

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.1-008.9:616.379-008.64:575.21

А.В. Осокина ✉, В.Н. Каретникова, О.М. Поликутина, Т.Б. Печерина, О.В. Груздева,  
Ю.А. Дылева, А.Н. Коков, Н.К. Брель, О.Л. Барбараш

## Значение метаболического фенотипа и сывороточных проколлагенов для формирования постинфарктного кардиофиброза у пациентов с сохраненной фракцией выброса

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

✉ Осокина Анастасия Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-7784-5824,  
e-mail: av.osokina80@yandex.ru

Каретникова Виктория Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией;  
orcid.org/0000-0002-9801-9839

Поликутина Ольга Михайловна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр.; orcid.org/0000-0001-7458-6962

Печерина Тамара Борзалиевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; orcid.org/0000-0003-3996-3325

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией; orcid.org/0000-0002-7780-829X

Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-6890-3287

Коков Александр Николаевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией; orcid.org/0000-0002-7573-0636

Брель Наталья Кирилловна, рентгенолог; orcid.org/0000-0002-5643-4022

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор;  
orcid.org/0000-0002-4642-3610

### Резюме

**Цель исследования** – оценить значение индекса висцерального ожирения (ИВО), N-концевого пропептида проколлагена III типа (P11NP) и C-концевого пропептида проколлагена I типа (P1CP) в формировании кардиофиброза через 1 год после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и сохраненной фракцией выброса (ФВ).

**Материал и методы.** Обследованы 86 больных с ИМпST и сохраненной ФВ левого желудочка, каждому из которых выполнялась коронарография со стентированием симптомзависимой артерии, вычислялся ИВО; в 1-е сутки госпитализации и через 1 год в сыровотке венозной крови определялась концентрация P11NP, P1CP. Также через 1 год наблюдения проводилась магнитно-резонансная томография с целью выявления кардиофиброза.

**Результаты.** В зависимости от значений ИВО пациенты были распределены на группы: с нормальным ( $n=63$ , 73,3%) и повышенным ( $n=23$ , 26,7%) ИВО. Выявлено увеличение концентрации P11NP у пациентов обеих групп во всех точках определения относительно значений контрольной группы ( $p<0,001$ ). Через 1 год наблюдения в группах с нормальным и повышенным ИВО были выделены подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия кардиофиброза. Среди пациентов с нормальным значением ИВО было отмечено 42 (66,7%) человека с кардиофиброзом и 21 (33,3%) – без него, среди лиц с повышенным ИВО – 13 (56,5%) и 10 (43,5%) пациентов соответственно. Наибольшая концентрация P11NP выявлена в подгруппе с повышенным ИВО без кардиофиброза. Концентрация P1CP в подгруппах с нормальным ИВО без кардиофиброза и с его наличием уменьшилась через год ( $p=0,010$  и  $p<0,001$ ), так же как и в подгруппах с повышенным ИВО без кардиофиброза и с его наличием ( $p=0,027$  и  $p=0,043$ ).

**Заключение.** Установлена прогностическая значимость повышения концентрации P11NP, гликемии натощак в 1-е сутки ИМпST с сохраненной ФВ на фоне повышенных ИВО, индекса массы тела для формирования кардиофиброза через 1 год.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, кардиофиброз, маркеры фиброобразования, метаболический фенотип

**Для цитирования:** Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Печерина Т.Б., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Коков А.Н., Брель Н.К., Барбараш О.Л. Значение метаболического фенотипа и сывороточных проколлагенов для формирования постинфарктного кардиофиброза у пациентов с сохраненной фракцией выброса. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 194–206. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-194-206

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках фундаментальной темы НИИ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона».

Поступила 01.11.2020

Поступила после доработки 09.06.2021

Принята к печати 28.06.2021

A.V. Osokina , V.N. Karetnikova, O.M. Polikutina, T.B. Pecherina, O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dyleva, A.N. Kokov, N.K. Brel', O.L. Barbarash

## Significance of the metabolic phenotype and serum procollagens for the formation of postinfarction myocardial fibrosis in patients with preserved ejection fraction

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

✉ Anastasiya V. Osokina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher; orcid.org/0000-0002-7784-5824,  
e-mail: av.osokina80@yandex.ru

Viktoriya N. Karetnikova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Laboratory; orcid.org/0000-0002-9801-9839

Ol'ga M. Polikutina, Dr. Med. Sci., Leading Researcher; orcid.org/0000-0001-7458-6962

Tamara B. Pecherina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher; orcid.org/0000-0003-3996-3325

Ol'ga V. Gruzdeva, Dr. Med. Sci., Head of Laboratory; orcid.org/0000-0002-7780-829X

Yuliya A. Dyleva, Cand. Med. Sci., Senior Researcher; orcid.org/0000-0002-6890-3287

Aleksandr N. Kokov, Dr. Med. Sci., Head of Laboratory; orcid.org/0000-0002-7573-0636

Natal'ya K. Brel', Radiologist; orcid.org/0000-0002-5643-4022

Ol'ga L. Barbarash, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS, Director;  
orcid.org/0000-0002-4642-3610

### Abstract

**Objective.** To evaluate the value of the visceral obesity index (IVO), N-terminal procollagen type III propeptide (PIIINP), and C-terminal procollagen type I propeptide (PICP) in the formation of cardiofibrosis one year after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with percutaneous coronary intervention (PCI) and preserved ejection fraction (EF).

**Material and methods.** 86 patients with STEMI and preserved left ventricular EF were examined. Each of them underwent coronary angiography with stenting of a symptom-dependent artery. On the first day of hospitalization and 1 year later IVO was calculated, the concentration of PIIINP, PICP was determined in the venous blood serum. At the one year follow-up, late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging was performed to detect cardiofibrosis value.

