



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-6-15

СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПАРАМЕТРЫ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

О.В. Гриценко¹, Г.А. Чумакова², Е.Е. Бобровская³

¹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656000; ³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

Основные положения

- У пациентов с эпикардиальным ожирением развивается фиброз миокарда, лежащий в основе нарушения диастолической функции левого желудочка, доклиническая диагностика которого затруднительна. В связи с этим крайне актуален поиск неинвазивных методов диагностики диастолической дисфункции на ранней стадии, в том числе с помощью определения сывороточного уровня биомаркеров сердечной недостаточности и изучения параметров механики левого желудочка с применением speckle-tracking эхокардиографии.

Актуальность	В настоящее время актуален поиск неинвазивных методов диагностики диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) на доклиническом этапе, в том числе у пациентов с ожирением.
Цель	Изучить уровни биомаркеров сердечной недостаточности и их ассоциацию с профибротическими факторами и параметрами механики ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия эпикардиального ожирения (ЭО).
Материалы и методы	Из 143 мужчин с общим ожирением в зависимости от степени выраженности ЭО, определенного по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), выделены две группы: ЭО(+) – тЭЖТ 7 и более мм (n = 70), ЭО(–) – тЭЖТ менее 7 мм (n = 40). Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, а также наличие ДД ЛЖ, выявленной по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Всем пациентам определяли уровень профибротических факторов (коллаген I и III типов, проколлаген I C-концевого пропептида (PICP), матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFA)), sST2 и NT-proBNP исследовали с использованием иммуноферментного анализа. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ изучена механика ЛЖ.
Результаты	В группе ЭО(+) выявлено повышение уровня sST2 до 22,11±7,36 нг/мл в сравнении с группой ЭО(–), где уровень sST2 составил 9,79±3,14 нг/мл (p<0,0001). В группе ЭО(+) определено значимое влияние тЭЖТ на уровень sST2 (F = 8,57; p = 0,005). Также в группе ЭО(+) зарегистрировано увеличение уровня ММП-3, коллагена I и III типов, PICP, TGF-β, VEGFA; определена статистически значимая взаимосвязь sST2 и коллагена III типа (p = 0,01). При сравнении показателей speckle-tracking ЭхоКГ в группе ЭО(+) в сравнении с группой ЭО(–) отмечено повышение скорости раскручивания ЛЖ до –128,31 (–142,0; –118,0) градуса/с ⁻¹ (p = 0,002) и времени до пика раскручивания ЛЖ до 476,44 (510,0; 411,0) мсек (p = 0,03). В данной группе выявлена взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ и уровня sST2 (r = 0,35; p = 0,02).

Для корреспонденции: Олеся Валерьевна Гриценко, gritzenko.olesia@mail.ru; адрес: ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055

Corresponding author: Olesya V. Gritsenko, gritzenko.olesia@mail.ru; address: 46, Malakhova St., Barnaul, Russian Federation, 656055

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с ЭО может быть ДД ЛЖ, не выявленная с помощью ЭхоКГ-критериев нарушения диастолической функции ЛЖ, а определение уровня сывороточного биомаркера сердечной недостаточности sST2 возможно для диагностики ДД на ранней стадии.

Ключевые слова

Ожирение • Биомаркеры сердечной недостаточности • Механика левого желудочка • Маркеры фиброза

Поступила в редакцию: 12.11.2022; поступила после доработки: 03.12.2022; принята к печати: 17.01.2023

SERUM BIOMARKERS AND LEFT VENTRICULAR MECHANICS IN THE DIAGNOSIS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH EPICARDIAL OBESITY

O.V. Gricenko¹, G.A. Chumakova², E.E. Bobrovskaya³

¹ Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiological Dispensary", 46, Malakhova St., Barnaul, Russian Federation, 656055; ² Altai State Medical University, 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation, 656000; ³ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Highlights

- Patients with epicardial obesity develop myocardial fibrosis (the underlying mechanism of left ventricular diastolic dysfunction) the preclinical diagnosis of which is difficult to perform. In this regard, the search for non-invasive methods for diagnosing diastolic dysfunction at an early stage, including the methods of determining the serum level of biomarkers of heart failure and studying the parameters of left ventricular mechanics using speckle-tracking echocardiography, seems quite relevant.

Background

Currently, the search for serum biomarkers and non-invasive methods for diagnosing diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV) at the preclinical stage in obese patients is relevant.

Aim

To study the levels of heart failure biomarkers and their association with profibrotic factors and LV mechanics in patients depending on the presence of epicardial obesity (EO).

Methods

Out of 143 men with general obesity, depending on the severity of EO, determined by the thickness of epicardial adipose tissue (tEAT), 2 groups of patients were identified: the EO (+) group with tEAT 7 mm or more (n = 70), and the EO (–) group with tEAT less than 7 mm (n = 40). The exclusion criteria from the study were: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, and the presence of LVDD detected by echocardiography (echo). Levels of profibrotic factors (type I and type III collagen, procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), transforming growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), sST2, and NT-proBNP) were determined in all patients using enzyme immunoassay. With the help of speckle-tracking echocardiography, the mechanics of LV were analyzed.

