

© ОСОКИНА А. В., КАРЕТНИКОВА В. Н., ПОЛИКУТИНА О. М., ИВАНОВА А. В., ГРУЗДЕВА О. В., ДЫЛЕВА Ю. А., КОКОВ А. Н., БРЕЛЬ Н. К., ПЕЧЕРИНА Т. Б., БАРБАРАШ О. Л.

УДК: 616.127-008.5-07-08

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-75-82

Сывороточные проколлагены и структурно-функциональные характеристики сердца в прогнозировании кардиофиброза после инфаркта миокарда

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

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности динамики маркеров фиброобразования С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ); выявить возможные взаимосвязи между концентрацией PICP и PIIINP со степенью кардиофиброза и диастолической дисфункцией (ДД) через один год после ИМ.

Материал и методы. В анализируемую выборку вошли больные ИМпСТ с сохраненной сократительной способностью миокарда левого желудочка (ЛЖ). В 1-е сутки ИМ фракция выброса по методике Симпсона составляла $\geq 50\%$. На 1-е и 12-е сутки заболевания, а также через 1 год у всех участников исследования в сыворотке венозной крови определялась концентрация PICP, PIIINP, проводилась стандартное эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции ЛЖ и определением следующих параметров: e' (смещение перегородочной части), Em (смещение латеральной части) и ИОЛП (индексированный объем левого предсердия). Спустя 1 год после ИМпСТ всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным веществом с целью определения выраженности фибротического поражения миокарда.

Результаты. Концентрация PICP достоверно снизилась к годовому этапу относительно госпитального периода ($p < 0,001$). Выявлены изменения концентрации PIIINP между 1-ми и 12-ми сутками ($p < 0,001$), и между 12-ми сутками и 1 годом ($p = 0,002$). Оба маркера имели повышенные значения в 1-е сутки заболевания и не снижались до уровня референсных значений на протяжении всего исследования. Согласно результатам МРТ оказалось, что 57% ($n=49$) наблюдаемых пациентов не имели признаков кардиофиброза (КФ) через 1 год после ИМ, а поражение $\geq 16\%$ имели 10,5% пациентов ($n=9$). Получены значимые корреляционные связи между КФ $\geq 16\%$ и концентрацией PIIINP на 12-е сутки ИМ ($r = 0,72$, $p = 0,041$), между КФ $\geq 16\%$ и e' (см/с) на 12-е сутки ($r = -0,66$, $p = 0,006$).

Заключение. Можно предположить, что выявление группы риска развития КФ и, как следствие, развитие ДД спустя 1 год после ИМпСТ возможно, определяя концентрацию маркеров фиброобразования на госпитальном этапе.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фиброобразование миокарда, диастолическая дисфункция, маркеры фиброобразования, сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса, отдаленный прогноз.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Осокина АВ, Каретникова ВН, Поликутина ОМ, Иванова АВ, Груздева ОВ, Дылева ЮА, Коков АН, Брель НК, Печерина ТБ, Барбараш ОЛ. Сывороточные проколлагены и структурно-функциональные характеристики сердца в прогнозировании кардиофиброза после инфаркта миокарда. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(6):75-82. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-75-82

Serum procollagens, structural and functional characteristics of the heart in prediction of cardiac fibrosis after myocardial infarction

A. V. Osokina, V. N. Karetnikova, O. M. Polikutina, A. V. Ivanova, O. V. Gruzdeva, Yu. A. Dyleva, A. N. Kokov, N. K. Brel, T.B. Pecherina, O. L. Barbarash
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

The aim of the research is to study the dynamics of fibrosing markers of C-terminal procollagen, type I propeptide (PICP) and N-terminal propeptide type III procollagen (PIIINP) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI); to identify possible correlation between concentration of PICP and PIIINP with the degree of cardiac fibrosis and diastolic dysfunction (DD) in a year after MI.