**Results.** Depending on IVO, the sample was divided into groups: with a normal value (n=63, 73.3%), increased (n=23, 26.7%). The levels of PIIINP were high in all group of patients in comparison with control group at all points of determination (p<0.001). In 1 year follow-up both groups were divided according to the presence of cardiofibrosis. Among patients with a normal IVO value, 42 (66.7%) people with cardiofibrosis and 21 (33.3%) people without cardiofibrosis were noted. Among individuals with increased IVO, 13 (56.5%) patients with cardiofibrosis and 10 (43.5%) without cardiofibrosis were identified. The highest concentration of PIIINP was found in the group with increased IVO without cardiofibrosis. In groups with normal IVO without cardiofibrosis and with cardiofibrosis, the PICP concentration decreased by year (p=0.010 and p<0.001). In the group with increased IVO without cardiofibrosis and with cardiofibrosis, a decrease in PICP concentration was also revealed after a year (p=0.027 and p=0.043).

**Conclusion.** The prognostic significance of an increase in the concentration of PIIINP and fasting glycemia on the 1st day of STEMI with preserved EF against the background of increased IVO and body mass index for the formation of cardiofibrosis in a year was established.

**Keywords:** myocardial infarction, cardiofibrosis, fibrosis markers, metabolic phenotype

**For citation:** Osokina A.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.M., Pecherina T.B., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Kokov A.N., Brel' N.K., Barbarash O.L. Significance of the metabolic phenotype and serum procollagens for the formation of postinfarction myocardial fibrosis in patients with preserved ejection fraction. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (2): 194–206 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-194-206

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted within the framework of the fundamental topic of the research institute “Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region”.

Received November 01, 2020

Revised June 09, 2021

Accepted June 28, 2021

## Введение

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, на протяжении нескольких десятилетий неуклонно растет численность пациентов, страдающих ожирением [1, 2]. Доказано, что ожирение является одним из основных факторов риска возникновения и прогрессирования таких заболеваний, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) II типа, а также внезапной коронарной смерти [1]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют патологическое влияние на миокард биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами при ожирении. По результатам Фрамингемского исследования установлена прямая зависимость риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) от индекса массы тела независимо от гендерных различий [3]. Важно отметить, что ХСН является самым частым исходом ИБС.

В настоящее время активно изучаются особенности формирования и прогрессирования ХСН, развившейся на фоне инфаркта миокарда (ИМ) с сохраненной сократительной способностью миокарда, — так называемой диастолической ХСН. Известно, что диастолическая дисфункция является следствием фиброзирования миокарда, при котором изменяются состав и структура внеклеточного матрикса. Ведется исследование широкого спектра сывороточных биомаркеров фиброзирования [4–6]. Изучаемые маркеры продемонстрировали универсальность реагирования как при фиброзировании миокарда, так и при ожирении. Учитывая эту особенность, можно рассматривать маркеры фиброзирования с позиции перспективного прогностического инструмента у больных с ИМ на фоне ожирения.

Однако следует помнить и о влиянии на концентрацию любого сывороточного биомаркера целого ряда патологических состояний (онкологические заболевания, лучевая терапия, различные системные заболевания, остеопороз и др.). По этой при-

чине считается, что магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием на сегодняшний день является наиболее доступным и информативным методом диагностики фиброза миокарда [7]. Очевидно, что комплексный подход в диагностике миокардального фиброза позволит своевременно и с высокой степенью достоверности выделять пациентов с высоким риском неблагоприятного течения отдаленного постинфарктного периода. В настоящей работе проводилось изучение N-концевого пропептида проколлагена III типа (P3NP) и C-концевого пропептида проколлагена I типа (P1CP), наиболее точно отражающих активность процесса фиброзирования миокарда [8].

Цель нашего исследования — оценить значение метаболического фенотипа (индекса висцерального ожирения — ИВО), сывороточных маркеров фиброза (P1CP, P3NP) для формирования кардиофиброза через год после ИМпСТ с сохраненной ФВ.

## Материал и методы

В исследование вошли 86 человек, госпитализированных в стационар с диагнозом инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ). Перед включением в исследование все пациенты проходили процедуру подписания информированного согласия на участие. Критериями включения в данный протокол считались: установленный диагноз ИМпСТ в течение 24 ч с момента развития болевого синдрома, возраст больного 18 лет и старше, острая сердечная недостаточность (ОСН) по Killip от I до III включительно, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 50% и более. Критериями исключения стали: хронические заболевания в стадии обострения и/или наличие психических заболеваний, острый коронарный синдром, являющийся осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, указание на перенесенный ИМ в анамнезе, возраст больного 81 год и старше, ОСН по Killip IV, ФВ ЛЖ 49% и менее.

В случае смерти пациента в течение 1-х суток ИМ больной считался выбывшим из исследования; его данные не включались в итоговый анализ материала исследования. В представленной выборке мужчины составили подавляющее большинство – 73,3% (n=63), женщины – 26,7% (n=23). Все женщины, вошедшие в исследование, находились в менопаузальном периоде.

На момент госпитализации все пациенты подвергались стандартным инструментальным и лабораторным диагностическим процедурам. Эхокардиография проводилась на аппарате Sonos 2500 (США), коронароангиография выполнялась на ангиографической установке INNOVA 3100 (США), с последующим стентированием симптомзависимой артерии (в настоящем исследовании отсутствовало временное ограничение, равное 120 мин с момента развития болевого синдрома в грудной клетке до проведения реваскуляризации миокарда). В первые сутки госпитализации и спустя 12 мес у каждого пациента проводился забор крови с целью определения концентрации РИИИП и P1СР в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (лабораторные наборы BCM Diagnostics, США).