Results

The EO (+) group presented with increased sST2 level (22.11 \pm 7.36 ng/mL) compared to the EO (–) group (sST2 level 9.79 \pm 3.14 ng/mL (p<0.0001). In the EO (+) group, a significant influence of tEAT on sST2 level was identified (F = 8.57; p = 0.005). In the EO (+) group, an increase in the level of MMP-3, type I collagen, type III collagen, PICP, transforming growth factor- β , and VEGF-A was revealed. Moreover, in the EO (+) group, a statistically significant relationship between sST2 and type III collagen was revealed (p = 0.01). When comparing the parameters of speckle-tracking echo, the EO group (+) presented with increased LV untwisting rate of –128.31 (–142.0; –118.0) deg/s^{–1} (p = 0.002), and increased time to LV peak untwisting rate of –476.44 (510.0; 411.0) msec compared with the EO group (–) (p = 0.03). Moreover, a significant association between LV untwisting rate and sST2 level was revealed in the EO (+) group (r = 0.35; p = 0.02).

Conclusion

The data obtained indicate that patients with EO have LVDD, which could not be detected using echo criteria for LVDD, and the determination of serum levels of the heart failure biomarker - sST2 can be used for the diagnosis of LVDD at the early stage.

Keywords

Obesity • Biomarkers of heart failure • Mechanics of the left ventricle • Markers of fibrosis

Received: 12.11.2022; received in revised form: 03.12.2022; accepted: 17.01.2023

Список сокращений

ДД	– диастолическая дисфункция	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИЛ	– интерлейкин	ЭО	– эпикардальное ожирение
ИМТ	– индекс массы тела	ЭхоКГ	– эхокардиография
ЛЖ	– левый желудочек	NT-proBNP	– N-концевой пропептид натрийуретического гормона
ММП-3	– матриксная металлопротеиназа-3	PCP	– проколлаген I C-концевого пропептида
СН	– сердечная недостаточность	TGF-β	– трансформирующий фактор роста-β
тЭЖТ	– толщина эпикардальной жировой ткани	VEGFA	– васкулоэндотелиальный фактор роста

Введение

Несмотря на активные меры, применяемые для профилактики и лечения сердечной недостаточности (СН), в мире и Российской Федерации в структуре причин смертности хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест. Крайне актуальными остаются вопросы своевременной ранней диагностики и прогнозирования исходов СН, однако данное заболевание характеризуется высокой гетерогенностью клинических проявлений и отсутствием абсолютно патогномных симптомов, особенно у пациентов с ожирением, поскольку имеет схожие с СН симптомы: снижение толерантности к физической нагрузке и одышку [1]. Известно, что при ожирении происходит отложение жировой ткани в эктопических жировых депо, в том числе эпикардальном, которая продуцирует большое количество адипо- и цитокинов, участвующих в липотоксическом поражении миокарда, что в конечном итоге приводит к развитию СН [2]. Согласно последним рекомендациям, ХСН может быть обусловлена диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ). Принято считать, что ДД ЛЖ является патофизиологическим нарушением, лежащим в основе СН с сохраненной фракцией выброса [3]. Поскольку клинические проявления ХСН недостаточно специфичны, а при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) не всегда удается выявить диагностически значимые изменения, то при подозрении на ХСН в качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров – биомаркеров, среди которых в настоящее время известны натрийуретические пептиды, растворимый ST2-рецептор (sST2), копептин и галектин-3 [4]. Современные данные о биомаркерах находят отражение и в клинических

рекомендациях: для определения вероятности ХСН применяют оценку плазменного уровня NT-proBNP/BNP [5]. Однако для лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических механизмов при ХСН необходима оценка дополнительных маркеров, отражающих иные патофизиологические пути, такие как ремоделирование сердца и фиброз [6]. Применение новых биомаркеров представляется многообещающим, и в этом смысле активно продолжается поиск «идеального» биомаркера, который сможет охарактеризовать активацию всех звеньев синдрома ХСН и обеспечить дополнительную информацию о натрийуретических пептидах [7]. Одним из таких маркеров может быть стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2, ST2). Кроме того, в настоящее время исследуют другие ЭхоКГ-методы выявления СН на ранних стадиях. Так, одно из перспективных направлений – анализ механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии speckle-tracking imaging [8].

Цель исследования: изучить уровни биомаркеров СН и их ассоциацию с профибротическими факторами и параметрами механики ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия эпикардального ожирения (ЭО).

Материалы и методы

В исследование отобран 101 мужчина, которые при обращении предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, однако в последующем при детальном обследовании сердечно-сосудистых заболеваний у них не выявлено. Перед включением в исследование участники подписали информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Средний возраст больных составил 54,3±8,2 года.