Material and methods. The analyzed sample included STEMI patients with preserved contractility of the left ventricular myocardium (LV). During MI 1-st day the ejection fraction due to Simpson method was $\geq 50\%$. On the 1-st and 12-th days of the disease, as well as in a year, the concentration of PICP, PIIINP in venous blood serum was determined in all the studied participants. Standard echocardiographic study was performed with an assessment of LV diastolic function and determination of the following parameters: e' (septal part displacement), Em (lateral part displacement), and IOLP (indexed left atrium volume). In a year after STEMI, all patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) with a contrast agent to determine the severity of fibrotic myocardial damage.

Results. PICP concentration significantly decreased by annual stage relative to hospital period ($p < 0,001$). Changes in PIIINP concentration were revealed during the 1st and 12th days ($p < 0,001$), and during the 12th day and a year ($p = 0,002$). Both markers showed increased values on the 1st day of the disease and did not decrease throughout the study. According to MRI results, it turned out that 57% ($n = 49$) of the observed patients had no signs of cardiac fibrosis (CF) in a year after myocardial infarction, while 10.5% of patients had a lesion $\geq 16\%$ ($n = 9$). Significant correlations were obtained between CF $\geq 16\%$ and PIIINP concentration on the 12th day of MI ($r = 0.72$, $p = 0.041$), between CF $\geq 16\%$ and e' (cm / s) on the 12th day ($r = -0.66$, $p = 0.006$).

Conclusion. One can assume that it is possible to reveal developing CF risk group and, therefore, the development of DD in a year after STEMI determining the concentration of fibrosis markers at hospital stage.

Key words: myocardial infarction, myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, fibrosis markers, heart failure, intact ejection fraction, long-term prognosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Osokina AV, Karetnikova VN, Polikutina OM, Ivanova AV, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Kokov AN, Brel NK, Pecherina TB, Barbarash OL. Serum procollagens, structural and functional characteristics of the heart in prediction of cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Siberian Medical Review.* 2020;(6):75-82. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-75-82

Актуальность

Фиброз является прогрессирующим процессом увеличения объема соединительной ткани с постепенным замещением ткани пораженного органа. Помимо естественного процесса старения, способствующего развитию фиброза, причинами его могут быть инфекционно-аллергические процессы, посттравматическое состояние, лучевая терапия и многие другие. Процессу фиброобразования подвержено и сердце. Фиброз миокарда является финальным следствием большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кардинальные структурно-функциональные изменения желудочков влекут за собой значительное ухудшение эластичности и сократимости миокарда [2] с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

Особый интерес представляет изучение сердечной недостаточности (СН) при сохраненной сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), в том числе после инфаркта миокарда (ИМ). В Российской Федерации на долю диастолической ХСН приходится более 50% от общего числа случаев [4]. Одним из наиболее значимых механизмов формирования и прогрессирования дисфункции миокарда ЛЖ является его фиброобразование. В настоящее время активно изучается диагностический и прогностический потенциал сывороточных биомаркеров фиброза миокарда (матриксных металлопротеиназ (ММР- 1, -3, -8, -9), С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP)) [5, 6, 7].

Однако информация о сывороточных биомаркерах не является высокоспецифичной. Известно, что на их концентрацию могут оказывать влияние различные патологические состояния (остеопороз, онкологические заболевания, заболевания соединительной ткани и др.). Золотым стандартом диагностики фиброза миокарда является эндомиокардиальная биопсия. Однако это инвазивная процедура с определенной вероятностью осложнений (до 0,8%). Данный факт оправдывает научный поиск высокоинформативных неинвазивных визуализирующих методов определения качественного и количественного параметров фиброза [8]. На сегодняшний день таким методом является магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолиниевым контрастом. Таким образом, есть основания предполагать, что применение неинвазивных визуализирующих методов обследования и определение концентрации сывороточных биомаркеров станут взаимодополняющими и позволят с высокой степенью достоверности прогнозировать и выявлять фиброз миокарда.