Спустя 1 год после развития ИМпST пациентам была выполнена МРТ сердца с введением контраста на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В качестве контрастного агента был использован парамагнитный контрастный препарат с гадолинием в концентрации 0,5 ммоль/мл. Для визуализации зон кардиофиброза, представляющих собой участки замедленного вымывания парамагнитного контрастного вещества из миокарда, выполняли отсроченное сканирование через 6 мин от введения препарата с использованием T1-взвешенных импульсных последовательностей со следующими параметрами сканирования: время эхо 24 мс, время повтора 1000 мс, угол наклона 90°, матрица 256×256, толщина среза 7 мм, ориентация

срезов по короткой оси ЛЖ. Полученные изображения в формате DICOM обрабатывали и анализировали с использованием свободного программного продукта Segment version 2.0 R 4265 (Medviso AB, Lund, Швеция). При наличии рубцовых изменений миокарда автоматически рассчитывался процент кардиофиброза от общей массы миокарда [7].

Медикаментозная терапия госпитального этапа была представлена стандартным рекомендованным перечнем групп препаратов (ацетилсалициловая кислота, β-блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, ингибиторы P2Y12).

В дизайн исследования входило формирование группы контроля, включающей 20 здоровых добровольцев, с целью сравнения полученных значений изучаемых маркеров. Данная группа была сопоставима с изучаемой выборкой пациентов по гендерному составу и возрастным колебаниям. Значения изучаемых маркеров в группе контроля составили: РИИИП – 7,2 [6,8; 7,5] нг/мл и P1СР – 179,2 [163,5; 194,9] нг/мл.

Определение концентрации P1СР и РИИИП в сыворотке венозной крови проводилось иммуноферментным методом с помощью микротитрационного планшета Cloud-clone Corp (USA). Микропланшет, представленный в данном наборе, предварительно покрывался антителом, специфичным к P1СР и РИИИП. Затем в соответствующие лунки микропланшета добавлялись стандарты или образцы с антителом, конъюгированным с биотином, специфичным к P1СР и к РИИИП. Далее в каждую лунку планшета добавлялся авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) и осуществлялась инкубация. После добавления раствора субстрата ТМВ только те лунки, которые содержали P1СР и РИИИП, биотин-конъюгированное антитело и фермент-конъюгированный авидин, демонстрировали изменение цвета. По завершении фермент-субстратной реакции изменение цвета измерялось спектрофотометрически при

длине волны  $450 \pm 10$  нм на ридере. Далее концентрация PICP и PIIINP в образцах определялась путем сравнения оптической плотности образцов со стандартной кривой.

Для каждого пациента был рассчитан индекс висцерального ожирения по следующим формулам: для мужчин  $ИВО = [ОТ/39,68 + (1,88 \times ИМТ)] \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$ ; для женщин  $ИВО = [ОТ/36,58 + (1,89 \times ИМТ)] \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$ , где ОТ – объем талии, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Для оценки кардиоваскулярного риска использовались следующие возрастные показатели: моложе 30 лет – 2,52; 30–42 года – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52 года – 66 лет – 1,93; старше 66 лет – 2,0. О значимом возрастании сердечно-сосудистого риска свидетельствует превышение указанных значений ИВО [2].

Полученные результаты обрабатывались с применением программы Statistica 7.0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания центральных тенденций и дисперсий рассчитывали медианы и интерквартильный размах (Ме, 25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия Манна–Уитни. Динамика показателей в зависимых группах определялась с помощью критерия Вилкоксона. Для показателей, определяющих высокий риск формирования кардиофиброза через 1 год после ИМпСТ, использовался пошаговый дискриминантный анализ, начиная с наиболее значимого. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

## Результаты

Изучение анализируемой выборки проводилось в зависимости от значений ИВО. Таким образом, было выделено две группы:

1-я группа – ИВО нормальный (n=63, 73,3%), 2-я группа – ИВО повышенный (n=23, 26,7%). В таблице 1 представлены клиничко-анамнестические характеристики обеих групп. Сравнительный анализ показал, что пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, однако имелись различия по гендерному составу: в 1-й группе мужчин было больше по сравнению со 2-й группой (p=0,004). Достоверных различий по медиане ИМТ не было, однако среди лиц с повышенным ИВО было значимо больше пациентов с ожирением (по значению ИМТ) различной степени выраженности. Так, во 2-й группе ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более встречался у каждого второго пациента, в 1-й группе – у каждого четвертого (p=0,012). Не выявлено значимых различий по частоте клинических проявлений стенокардии и проведению ЧКВ в анамнезе (p=0,350 и p=0,452). Кроме того, при сравнении групп с кардиофиброзом и без него оказалось, что значимые различия по времени госпитализации с момента развития болевого синдрома в грудной клетке до проведения экстренной реваскуляризации миокарда отсутствуют (p=0,385).

Среди пациентов с повышенным ИВО СД II типа встречался более чем в 2 раза чаще по сравнению с группой с нормальным индексом, однако различия не были статистически значимыми (p=0,077). В группе 1 курильщиков было достоверно больше, чем в группе 2 (p=0,004).