Критерии включения в исследование: общее ожирение, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²; средний ИМТ включенных в исследование лиц составил 33,7±3,3 кг/м².

Критерии исключения: артериальная гипертензия (в том числе маскированные формы), атеросклеротическое поражение коронарных артерий, сахарный диабет, наличие ДД ЛЖ, выявленной по результатам трансторакальной ЭхоКГ. С целью определения критериев невключения пациентам проведено следующее дообследование: суточное мониторирование артериального давления; с целью оценки состояния коронарного русла по показаниям выполнена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий или коронароангиография.

В зависимости от степени выраженности ЭО, которое определяли по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), выделены две группы: 1-я группа (ЭО(+), n = 70) – пациенты с тЭЖТ 7 и более мм, 2-я группа (ЭО(-), n = 31) – пациенты с тЭЖТ менее 7 мм. В ранее проведенных исследованиях тЭЖТ 7 и более мм показала связь с риском развития метаболических нарушений.

Включенным в исследование лицам с помощью иммуноферментного анализа определяли следующие лабораторные показатели: sST2 (с использованием тест-систем Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США), NT-proBNP (N-концевой пропептид натрийуретического гормона) (набор Siemens Healthcare Diagnostics, США), уровни коллагена I и III типов и PICP (проколлагена I C-концевого пропептида) исследовали с помощью набора Cloud-Clone (Cloud-Clone Corp., США), MMP-3 (матриксная металлопротеиназа-3), TGF-β (трансформирующий фактор роста-β), VEGFA (вазкулоэндотелиальный фактор роста) – с помощью наборов компании eBioscience (Австрия).

ЭхоКГ выполнена с помощью ультразвуковой системы VIVID E95 (GE HealthCare, США) секторным фазированным датчиком M5Sc 1,5–4,5 МГц. С целью изучения ДД ЛЖ определяли следующие параметры ЭхоКГ: скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле по скорости движения митрального кольца, e' , отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца, E/ e' , индекс объема левого предсердия и максимальная скорость трикуспидальной регургитации, индекс массы ЛЖ и относительная толщина ЛЖ [9]. Все показатели получены в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016 г. [10]. С целью изучения механики ЛЖ выполнена ЭхоКГ в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов. При этом в режиме кинопетли зарегистри-

рованы три сердечных цикла, а в последующем с использованием ультразвуковой технологии двухмерной speckle-tracking imaging с помощью аналитической программы оценены параметры механики ЛЖ (Echopac PC, GE HealthCare, США). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов, рассчитано вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (RotMV) и апикальном уровнях (Rotapex), выраженное в градусах. Нормальное движение верхушки в систолу подразумевает движение против часовой стрелки, изображается на графике в виде кривой, направленной вверх от изолинии, и оценивается как положительная величина. Нормальное же вращение базальных отделов связано с движением по часовой стрелке, что показывается на графике как направленная вниз кривая и оценивается в отрицательных значениях. Результирующее скручивание ЛЖ (twist) оценивали количественно – как выраженную в градусах ротацию верхушки минус значение ротации на базальном уровне [11]. Регистрировали скорость скручивания ЛЖ (градусы/с⁻¹), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мсек), скорость раскручивания (в период ранней диастолы, градусы/с⁻¹) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия аортального клапана, мсек) [12].

Линейную тЭЖТ измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы, учитывали среднее значение трех сердечных циклов для каждого ЭхоКГ-изображения. В качестве анатомического ориентира использовали кольцо аорты. ЭхоКГ-исследование тЭЖТ проводили из парастернальной позиции по длинной оси [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ SAS 9.3 (SAS Institute Inc., США), Statistica 13 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США). Величины с нормальным распределением в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение; для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Me) и верхний и нижний квартили ($Q25$; $Q75$). Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения выполнена с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга. С целью выявления взаимосвязей различных параметров вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния одного исследуемого предиктора на прогноз другой изучаемой величины применен метод линейного однофакторного регрессионного анализа. Уровнем статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, не имели различий по возрасту, ИМТ, окружности талии и бедер, уровню артериального давления. Выявлено, что у больных ЭО тЭЖТ в 1,8 раза больше, чем в группе ЭО(-); $p < 0,0001$.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка изучаемых сывороточных уровней биомаркеров СН: в группе с ЭО отмечено статистически значимое повышение уровня sST2 до $22,11 \pm 7,36$ 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-proBNP не имели статистически значимых различий (в группе ЭО(+)) 208,01 (116,0; 387,0) пг/мл, в группе ЭО(-) 201,58 (125,0; 368,0); $p = 0,65$) (рис. 1, 2).