Цель. Оценить потенциальные связи динамики концентраций сывороточных маркеров фиброобразования со степенью кардиофиброза и нарушениями диастолической функции ЛЖ в течение года после ИМпСТ с сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Формирование исследуемой группы больных проводилось на протяжении 1,5

месяцев 2015 года с учетом критериев включения/исключения согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской Декларации. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие для участия в данном протоколе. Таким образом, анализу была подвергнута выборка из 86 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и сохраненной ФВ ЛЖ.

Критерии включения:

- диагноз ИМпСТ, установленный в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2015г.);

- возраст пациента более 18 лет;

- информированное согласие, подписанное пациентом;

- острая сердечная недостаточность по Killip I - III.

- ФВ ЛЖ (на 1-е сут ИМпСТ) \geq 50%.

Критерии исключения:

- возраст пациента более 80 лет;

- острый коронарный синдром, развившийся как осложнение чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования;

- острая сердечная недостаточность Killip IV;

- клинически значимая сопутствующая патология (обострение хронических заболеваний, наличие психических расстройств);

- ФВ ЛЖ (на 1-е сут ИМпСТ) $<$ 50%

- смерть больного в течение первых суток госпитализации.

Средний возраст пациентов составил 58,8 (\pm 5) лет. Сформированная выборка преимущественно состояла из мужчин ($n=63$ (73,3 %)). Женщины составили меньшую часть - 23 (26,7%); все они находились в постменопаузе. Все пациенты проходили стандартные лабораторные и инструментальные обследования с целью верификации диагноза ИМ. Помимо этого каждому пациенту выполнялась коронарография на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (General Electric, США) с последующим стентированием симптомозависимой артерии.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) при госпитализации - 1-е сутки (I точка), на 12-е сутки заболевания (II точка) и через 1 год после ИМпСТ (III точка) [9]. Определялись общепринятые размерные и объёмные показатели, глобальная систолическая функция ЛЖ и толщина стенок, состояние клапанного аппарата, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, аневризмы, повреждений папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике. ДФ ЛЖ оценивали на основании анализа трансмитрального потока в режиме импульсно-волнового доплера и смещения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой доплерографии (e' -смещение перегородочной части и E_m - смещение латеральной части). Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по методике Симпсона. Диастолическая дисфункция (ДД) подтверждалась при

наличии приведенных ниже критериев:

1. $E_m < 10$ см/с.
2. $e' < 8$ см/с.
3. индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м².

Определение концентрации P1CP и P11NP в сыворотке венозной крови проводилось всем пациентам в 1-е (точка I) и 12-е сутки (точка II) заболевания, а также спустя 1 год после ИМпСТ (точка III) методом иммуноферментного анализа с использованием лабораторных наборов BSM Diagnostics (США). Сравнение значений изучаемых сывороточных маркеров стало возможным благодаря формированию контрольной группы, состоящей из двадцати здоровых добровольцев (100%), сопоставимых по возрасту (57,9 года) и полу (мужской пол - 75% (n=15), женский пол - 25% (n=5)) с изучаемой выборкой. В контрольной группе концентрация P1CP составила 179,2 [163,5; 194,9] ng/ml, P11NP 7,2 [6,8; 7,5] ng/ml.

Спустя 1 год после ИМ проводилась оценка кардиофиброза (КФ) путем определения процента рубцовых изменений миокарда. Для этого пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. В качестве контрастного вещества использовался парамагнитный гадолиниевый препарат в концентрации 0,5 ммоль/мл. С целью визуализации зон КФ (участков замедленного вымывания парамагнитного контрастного вещества из миокарда) выполнялось отсроченное сканирование через 6 минут после введения препарата с использованием T1-взвешенных импульсных последовательностей со следующими параметрами сканирования: время эхо (TE) — 24 мс, время повтора (TR) — 1000 мс, угол наклона (FA) — 90°, матрица — 256x256, толщина среза — 7 мм, ориентация срезов по короткой оси ЛЖ. Полученные изображения в формате DICOM были обработаны и проанализированы с использованием свободного