Динамика PIIINP в течение всего периода наблюдения в зависимости от значения ИВО представлена на рисунке 1. Очевидно, что в группе с нормальным ИВО секреция PIIINP была выражена наиболее ярко по сравнению с группой с повышенным ИВО, однако сравнение полученных данных на каждом этапе определения показателя не продемонстрировало достоверных различий между группами. Кроме того, колебания уровня маркера в каждой из групп также не имели достоверных различий (p>0,05). Следует подчеркнуть значимое

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от значения ИВО**

Table 1. Clinical and anamnesic characteristics of patients depending on the value of the visceral adiposity index

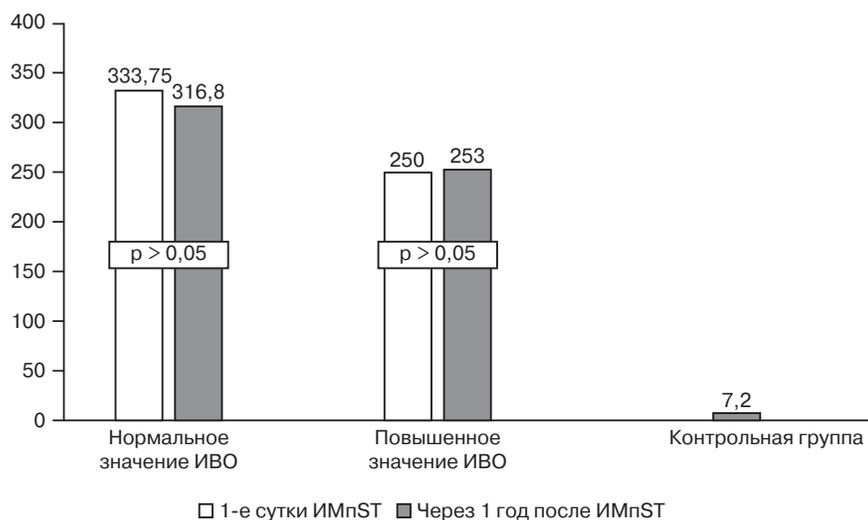
Показатель	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=23)	p
Возраст, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], лет	59 [52; 64]	57 [52; 64]	0,785
ИМТ, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], кг/м <sup>2</sup>	27,05 [24,38; 29,98]	30,48 [26,12; 32,45]	0,075
Гликемия натощак, ммоль/л	5,67 [5,07; 6,2]	5,90 [5,5; 8,1]	0,037
Мужчины, n (%)	52 (82,5)	12 (52,2)	0,004
Женщины, n (%)	11 (17,5)	11 (47,8)	0,004
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	15 (23,8)	12 (52,2)	0,012
СД II типа, n (%)	5 (7,9)	5 (22)	0,077
Анамнез ГБ более 5 лет, n (%)	42 (66,7)	20 (87)	0,063
Гиперхолестеринемия, n (%)	10 (15,9)	8 (34,8)	0,056
Курение, n (%)	38 (60,3)	6 (26,1)	0,004
Клиника стенокардии в анамнезе, n (%)	18 (28,6)	9 (39,1)	0,350
ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,6)	1 (4,3)	0,452
Острая сердечная недостаточность по Killip, n (%)			
I	46 (73)	18 (78,3)	0,423
II	10 (15,9)	3 (13)	0,745
III	7 (11,1)	2 (8,7)	0,549
Локализация ИМ, n (%)			
передняя	35 (55,6)	14 (60,9)	0,845
задняя	28 (44,4)	9 (39,1)	0,845
Время от развития болевого синдрома до рентгенооперационной, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], ч	10,7 (10,2; 11,3)	11,2 (10,5; 11,7)	0,257
SYNTAX Score исходно, n (%)			
≤ 22 баллам	60 (95,2)	21 (91,3)	0,613
≥ 23 баллам	2 (3,2)	1 (4,3)	1,000
SYNTAX Score остаточный, n (%)			
< 18 баллов	36 (57,1)	12 (52,2)	0,066

повышение концентрации PIIINP у пациентов 1-й и 2-й групп во всех точках определения относительно значений контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 2 представлена динамика концентрации P1CP. Межгрупповое сравнение значений P1CP в 1-е сутки ИМ и спустя 1 год от индексного события продемонстрировало отсутствие достоверных различий. Однако при сравнении изменения концентрации внутри каждой группы было выявлено ее значимое снижение с 1-х суток заболевания к концу периода наблюдения в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Как и предыдущий маркер, полученные значения P1CP обеих групп демонстриро-

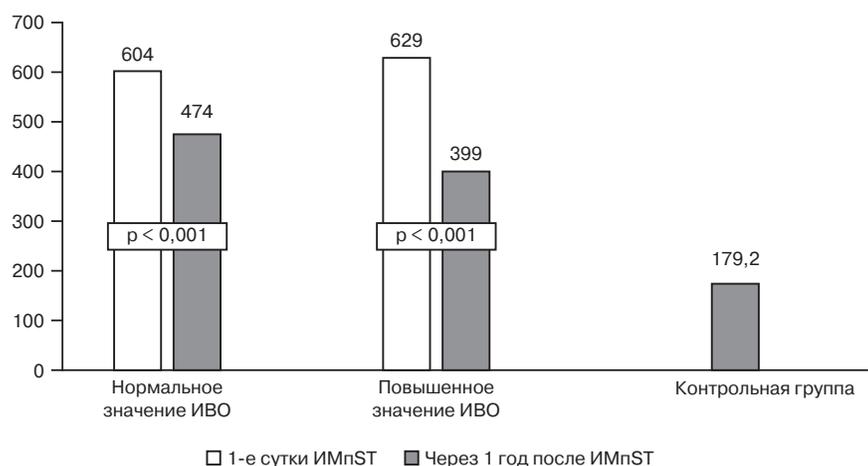
вали значимое превышение аналогичных показателей группы контроля ( $p < 0,001$ ).

Спустя 1 год в каждой группе по результатам МРТ было определено число пациентов с признаками кардиофиброза. Сравнительный анализ показал их сопоставимость по этому параметру ( $p = 0,512$ ). Среди пациентов с нормальным значением ИВО выявлены 42 (66,7%) человека с кардиофиброзом и 21 (33,3%) – без него. Среди лиц с повышенным ИВО у 13 (56,5%) пациентов был кардиофиброз и у 10 (43,5%) – отсутствовал. Далее проводилась оценка динамики PIIINP и P1CP в группах с нормальным и повышенным ИВО в зависимости от наличия кардиофиброза.