С целью определения прогностического значения тЭЖТ для оценки влияния на уровни биомаркеров СН sST2 и NT-proBNP в изучаемых группах проведен линейный однофакторный регрессионный анализ. Результаты показали, что в группе ЭО(+) исследуемый предиктор (тЭЖТ) оказывал статисти-

чески значимое влияние ($F = 8,57$; $p = 0,005$) на прогноз величины sST2. Коэффициент детерминации (R^2) составил 0,35 (более 0,3). На рис. 3 представлен нормальный вероятностный график, который указывает на математическую адекватность регрессионной модели (большинство значений остатков значительно не отклоняется от прямой нормальной вероятности). Влияния тЭЖТ на уровень NT-proBNP в группе ЭО(+) не выявлено. Также не обнаружено связи тЭЖТ и уровней NT-proBNP и sST2 в группе ЭО(-) (табл. 2).

У больных ЭО наблюдалось повышение уровня всех изучаемых профибротических факторов в сравнении с пациентами без ЭО. Так, в группе ЭО уровни профибротических факторов составили: ММП-3 – 19,47 (9,10; 39,85) нг/мл, коллаген I типа – 40 227,14 (34 346,74; 45 637,52) пг/мл, коллаген III типа – 40 392,82 (22 548,30; 55 874,10) пг/мл, TGF- β – 47,33 (40,41; 57,84) нг/мл, VEGFA – 77,01 (31,38; 114,54) пг/мл, PICP – 778,57 (652,00; 834,40) пг/мл; в группе без ЭО: ММП-3 – 11,26 (7,80; 14,85) нг/мл ($p < 0,0001$), коллаген I типа – 26 938,67 (19 874,54;

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель / Parameter	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(-), n = 31	p
Возраст, лет / Age, years, Me (Q1; Q3)	52,4 (34; 61)	54,7 (33,59)	0,78
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q1; Q3)	33,91 (31,41; 34,77)	33,32 (30,85; 35,29)	0,38
ОТ, см / Waist circumference, cm, Me (Q1; Q3)	106,1 (99; 112)	104,32 (96; 113)	0,34
ОБ, см / Hip circumference, cm, Me (Q1; Q3)	111,37 (107; 115)	110,0 (104; 115)	0,40
САД, мм рт. ст. / Systolic pressure, mmHg, Me (Q1; Q3)	125,01 (120; 130)	124,29 (120; 130)	0,47
ДАД, мм рт. ст. / Diastolic pressure, mmHg, Me (Q1; Q3)	82,3 (79; 88)	80,7 (79; 84)	0,20
тЭЖТ, мм / tEAT, mm, Me (Q1; Q3)	8,68 (7,0; 11,0)	4,77 (3,0; 6,0)	$p < 0,0001$

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани; ЭО – эпикардальное ожирение.

Note: BMI – body mass index; EO – epicardial obesity; tEAT – thickness epicardial adipose tissue.

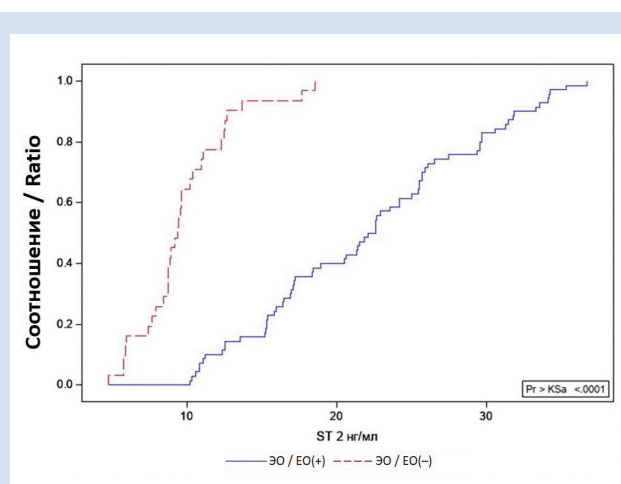


Рисунок 1. Различия показателей sST2 в группах ЭО(+) и ЭО(-)

Примечание: ЭО – эпикардальное ожирение.

Figure 1. Differences in sST2 levels in the EO(+) and EO(-) groups

Note: EO – epicardial obesity.

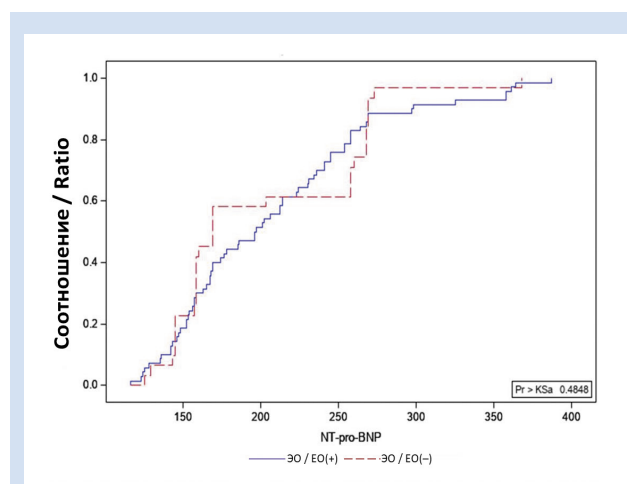


Рисунок 2. Различия показателей NT-proBNP в группах ЭО(+) и ЭО(-)

Примечание: ЭО – эпикардальное ожирение.