программного продукта Segment version 2.0 R 4265 (Medviso AB, Lund, Швеция). При наличии рубцовых изменений миокарда автоматически рассчитывался процент КФ от общей массы миокарда.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Анализируемая выборка характеризуется высокой распространенностью факторов сердечно-сосудистого риска. Почти 50% всех пациентов активно курили на момент заболевания, более половины – длительно страдали артериальной гипертензией (АГ). Довольно большой процент пришелся на гиперхолестеринемию (22,1%) и ожирение (30,2%). Кроме того, у 5,8% пациентов был выявлен сахарный диабет 2 типа. Подавляющее большинство пациентов имели признаки острой СН, соответствующие I и II классам по Killip (84,9% и 10,5%, соответственно), 4 (4,6%) – Killip III.

В большинстве случаев тяжесть поражения коронарного русла не превышала 22 балла по шкале SYNTAX (n=79, 91,9%). Промежуточное и тяжелое поражение коронарных артерий (SYNTAX ≥ 23) выявлено в семи случаях (8,1%). Имплантация стентов выполнена 66 пациентам (76,7%), из них с лекарственным покрытием – 25 (29%). Остаточный балл по шкале SYNTAX менее 18 баллов отмечен в 63 случаях (73,2%). Показания для последующих плановых этапов реваскуляризации были определены у 13 пациентов (15,1%).

На протяжении всей госпитализации пациенты получали стандартную медикаментозную терапию (рекомендации Европейского общества кардиологов (2015г.), включающую гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -блокаторы, блокаторы Ca²⁺-каналов, нитраты. При проведении годового этапа наблюдения было отмечено, что антиагреганты принимали 71% пациентов (из них двойную антиагрегантную терапию - 27%), иАПФ – 70,1%, β -блокаторы – 80,3%, антагонисты кальция – 67%,

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов изучаемой выборки (n=86, 100%)

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients in the studied sample (n = 86, 100%)

| Показатели | n | % |
|--|----|------|
| Мужской пол | 63 | 73,3 |
| Женский пол | 23 | 26,7 |
| Артериальная гипертензия | 67 | 77,9 |
| Гиперхолестеринемия | 19 | 22,1 |
| Сахарный диабет | 8 | 9,3 |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ² (по классификации ВОЗ)) | 26 | 30,2 |
| Курение | 47 | 54,7 |
| Хроническая болезнь почек | 2 | 2,3 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 4 | 4,7 |
| Клиника хронической сердечной недостаточности в анамнезе | 6 | 7,0 |
| Чрескожное коронарное вмешательство (не ранее, чем за один год до настоящего исследования) | 3 | 3,5 |
| Фибрилляция предсердий | 4 | 4,7 |

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиографии на госпитальном этапе и через 1 год после ИМnST

Table 2

Dynamics of echocardiography indicators at the hospital stage and in a year after STEMI

| Показатели | Точки обследования | | | p |
|------------------|--------------------|------------------------|---------------------|--------|
| | I | II | III | |
| ФВ ЛЖ (%) | 59,0 [54; 63] | 62,0 [56,0; 65,0] * \$ | 53,0 [47; 56] * | <0,001 |
| Em (см/с) | 7,2 [6,3; 7,8] | 6,4 [4,2; 7,9] \$ | 6,5 [4,0; 7,3] * | 0,048 |
| E/e' | 9,9 [9,4; 10,2] | 11,1 [9,3; 13,2] * \$ | 13,9 [12,1; 14,5] * | 0,027 |
| ДЛAcр (мм.рт.ст) | 25,0 [21,0; 26,0] | 25,0 [23,0; 27,0] | 24,0 [21,0; 28,0] | 0,157 |
| e' (см/с) | 9,0 [8,6; 11,4] | 8,8 [7,5; 10,4] \$ | 8,6 [7,2; 9,4] | 0,047 |
| Объем ЛП | 80 [73; 90] | 84 [77; 92] * | 84,5 [79; 95] * | 0,004 |

Примечание: * p<0,05 по сравнению с точкой I, \$ p<0,05 по сравнению с точкой III; ДЛAcр-среднее давление легочной артерии, e'- смещение перегородочной части, Em - смещение латеральной части, ЛП-левое предсердие, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка.