**Рис. 1.** Динамика PIIINP (нг/мл) в течение всего периода наблюдения в зависимости от значения ИВО

*Fig. 1. Dynamics of PIIINP during the entire observation period depending on the value of the visceral adiposity index*



**Рис. 2.** Динамика PICP (нг/мл) в течение всего периода наблюдения в зависимости от значения ИВО

*Fig. 2. Dynamics of PICP during the entire observation period depending on the value of the visceral adiposity index*

На рисунке 3 отражены динамические изменения концентрации PIIINP. Оценивая изменения внутри каждой подгруппы, важно отметить значимое снижение концентрации данного маркера к 1-му году наблюдения в подгруппе с нормальным значением ИВО без признаков кардиофиброза ( $p=0,010$ ).

В то же время наблюдалась выраженная секреция маркера на годовом этапе в подгруппе повышенного ИВО без признаков кардиофиброза ( $p=0,037$ ) относительно 1-

суток заболевания, а в подгруппе с повышенным ИВО и признаками кардиофиброза имела место противоположная тенденция – снижение концентрации PIIINP по сравнению с 1-ми сутками ИМ ( $p=0,041$ ). Только в подгруппе с нормальным ИВО и наличием кардиофиброза не удалось выявить каких-либо значимых различий. При сравнении концентрации PIIINP между группами в 1-е сутки заболевания оказалось, что в подгруппе с нормальным ИВО без кардиофиброза она зна-

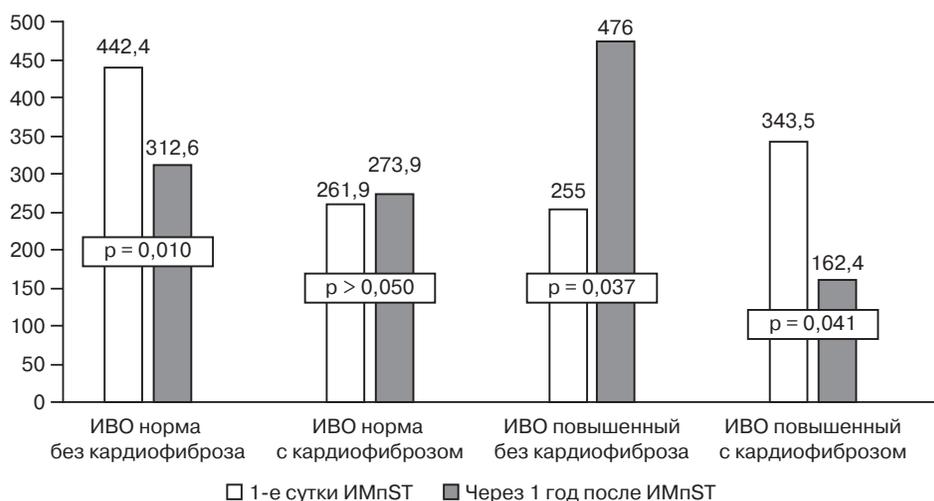


Рис. 3. Динамика концентрации PIIINP (нг/мл) в группах с различным ИВО в зависимости от наличия кардиофиброза

Fig. 3. Dynamics of PIIINP concentration in groups with different visceral adiposity index depending on the presence of cardiomyopathy

чимо выше, чем в подгруппах с нормальным ИВО и кардиофиброзом, а также с повышенным ИВО без кардиофиброза ( $p=0,002$ ). При сравнении этого показателя в подгруппе с нормальным ИВО без кардиофиброза с подгруппой повышенного ИВО и кардиофиброзом выявлена тенденция к достоверности различий ( $p=0,057$ ). Через 1 год после ИМпСТ наибольшая концентрация данного маркера выявлена

в подгруппе повышенного ИВО без кардиофиброза. При этом она значительно превышала концентрацию PIIINP подгрупп с нормальным значением ИВО как с наличием кардиофиброза, так и без него, а также превышала концентрацию PIIINP подгруппы с повышенным ИВО и кардиофиброзом ( $p<0,001$ ).

Динамика концентрации PICP с момента развития заболевания до окончания

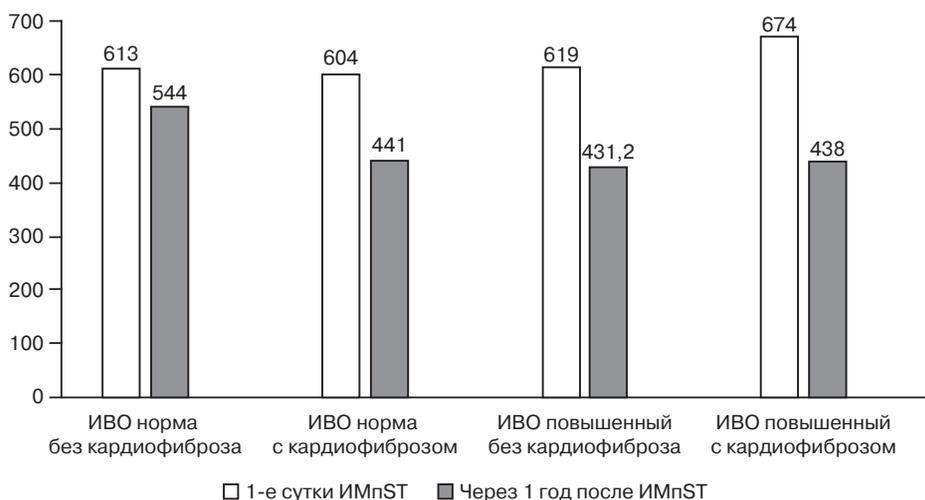


Рис. 4. Динамика концентрации PICP (нг/мл) в группах с различным ИВО в зависимости от наличия кардиофиброза