Figure 2. Differences in NT-proBNP levels in the EO(+) and EO(-) groups

Note: EO – epicardial obesity.

29 299,88) пг/мл ($p < 0,0001$), коллаген III типа – 28 772,25 (19 366,40; 40 061,20) ($p < 0,0001$), TGF- β – 34,86 (28,76; 38,42) нг/мл ($p < 0,0001$), VEGFA – 61,92 (45,69; 88,78) пг/мл, ($p < 0,0001$), PICP – 629,01 (548,02; 698,50) пг/мл ($p < 0,0001$). Для оценки связи уровней sST2 и NT-proBNP с профибротическими факторами проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену (табл. 3).

В группе ЭО(+) выявлена статистически значимая связь только между sST2 и коллагеном III типа ($p = 0,01$). Между NT-proBNP и профибротическими факторами ни в группе ЭО(+), ни в группе ЭО(-) значимых взаимосвязей не обнаружено.

При проведении сравнительного анализа параметров механики ЛЖ зарегистрировано повышение времени до пика раскручивания ЛЖ в группе ЭО(+) (476,44 (411,0; 510,0) мсек в сравнении с 402,50 (415,0; 361,0) мсек в группе ЭО(-); $p = 0,03$)

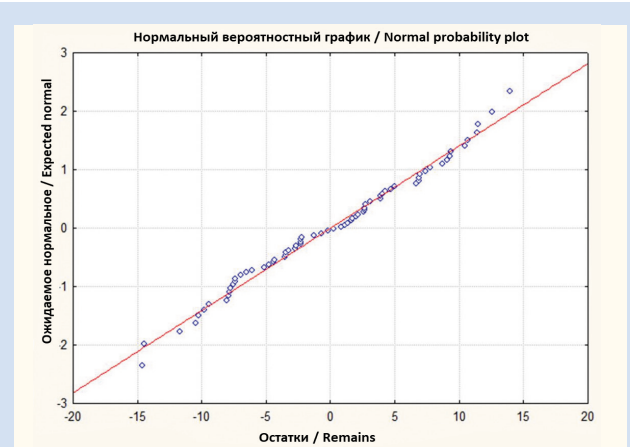


Рисунок 3. График однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении sST2 в группе ЭО(+)

Figure 3. One-factor regression analysis for the assessment of the predictive value of tEAT in relation to sST2 in the EO(+) group

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Результаты однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении уровней биомаркеров СН в исследуемых группах

Table 2. The results of the one-factor regression analysis for the assessment of the predictive value of tEAT in relation to the levels of HF biomarkers in the groups

Показатель / Parameter	Итоговые значения регрессионного анализа / The final values of the regression analysis			
	sST2		NT-proBNP	
	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(-), n = 31	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(-), n = 31
R	0,59	0,145	0,135	0,079
Коэффициент детерминации / Coefficient of determination, R ²	0,35	0,21	0,018	0,006
Скорректированный коэффициент детерминации / Adjusted coefficient of determination, R ²	0,34	-0,013	0,004	-0,028
F (1,147)	68,57	0,627	1,27	0,184
p	0,005	0,435	0,264	0,671
Стандартная ошибка оценки / Standard error of the estimate	6,99	3,16	65,60	63,44

Примечание: ЭО – эпикардальное ожирение.
Note: EO – epicardial obesity.

Таблица 3. Анализ корреляции между sST2 и NT-proBNP и профибротическими факторами

Биомаркер СН / Biomarker of HF	sST2		NT-proBNP	
	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(-), n = 31	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(-), n = 31
Маркер фиброза / Markers of fibrosis				
ММП-3 / MMP-3	r = 0,14 p = 0,25	r = 0,11 p = 0,57	r = 0,22 p = 0,07	r = 0,01 p = 0,94
Коллаген I типа / Type I collagen	r = 0,10 p = 0,39	r = 0,11 p = 0,55	r = 0,07 p = 0,51	r = 0,09 p = 0,62
Коллаген III типа / Type III collagen	r = 0,49 p = 0,01	r = 0,05 p = 0,78	r = 0,19 p = 0,12	r = 0,04 p = 0,54
PICP	r = 0,05 p = 0,66	r = 0,11 p = 0,54	r = 0,03 p = 0,79	r = 0,27 p = 0,13
VEGF-A	r = 0,11 p = 0,38	r = 0,19 p = 0,28	r = 0,16 p = 0,20	r = 0,13 p = 0,49
TGF- β	r = 0,12 p = 0,31	r = 0,04 p = 0,82	r = 0,18 p = 0,15	r = 0,27 p = 0,13

Примечания: ММП-3 – матриксная металлопротеиназа-3; СН – сердечная недостаточность; ЭО – эпикардальное ожирение; PICP – проколлаген I C-концевого пропептида; TGF- β – трансформирующий фактор роста- β ; VEGFA – васкулоэндотелиальный фактор роста.
Note: EO – epicardial obesity; HF – heart failure; MMP-3 – matrix metalloproteinase-3; PICP – pro-collagen I C-terminal propeptide; TGF- β – transforming growth factor- β ; VEGFA – vascular endothelial growth factor.