Note: * p<0.05 compared to point I, \$ p<0.05 compared to point III; DLAm - average pulmonary artery pressure, e' - septal part displacement, Em - lateral part displacement, LA - left atrium, LVEF - left ventricular ejection fraction.

статины – 45%, нитраты – 19%, антикоагулянты – 6,4% больных.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы Statistica 7.0. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Три независимые группы сравнивались при помощи рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Динамика показателей в зависимых группах определялась с помощью критерия Вилкоксона. Зависимость между переменными определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

На годовом этапе наблюдения в зависимости от результата МРТ выборка была распределена следующим образом: 1 группа - без КФ – n=49 (57,0%) 2 группа - КФ ≤ 5% - n=18 (20,9%), 3 группа – КФ - 6%-15% – n=10 (11,6%), группа 4 – КФ ≥ 16% – n=9 (10,5%)

Результаты ЭХО-КГ представлены в таблице 2. Рассматривая структурно-функциональные характеристики сердца в динамике, следует отметить значимое снижение средних значений ФВ ЛЖ на годовом этапе обследования относительно 1-х суток ИМ (p=0,018), при этом у 12 пациентов они стали соответствовать промежуточному диапазону ФВ ЛЖ, средние значения которой составили 53,0 [47; 56]. Отрицательная динамика значения показателя e' наблюдалась с момента заболевания к году с различиями между всеми точками определения. Отношение E/e' демонстрировало увеличение на протяжении исследования, включая годовой этап, что свидетельствует о прогрессировании ДД. Значение Em снижалось в течение всего периода наблюдения от нормального до патологического низкого на годовом этапе. Полученные значения во всех трех точках статистически

значимо различались между собой. Также отмечено увеличение объема ЛП в течение года наблюдения.

В первые сутки ИМ признаки ДД выявлены у 25 (29,1%) пациентов, через 1 год отмечено увеличение их числа на 9 человек (10,5%), также произошло ухудшение систолической функции миокарда – ФВ снизилась у 15 (17,4%) человек.

На рисунке 1 представлена динамика концентрации изучаемых маркеров. Исходно высокая концентрация PICP 605 [560;670] ng/ml снизилась к годовому этапу наблюдения составила 441 [315; 530] ng/ml. Концентрации данного показателя имели значимые различия между II и III (p<0,001), I и III точками (p<0,001). Повышенная концентрация PIIINP (311,2 [220,1; 376,3] ng/ml снизилась к 12-м суткам заболевания (223,3 [195,3; 312,1] ng/ml и практически достигла исходных значений на годовом этапе обследования (312,6 [228,0; 383,8] ng/ml). Значимые различия имелись между I и II (p<0,001), II и III точками (p=0,002).

Следующим этапом была проведена оценка динамики концентрации изучаемых маркеров фиброобразования в течение периода наблюдения с учетом распространенности КФ.

На рисунке 2 представлены изменения концен-

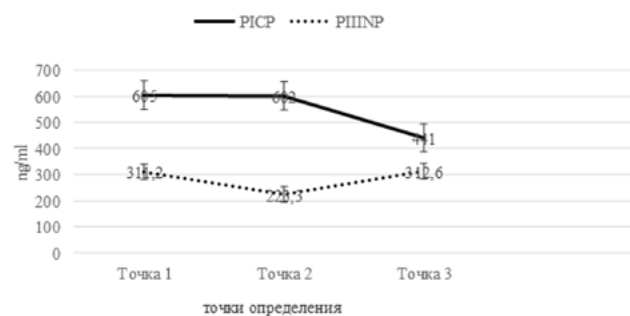


Рисунок 1. Динамика концентрации PICP и PIIINP в течение периода наблюдения.