Fig. 4. Dynamics of PICP concentration in groups with different visceral adiposity index depending on the presence of cardiomyopathy

**Результаты пошагового дискриминантного анализа для показателей, влияющих на развитие кардиофиброза через 1 год после ИМпСТ\***

Table 2. Results of stepwise discriminant analysis for indicators affecting the development of cardiofibrosis in 1 year after ST-segment elevation myocardial infarction

Показатель	Шаг	Wilks' Lambda	p	Функции классификации	
				I	II
РПНП (1-е сутки)	1	0,916326	0,033	0,294	0,705
Гликемия натощак	2	0,914694	0,037	0,286	0,378
ИВО повышенный	3	0,910864	0,039	0,181	0,818
Возраст	4	0,586688	0,047	2,087	2,063
ИМТ	5	0,535374	0,049	1,534	1,642
С-константа	–	–	–	-108,564	-113,310

\*Wilks' Lambda модели 0,57676782,  $p < 0,0081$ .

1-го года наблюдения представлена на рисунке 4. Очевидно, что уровень данного маркера имел тенденцию к снижению в каждой из подгрупп независимо от значений ИВО и наличия/отсутствия признаков кардиофиброза. В группе с повышенным ИВО и наличием кардиофиброза наблюдался один из наиболее низких уровней данного маркера. В подгруппах с нормальным значением ИВО без кардиофиброза и с его наличием отмечено значимое снижение концентрации этого маркера через 1 год ( $p=0,010$  и  $p < 0,001$ ), так же как и у пациентов с повышенным ИВО без кардиофиброза и с его наличием ( $p=0,027$  и  $p=0,043$ ). Однако по результатам межгруппового сравнения концентрации РПСР на каждом этапе исследования значимых различий не выявлено.

Далее проведен дискриминантный анализ, в ходе которого оценивалось значение сывороточных маркеров фиброза, а также клинико-anamnestических характеристик пациентов для выявления кардиофиброза через 1 год после ИМпСТ. Для оценки каждого из исследуемых показателей был использован пошаговый дискриминантный анализ (методом включения признаков, начиная с наиболее значимого). Исходно в анализ вошли следующие показатели: РПСР, РПНП, гликемия натощак, повышенный ИВО, возраст, длительность анам-

неза артериальной гипертензии, ИМТ. Выбор факторов зависел от значимости их влияния на развитие кардиофиброза через 1 год после ИМпСТ согласно результатам однофакторного анализа. В конечную дискриминантную функцию вошли пять параметров: концентрация РПНП в 1-е сутки ИМпСТ, гликемия натощак, повышенный ИВО, возраст и ИМТ (табл. 2). Согласно полученным данным, наиболее прогностически значимым маркером в отношении выявления кардиофиброза через год после ИМпСТ у пациентов с сохраненной ФВ стало повышенное значение РПНП в 1-е сутки заболевания.

Следующим по значимости фактором явилась гликемия натощак. Кроме того, свое негативное влияние оказывают как возраст пациента, так и повышенное значение ИВО. Последним фактором, влияющим на развитие кардиофиброза в постинфарктном периоде в изучаемой выборке пациентов, был повышенный ИМТ. Такие факторы, как РПСР и длительность анамнеза артериальной гипертензии, оказались вне модели, поскольку не продемонстрировали своего влияния на формирование кардиофиброза у больных с ИМпСТ через 1 год после индексного события. Время от развития болевого синдрома до ЧКВ и эффективность вмешательства отражены в таблице 1.

Таблица 3

**Вероятность правильной классификации**

Table 3. Probability of correct classification

Показатель	Процент правильной классификации	I	II
I	90,00000	52	19
II	75,00000	10	23
Общий	84,37500	62	42

Вероятность правильной классификации модели составила 84,375% (табл. 3).

**Обсуждение**

В настоящей работе представлены результаты исследования формирования кардиофиброза у пациентов в отдаленном периоде после ИМпСТ в зависимости от метаболического фенотипа. Критерием деления выборки на две группы был выбран ИВО, так как данный индекс в настоящее время считается показателем «функции жировой ткани» и чувствительности к инсулину [2]. Пациенты с нормальным значением выбранного индекса составили подавляющее большинство (73,3%), кроме того, у 68,6% пациентов было отмечено отсутствие ожирения (по ИМТ). Сравнительный анализ показал, что именно в группе с нормальным ИВО концентрация РИИНР была наибольшей как в 1-е сутки заболевания, так и через 1 год при сравнении с данным показателем в группе с повышенным ИВО.

Следует отметить, что ИВО является математическим индексом, основанным на вычислении значений антропометрических, метаболических показателей, и отражает распределение и функции жировой ткани. Согласно результатам ряда исследований, данный индекс продемонстрировал связь с кардиометаболическим риском в общей популяции [9, 10].

В настоящее время проблемы ожирения и его прогностической значимости по-прежнему продолжают активно обсуждаться в научном сообществе. В ходе исследований у лиц с ожирением было обнаружено увеличение коллагена во внеклеточном

пространстве. А при проведении исследований на животных моделях с ХСН были выявлены рост продуктов распада коллагена и усиление активности металлопротеиназ. Очаги фиброза у мышечной ткани с ожирением располагались преимущественно вокруг коронарных сосудов, на месте кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [11, 12].

Дополнительное деление обеих групп в зависимости от наличия кардиофиброза позволило выявить различные закономерности колебания концентрации изучаемых маркеров. Повышенное значение ИВО отражает патологическую активность жировой ткани, которая, как известно, является одним из факторов фиброгенеза, представленного повышенной секрецией проколлагенов. Так, выявлена разнонаправленная тенденция изменения значений РИИНР: в подгруппе с нормальным ИВО без кардиофиброза концентрация маркера значительно снизилась с 1-х суток к 1-му году, тогда как в подгруппе с высоким ИВО без кардиофиброза она достоверно возросла за этот же период.

