлено уменьшение риска развития ДД ЛЖ регистрируемого при снижении массы тела, уменьшении ИМТ, ОТ и тЭЖТ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Скрининговые обследования пациентов с ожирением необходимы для выявления субклинических форм заболеваний, ассоциированных с ожирением.

2. Выявленная по результатам ЭхоКГ тЭЖТ  $\geq 9$  мм может быть

использована в клинической практике как новый неинвазивный скрининговый маркер риска развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением, который может применяться для отбора пациентов в группы наблюдения и профилактических вмешательств в соответствии с предложенным нами алгоритмом.

3. Определение скорости раскручивания и времени до пика раскручивания, полученных при выполнении технологии speckle-tracking ЭхоКГ в режиме 2D Strain у больных с ожирением может быть использовано как маркер ДД ЛЖ на доклиническом этапе.

4. Разработанный вероятностный калькулятор с оценкой уровней глюкозы, ХС ЛПНП, ТГ, рецептора к лептину, лептина, ММР-3, СЖК, РСР, тЭЖТ может быть использован для прогнозирования риска развития ДД ЛЖ и выбора перспективных профилактических стратегий в зависимости от исходных значений предикторов у пациентов с ожирением.

5. Генотипирование у мужчин с ЭО позволит выявлять предрасположенность к развитию фиброза миокарда и ДД ЛЖ, так как носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования) для rs1800469 *TGFB1* вносит вклад в формирование профибротического статуса и развития ДД ЛЖ.

6. Эффективные стратегии снижения массы тела у пациентов с ожирением с последующим долгосрочным ее удержанием должны использоваться для снижения риска развития ДД ЛЖ.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, А. В. Отт, О. В. Гриценко // **Российский кардиологический журнал.** – 2013. – № 6. – С. 28–33.

2. Особенности ремоделирования миокарда и его функций у больных с эпикардальным ожирением / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, Е. В. Трубина // **Сердечная недостаточность.** – 2013. – Т. 4, № 5. – С. 247–251.

3. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностике метаболического синдрома / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, А.

В. Отт, О. В. Гриценко, Н. Н. Шенкова // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – № 3. – С. 82–86.

4. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская, О. В. Гриценко, А. В. Отт // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – № 3. – С.63–71.

5. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, С. А. Ельчанинова, Н. Г. Веселовская, И. В. Шевляков, О. А. Калугина // **CardioСоматика.** – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 36–40.

6. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова И. В. Шевляков, Е. В. Трубина // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 81–86.

7. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, О. В. Груздева, И. В. Шевляков // **Российский кардиологический журнал.** – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 13–19.

8. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, И. В. Шевляков, Н. Г. Веселовская // **Кардиология.** – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 107–112.

9. Гриценко, О. В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. В. Трубина // **CardioСоматика.** – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 5–10.

10. Гриценко, О. В. Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. В. Трубина // **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 269–278.

11. Гриценко, О. В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардальным ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. В. Трубина // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – № 3. – С. 29–35.

12. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы) / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, А. В. Понасенко, О. В. Груздева // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 56–64.

13. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, О. В. Груздева, А. В. Затеев // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – № 4. – С. 25–31.

14. Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардиальным ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, О. В. Груздева [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 32–39.

15. Гриценко, О. В. Сывороточные биомаркеры сердечной недостаточности и параметры механики левого желудочка в ранней диагностике диастолической дисфункции у пациентов с эпикардиальным ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. Е. Бобровская // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 6–15.

16. Возможности управления риском развития сердечной недостаточности у больных с ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, О. В. Груздева, Е. А. Субботин // **Российский кардиологический журнал**. – 2023. – Т. 28, № 4. С. 32–37

17. Гриценко, О. В. Роль эпикардиального ожирения в развитии диастолической дисфункции левого желудочка / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. В. Трубина // **Кардиология**. – 2023. – Т.63, № 7. – С. 32–38.