и скорости раскручивания ЛЖ ($-128,31$ ($-118,0$; $-142,0$) против $-89,68$ ($-78,75$; $-89,0$) градуса/ c^{-1} соответственно; $p = 0,002$). По показателям механики ЛЖ исследуемые группы отличий не имели: скручивание ($19,56$ ($17,36$; $22,0$) градуса в группе ЭО(+) и $15,39$ ($11,8$; $21,0$) градуса в группе ЭО(-); $p = 0,14$), скорость скручивания ($118,70$ ($101,70$; $124,7$) против $97,25$ ($85,0$; $117,0$) градуса/ c^{-1} ; $p = 0,16$) и время до пика скручивания ($186,90$ ($148,0$; $224,0$) против $179,44$ ($131,0$; $214,0$) мсек соответственно).

С помощью корреляционного анализа по Спирмену оценена взаимосвязь значений параметров механики ЛЖ и уровня биомаркеров СН. В группе ЭО(+) выявлена значимая взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ с уровнем sST2 ($r = 0,35$; $p = 0,02$). С такими показателями, как скручивание ЛЖ ($r = 0,60$; $p = 0,62$), время до пика раскручивания ($r = 0,04$; $p = 0,70$), скорость скручивания ($r = 0,18$; $p = 0,13$) и время до пика скручивания ($r = 0,16$; $p = 0,19$) взаимосвязи не определено (рис. 3).

Обсуждение

Проблема диагностики ДД ЛЖ на доклиническом этапе крайне актуальна в настоящее время. Используемые на данный момент способы диагностики ДД ЛЖ не способствуют ее выявлению на ранней стадии, поэтому продолжается поиск новых неинвазивных методов диагностики патологии. В данном исследовании нами изучены особенности изменения уровня биомаркеров СН и их взаимосвязь с профибротическими факторами и параметрами механики ЛЖ у пациентов с ЭО. У больных ЭО выявлено статистически значимое повышение уровня sST2, тогда как уровни NT-proBNP были сопоставимы в изучаемых группах. Отсутствие повышения уровня NT-proBNP, вероятно, связано

с тем, что одним из критериев исключения пациентов из исследования было отсутствие явной ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ. Повышение уровня sST2, вероятно, связано с тем, что у больных ЭО обнаружены начальные проявления фиброза миокарда, а следовательно, и доклиническая ДД ЛЖ, при этом изменение уровня NT-proBNP происходит при более выраженном фиброзе.

Полученные нами данные о влиянии ЭО на уровень sST2 при отсутствии воздействия на NT-proBNP согласуются с литературными данными. Так, в исследовании G. van Woerden и коллег выявлено, что у пациентов с симптомной СН (функциональный класс $\geq II$ по NYHA, фракция выброса ЛЖ $>40\%$) уровень NT-proBNP составил >125 нг/л и определены ЭхоКГ-доказательства ДД ЛЖ, дилатации ЛП и/или гипертрофии ЛЖ, однако значимой связи между тЭЖТ и NT-proBNP не обнаружено [14]. В работе итальянских ученых с помощью вестерн-блоттинга продемонстрировано, что висцеральная жировая ткань служит источником ST2 и кардиозащитных белков интерлейкина (ИЛ) 33, а при корреляционном анализе между тЭЖТ, ST2 и экспрессией ИЛ-33 в биоптатах ЭЖТ обнаружена линейная корреляция между ЭЖТ и молекулярной экспрессией ST2 ($r = 0,54$; $p < 0,0001$) и ИЛ-33 ($r = -0,50$; $p < 0,01$), что позволяет считать, что масса жира действительно участвует в регулировании ST2/ИЛ-33 [15].

Известно, что висцеральная жировая ткань (в том числе ЭЖТ) служит источником нейрогуморальных факторов, таких как фактор некроза опухоли- α , ИЛ-6, ИЛ-10, С-реактивный белок, которые запускают синтез ряда профибротических факторов, активирующих миокардиальные фибробласты [16]. Нами выявлена связь уровня коллагена III типа с уровнем sST2 в группе с ЭО. Литературные данные также подтверждают участие sST2 в развитии сердечного фиброза. Так, ранее показано, что сигнальный путь ИЛ-33/ST2 представляет собой систему биомеханической активации, тесно связанную с сердечным фиброзом. Когда кардиомиоциты растягиваются, sST2 высвобождается, нейтрализуя его лиганд ИЛ-33, который является ключевым компонентом в предотвращении фиброза. Любые изменения в геометрии или условиях нагрузки на сердце могут менять механическую нагрузку на кардиомиоциты, что приведет к их гипертрофии, усиленному отложению внеклеточного белка (развитию фиброза) и в конечном счете к СН [17].