Известно, что РИИНР – это предшественник коллагена III типа и образуется в процессе его синтеза. Отличительной характеристикой данного маркера являются волокна малого диаметра и малое количество сшивок, что служит основой заместительного фиброза [13]. Можно предположить, что у пациентов с повышенным ИВО без кардиофиброза синтез РИИНР менее активен в остром периоде ИМ, а максимальную активность проявляет в более позднем постинфарктном периоде. Вероятно, данный факт объясняет отсутствие признаков кардиофиброза на МРТ у пациентов данной подгруппы на годовом этапе обследования, однако не исключена и вероятность отсроченного формирования фиброзной ткани в миокарде.

При сравнении клинико-анамнестических данных было выявлено большее число пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) именно в группе с повышенным ИВО, а также тенденция к большей частоте выявления СД II типа, артериальной ги-

пертензии и гиперхолестеринемии. Отсутствие постинфарктного кардиофиброза через год в этой «неблагоприятной», с учетом имеющихся факторов риска и характеристик метаболического профиля, группе также может быть проявлением феномена «парадокса ожирения» [2]. Доказано, что достаточно большое число пациентов с СН имеют избыточную массу тела, при этом большинство из них характеризуются сохраненной сократительной функцией миокарда ЛЖ. Установлено, что факт ожирения у пациентов, страдающих СН, ассоциирован с наименьшей летальностью по сравнению с пациентами с СН без ожирения [2].

Иная ситуация выявлена в группе с нормальным ИВО без кардиофиброза. Учитывая максимальную концентрацию PIIINP в 1-е сутки заболевания, можно предположить, что у пациентов данной категории максимально «запускается» процесс очагового фиброзирование миокарда именно в остром периоде ИМ.

Анализ изменения значений PISCP в целом показал, что в каждой подгруппе наблюдалась одинаковая тенденция снижения концентрации от наибольших значений в 1-е сутки ИМ к наименьшим на годовом этапе исследования. К особенностям можно отнести наибольшую экспрессию PISCP в 1-е сутки в подгруппе с повышенным ИВО и кардиофиброзом, тогда как через год наивысшие значения данного маркера определялись у пациентов с нормальным ИВО без кардиофиброза. Доказано, что PISCP является предшественником коллагена I типа. Его волокна отличаются большим диаметром и многочисленными поперечными сшивками. Коллаген I типа ответственен за формирование фиброза миокарда диффузного характера [14]. С учетом описанных характеристик PISCP можно предположить, что у всех пациентов, независимо от метаболического фенотипа, в остром периоде ИМ инициируется формирование диффузного фиброзирование, однако у пациентов с повышенным ИВО и кардиофиброзом данная активность наиболее выражена [14].

Важно отметить, что процесс фиброгенеза инициирован в 1-е сутки ИМ в обеих группах независимо от метаболического фенотипа. Подтверждением тому служат значения PIIINP и PISCP, достоверно превышающие таковые в группе контроля.

Доказано, что ожирение «запускает» в организме ряд изменений, в числе которых гемодинамические и гормональные нарушения, а также метаболический дисбаланс. Каждое из таких патологических состояний способно привести к нарушению структуры и функции миокарда [15]. Одним из наиболее неблагоприятных изменений является развитие диастолической хронической сердечной недостаточности. Данное состояние опасно возникновением необратимых нарушений структуры миокарда при мнимом клиническом благополучии пациента [3, 15]. Согласно полученным данным, ожирение у пациентов с ИМ, в том числе с наличием патологического метаболического фенотипа (повышенный ИВО), стимулирует фиброзирование миокарда, что способствует ремоделированию сердца с максимально негативным влиянием на функцию миокарда.

Проведение дискриминантного анализа позволило выделить клинико-анамнестические характеристики пациентов, указывающие на неблагоприятное течение отдаленного периода ИМ, а именно развитие кардиофиброза уже через 1 год после ИМпST. Наибольшее прогностическое значение продемонстрировал PIIINP. Вероятно, внедрение в рутинную практику определения концентрации PIIINP в остром периоде ИМпST, особенно в сочетании с клинико-анамнестическими данными (гликемия натощак, ИВО, возраст, ИМТ), позволит своевременно выделять группу риска раннего развития фиброза миокарда, с последующей коррекцией терапии с использованием препаратов антифибротического действия.

Ограничением данного исследования является малочисленность анализируемой выборки.

## Заключение

Установлена прогностическая значимость повышения концентрации PIIINP, гликемии натощак в 1-е сутки ИМпСТ с сохраненной ФВ на фоне повышенных ИВО, ИМТ для формирования кардиофиброза через 1 год.

Кроме того, у пациентов с повышенным ИВО без кардиофиброза зарегистрирована максимальная экспрессия PIIINP на годовом этапе наблюдения, что может свидетельствовать о сохраняющейся активности фиброобразования миокарда и вероятном развитии кардиофиброза в более отдаленном периоде.