### **Статья в научном журнале**

18. Analysis of probable lipotoxic damage and myocardial fibrosis in epicardial obesity / G. Chumakova, O. Gritsenko, O. Gruzdeva, Y. Dyleva // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 14806–14815.

### **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ**

19. Вероятностный калькулятор развития диастолической дисфункции у пациентов с ожирением: программа для ЭВМ № 2022666488 Рос. Федерация / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. А. Субботин, М. С. Логинов; заявитель и правообладатель О. В. Гриценко. – № 2022662692; заявл. 06.07.2022 ; опубл. 05.09.2022.

## Патент на изобретение

20. Способ прогнозирования риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ожирением : пат. 2774023 Рос. Федерация: / МПК<sup>51</sup> А 61 В 5/107 / Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко, Н.Г. Веселовская; заявитель и патентообладатель О.В. Гриценко. - № 2021125924; заявл. 01.09.2021; опубл. 14.06.2022, Бюл. № 4. – 10 с.

## Методические рекомендации

21. Возможности диагностики сердечной недостаточности при ожирении : метод. рекомендации для врачей терапевтов, кардиологов / О. В. Гриценко, О. В. Груздева, Г. А. Чумакова, О. Л. Барбараш. – Кемерово, 2023. – 33 с.

## Материалы конференций, конгрессов

22. Gritsenko, O. Features of changes in left ventricular mechanics in patients with epicardial obesity / O. Gritsenko, G. Chumakova // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, Issue Supplement 1. – P. Ehab724.0322.

23. Gritsenko, O. Features of relationship between adipokines and markers of myocardial fibrosis with levels of biomarkers of heart failure in epicardial obesity / O. Gritsenko, G. Chumakova // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23, Suppl. S2. – P. 39.

24. Gritsenko, O. Possibilities of speckle-tracking echocardiography in diagnostic of diastolic dysfunction at the preclinical stage in obese patients / O. Gritsenko, G. Chumakova // European Journal of Preventive Cardiology. – 2021. – Vol. 28, Suppl 1. – P. I22.

25. Гриценко, О. В. Фиброз миокарда как исход липотоксического поражения при эпикардальном ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 2 – 2. – С. 109.

26. Гриценко, О. В. Особенности взаимосвязи уровня адипокинов и маркеров фиброза миокарда с уровнем биомаркеров сердечной недостаточности при висцеральном ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. X, № S2. – С. 132.

27. Гриценко, О. В. Факторы риска развития сердечной недостаточности у больных с ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Материалы Российского

национального конгресса кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. – С. 105-106.

28. Гриценко, О. В. Возможности speckle– tracking эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции на доклиническом этапе у пациентов с ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2021. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 624.

29. Гриценко, О. В. Особенности влияния висцерального ожирения на уровень биомаркеров сердечной недостаточности / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Кардиологический вестник. – 2022. – Т.17, № 2 – 2. – С. 81.

30. Гриценко, О. В. Альтернативный способ прогнозирования развития диастолической дисфункции при ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. – С. 4-5.

31. Гриценко, О. В. Особенности взаимосвязи показателей инсулинорезистентности с уровнем профибротических факторов у больных с эпикардальным ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 3. – С 8.

32. Гриценко, О. В. Анализ частоты встречаемости профибротических вариантов у пациентов с общим ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова // Материалы 30-го юбилейного Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2023. – С. 766.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РІСР	– проколлаген І С-концевого пропептида
VEGFA	– васкулоэндотелиальный фактор роста
АГ	– артериальная гипертония
ДД	– диастолическая дисфункция левого желудочка
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ЛЖ	– левый желудочек
ММП	– матричная металлопротеиназа
ОБ	– окружность бедер
ОТ	– окружность талии



СЖК	– свободные жирные кислоты
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТФР- $\beta$	– трансформирующий фактор роста $\beta$
тЭЖТ	– толщина эпикардальной жировой ткани
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ФНО- $\alpha$	– фактор некроза опухоли- $\alpha$
ЭО	– эпикардальное ожирение
ЭхоКГ	– эхокардиография