При изучении особенностей изменения механики ЛЖ нами зарегистрирован рост скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ. Известно, что нарушение релаксации и увеличение жесткости миокарда приводят к развитию ДД ЛЖ, удлинению изоволюмической диастолы ЛЖ, медленному наполнению и повышению давления в конце диастолы [18], а следовательно, к развитию СН.

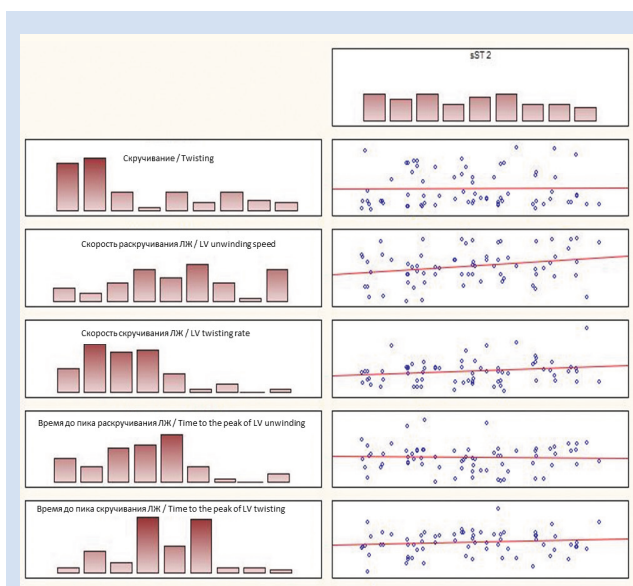


Рисунок 4. Результаты корреляционного анализа показателей механики левого желудочка (ЛЖ) и уровня sST2

Figure 4. Results of the correlation analysis between left ventricle (LV) mechanics and sST2 level

Изменение показателей скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ у больных ЭО, вероятно, подтверждает наличие доклинической ДД ЛЖ. Согласно данным М.К. Ahmed и коллег при ДД ЛЖ в первую очередь меняется показатель скорости раскручивания ЛЖ [19].

В представленном исследовании впервые оценена взаимосвязь параметров механики ЛЖ и уровня биомаркеров СН. На основании выявленной связи между скоростью раскручивания ЛЖ и уровнем sST2 в группе больных ЭО можно предположить, что изменение уровня ST2 может быть использовано для диагностики ДД ЛЖ на доклиническом этапе. Связь между sST2 и дисфункцией ЛЖ продемонстрирована в ряде исследований, однако взаимосвязь уровня циркулирующего sST2 и тяжести сердечного ремоделирования менее ясна. В исследовании S.L. Seliger и соавт. показано, что у пожилых пациентов с сохраненной фракцией выброса уровень sST2 связан с вероятностью бессимптомной ДД [20].

Ограничения исследования

Проведенное нами исследование имеет несколько ограничений. В первую очередь они связаны с проведением ЭхоКГ с использованием методики speckle-tracking imaging. Так, для speckle-tracking ЭхоКГ необходима аппаратура с максимальными возможностями для получения качественного изображения и определения правильной эндокардиальной границы; результаты исследования зависят от устройства, на котором проводят анализ, при этом полученные результаты не взаимозаменяемы

среди различных производителей. Также одним из ограничений данного исследования является малая выборка пациентов. В связи с этим полученные данные могут быть основой более масштабных исследований.

Заключение

На основании выявленного изменения показателей механики скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ, а также повышения уровня профибротических факторов можно предположить у пациентов с ЭО доклиническую ДД ЛЖ. Отмечена взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ и sST2 в группе с ЭО, что позволяет считать данный биомаркер подходящим для диагностики ДД ЛЖ на ранних стадиях.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов

О.В. Гриценко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.А. Чумакова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.Е. Бобровская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают признательность «НЦ БИОСТАТИСТИКА» под руководством к. т. н. В.П. Леонова за проведение статистической обработки данных.