## Литература

1. Plourde B., Sarrazin J., Nault I., Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014; 12 (9): 1099–110. DOI: 10.1586/14779072.2014.952283
2. Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А., Верткин А.Л., Драпкина О.М., Лопатин Ю.М. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. СПб.; 2017: 3–164.
3. Artham S.M., Lavie C.J., Patel H.M., Ventura H.O. Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis. *Cardiomet. Synd.* 2008; 3 (3): 155–61. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00001.x
4. Yu J., Oh P.C., Kim M., Moon J., Park Y.M., Lee K. et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0182829. DOI: 10.1371/journal.pone.0182829
5. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (3): 17–21. DOI:10.15829/1728-8800-2018-3-17-21
6. Шилиева Н.В., Шукин Ю.В., Лимарева Л.В., Данильченко О.П. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (1): 32–6. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-32-36
7. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Печерина Т.Б., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Кашталап В.В. и др. Прединдикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Россий-*

- ский кардиологический журнал. 2020; 25 (2): 31–40. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3474
8. Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки.* 2016; 4: 54–66.
9. Галагудза М.М., Борщев Ю.Ю., Иванов С.В. Абдоминальное висцеральное ожирение как основа формирования метаболического синдрома: современное состояние проблемы. *University Therapeutic Journal.* 2020; 2 (1): 30–6.
10. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Груздева О.В., Артемова Т.П. и др. Пропептиды проколлагенов и индекс висцерального ожирения у больных инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса и различным метаболическим фенотипом. *Трансляционная медицина.* 2020; 7 (1): 22–32. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-22-32
11. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015; 14 (6): 42–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-42-47
12. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 21 (4): 89–96. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-89-96
13. Maruo S., Motoyama K., Hirota T., Kakutani Y., Yamazaki Y., Morioka T. et al. Visceral adiposity is associated with the discrepancy between glycated albumin and HbA1c in type 2 diabetes. *Diabetol. Int.* 2020; 11: 368–75. DOI:10.1007/s13340-020-00431-z
14. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.В., Иванова А.В., Груздева О.В., Рыженкова С.А. и др. Госпитальная динамика эхокардиографических показателей и их взаимосвязь с S-концевым пропептидом проколлагена I типа у больных инфарктом миокарда с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (2): 45–51. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3553
15. Таримов К.О., Субботкин М.В., Куланова А.А., Петренко В.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. и др. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм.* 2020; 17 (2): 208–19. DOI: 10.14341/omet12296

## References

1. Plourde B., Sarrazin J., Nault I., Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014; 12 (9): 1099–110. DOI: 10.1586/14779072.2014.952283

2. Arutyunov G.P., Babak S.L., Vasyuk Yu.A., Vertkin A.L., Drapkina O.M., Lopatin Yu.M., et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. St. Petersburg; 2017: 3–164 (in Russ.).
3. Artham S.M., Lavie C.J., Patel H.M., Ventura H.O. Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis. *Cardiomet. Synd.* 2008; 3 (3): 155–61. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00001.x
4. Yu J., Oh P.C., Kim M., Moon J., Park Y.M., Lee K. et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0182829. DOI: 10.1371/journal.pone.0182829
5. Drapkina O.M., Gegenava B.B. N-terminal propeptide of collagen type III as a proposed marker of myocardial fibrosis in type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018; 17 (3): 17–21 (in Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2018-3-17-21
6. Shilyaeva N.V., Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Danil'chenko O.P. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23 (1): 32–6 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-32-36
7. Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Pecherina T.B., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Kashtalov V.V. et al. Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (2): 31–40 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3474
8. Putyatina A.N., Kim L.B. Cardiac extracellular matrix and postinfarction reparative fibrosis (part 1). *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences.* 2016; 4: 54–66 (in Russ.).
9. Galagudza M.M., Borshchev Yu.Yu., Ivanov S.V. Abdominal visceral obesity as the basis for the formation of metabolic syndrome: current state of the problem. *University Therapeutic Journal.* 2020; 2 (1): 30–6 (in Russ.).
10. Osokina A.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Gruzdeva O.V., Artemova T.P. et al. Procollagen propeptides and visceral obesity index in patients with myocardial infarction with preserved ejection fraction and various metabolic phenotype. *Translational Medicine.* 2020; 7 (1): 22–32 (in Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-22-32
11. Drapkina O.M., Zyatenskova E.V. Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015; 14 (6): 42–7 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-42-47
12. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; 21 (4): 89–96 (in Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2016-4-89-96
13. Maruo S., Motoyama K., Hirota T., Kakutani Y., Yamazaki Y., Morioka T. et al. Visceral adiposity is associated with the discrepancy between glycated albumin and HbA1c in type 2 diabetes. *Diabetol. Int.* 2020; 11: 368–75. DOI: 10.1007/s13340-020-00431-z
14. Osokina A.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.V., Ivanova A.V., Gruzdeva O.V., Ryzhenkova S.A. et al. In-hospital changes of echocardiographic parameters and their relationship with the procollagen I C-terminal propeptide in patients with myocardial infarction and preserved left ventricle systolic function. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (2): 45–51 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3553
15. Tarimov K.O., Subbotkin M.V., Kulanova A.A., Petrenko V.I., Kubyshev A.V., Fomochkina I.I. et al. Comparative analysis of cardiovascular system morphofunctional disorders' correction in a simulated metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2020; 17 (2): 208–19 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet12296

**Вклад авторов:** Осокина А.В. – обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных и программное обеспечение, написание текста рукописи, подготовка иллюстраций; Каретникова В.Н. – разработка дизайна исследования, написание текста: обзор и редактирование, проверка критически важного содержания; Поликутина О.М. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Печерина Т.Б. – сбор клинического материала; Груздева О.В. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Дылева Ю.А. – сбор клинического материала; Коков А.Н. – Обзор публикаций по теме статьи; Брель Н.К. – сбор клинического материала; Барбараш О.Л. – утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания

**Contribution.** Osokina A.V. – formal analysis and investigation, statistical data processing and/or software, writing – original draft, visualization; Karetnikova V.N. – study concept and design, supervision and validation, writing – review and editing; Polikutina O.M. – resources, supervision and validation; Pecherina T.B. – material collection and processing; Gruzdeva O.V. – resources, supervision and validation; Dyleva Yu.A. – material collection and processing; Kokov A.N. – resources; Brel' N.K. – material collection and processing; Barbarash O.L. – approval of the final version, supervision and validation.