Информация об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог общебольничного отделения краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5937-4128

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2810-6531

Бобровская Екатерина Евгеньевна, кандидат медицинских наук преподаватель кафедры 1-й хирургии усовершенствования врачей (сердечно-сосудистая хирургия) федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6401-096X

Author Information Form

Gritsenko Olesya V., PhD, Cardiologist at the General Hospital Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiological Dispensary”, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5937-4128

Chumakova Galina A., PhD, Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2810-6531

Bobrovskaya Ekaterina E., PhD, Lecturer at the 1st Department of Surgery (cardiovascular surgery), Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6401-096X

Вклад авторов в статью

ГОВ – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

GOV – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЧГА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЕЕ – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ChGA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BEE – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dunlay S., Pereira N., Kushwaha S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(5): 662-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004.
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Трубина Е.Н., Ушакова Т.Н. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2011; 3 (59):146-150.
- Олейников В.Э., Голубева А.В., Галимская В.А., Барменкова Ю.А., Шиготарова Е.А., Бабина А.В. Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(1): 4088. doi:10.15829/1560-4071-2021-4088.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины.* 2018; 8(5): 333-345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62(16): 1495–539. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
- Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification: ST2 Versus Galectin-3. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63(2): 158-166. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.020.
- Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможность speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *CardioСоматика.* 2021; 12(1): 5–10. doi: 10.26442/22217185.2021.1.200756.
- Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019; 40(40): 3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножке пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 7(147): 121–124. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-121-124.
- Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res.* 2019; 7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
- Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications *JASE.* 2009; 22(12): 1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- van Woerden G., Gorter T.M., Westenbrink B.D. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1559-1566. doi: 10.1002/ejhf.1283.
- Vianello E., Dozio E., Bandera F., Schmitz G., Nebuloni M. Dysfunctional EAT thickness may promote maladaptive heart remodeling in CVD patients through the ST2-IL33 system, directly related to EPAC protein expression. *Sci Rep.* 2019; 9: 10331. doi: 10.1038/s41598-019-46676-w.
- Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Danik S.B. Cmr quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2013; 6:944–954. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
- Zhang T., Xu C., Zhao R., Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 697837. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
- Zhang Y., Shen-Yi Li, Juan-Juan Xie, Yuan Wu. Twist/untwist parameters are promising evaluators of myocardial mechanic changes in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Clin Cardiol.* 2020; 43(6): 587–593. doi: 10.1002/clc.23353.
- Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res.* 2019;7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
- Seliger S.L., Ginsberg E., Gottdiener J., Christenson R., DeFilippi C. Soluble ST2 and galectin-3 are associated with subclinical diastolic dysfunction in older adults. Paper presented at: American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions; March 29, 2014; Washington, DC

REFERENCES

- Dunlay S., Pereira N., Kushwaha S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(5): 662-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004.
- Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A., Trubina E.N., Ushakova T.N. Epicardial fat depot: morphology, diagnosis, clinical significance. *Heart: a journal for practitioners.* 2011; 3(59):146-150. (In Russian)
- Oleynikov V.E., Golubeva A.V., Galimskaya V.A., Barmenkova Yu.A., Shigotarova E.A., Babina A.V. Speckle-

- tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(1): 4088. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2021-4088.
4. Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhanov I.V., Nikitin I.G. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(5): 333-345. (In Russian) doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
 5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(16): 1495–539. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
 7. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification: ST2 Versus Galectin-3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(2): 158-166. doi: 10.1016/j.
 8. Griценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *Cardiosomatics*. 2021; 12(1): 5–10. (In Russian) doi: 10.26442/22217185.2021.1.200756
 9. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40): 3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
 10. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
 11. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A. Left ventricle torsion in an idiopathic His left branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (7): 121-124. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2017-7-121-124
 12. Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res*. 2019; 7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
 13. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications *JASE*. 2009; 22(12): 1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
 14. van Woerden G., Gorter T.M., Westenbrink B.D. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 1559-1566. doi: 10.1002/ejhf.1283.
 15. Vianello E., Dozio E., Bandera F., Schmitz G., Nebuloni M. Dysfunctional EAT thickness may promote maladaptive heart remodeling in CVD patients through the ST2-IL33 system, directly related to EPAC protein expression. *Sci Rep*. 2019; 9: 10331. doi: 10.1038/s41598-019-46676-w.
 16. Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Danik S.B. Cmr quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013; 6:944–954. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
 17. Zhang T., Xu C., Zhao R., Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 697837. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
 18. Zhang Y., Shen-Yi Li, Juan-Juan Xie, Yuan Wu. Twist/untwist parameters are promising evaluators of myocardial mechanic changes in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2020; 43(6): 587–593. doi: 10.1002/clc.23353.
 19. Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res*. 2019;7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
 20. Seliger S.L., Ginsberg E., Gottdiener J., Christenson R., DeFilippi C. Soluble ST2 and galectin-3 are associated with subclinical diastolic dysfunction in older adults. Paper presented at: American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions; March 29, 2014; Washington, DC

Для цитирования: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Бобровская Е.Е. Сывороточные биомаркеры сердечной недостаточности и параметры механики левого желудочка в ранней диагностике диастолической дисфункции у пациентов с эпикардальным ожирением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-6-15

To cite: Griценко O.V., Chumakova G.A., Bobrovskaya E.E. Serum biomarkers and left ventricular mechanics in the diagnosis of diastolic dysfunction in patients with epicardial obesity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-6-15