Figure 1. Dynamics of PICP and PIIINP concentrations during the observation period.

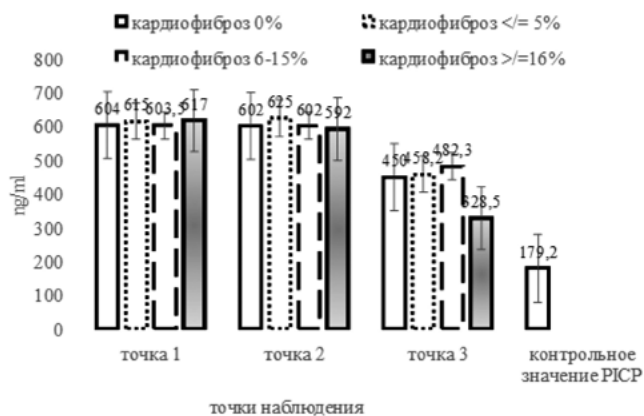


Рисунок 2. Динамика PICP в течение периода наблюдения в зависимости от % кардиофиброза по данным МРТ.

Figure 2. Dynamics of PICP during the follow - up period depending on % of cardiomyofibrosis according to MRI data.

трации PICP. Высокие стартовые значения снизились к годовому этапу наблюдения. Значимые различия были выявлены лишь при сравнении группы с КФ до 5% и группы с КФ более 16% во II точке определения ($p=0,034$) и групп с КФ 6-15% и $\geq 16\%$ ($p=0,038$). Кроме того, наблюдалось значимое снижение концентрации PICP во всех четырех группах (без КФ, с КФ до 5%, с КФ 6-15% и $\geq 16\%$) ($p^{1,3}<0,000$, $p^{2,3}<0,000$) на годовом этапе.

Аналогично предыдущему маркеру, на рисунке 3 отражены динамические изменения концентрации PIIINP в четырех группах в зависимости от распространенности КФ. При сравнении групп между собой в каждой точке определения существенных различий не выявлено. Однако получены значимые различия при сравнении каждой группы на разных этапах исследования. Таким образом, в группе без КФ выявлены различия на госпитальном этапе ($p<0,05$) и между 12-ми

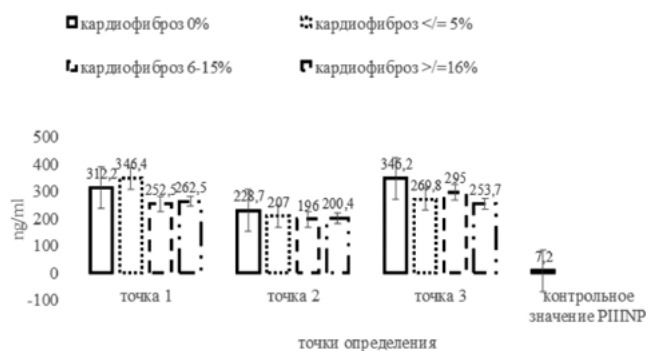


Рисунок 3. Динамика PIIINP в течение периода наблюдения в зависимости от % кардиофиброза по данным МРТ.

Figure 3. Dynamics of PIIINP during the follow-up period depending on % of cardiomyofibrosis according to MRI data.

сутками и годом ($p<0,05$); в группе с КФ до 5% – только на госпитальном этапе ($p<0,05$).

Изучены связи между объемом кардиофиброза и показателями диастолической функции (ЭХО-КГ), сывороточными маркерами фиброза миокарда и клинико-anamnestическими данными. Следует отметить, что пациенты (4 (4,7%)) с исходным постинфарктным КФ оказались равномерно представлены в анализируемых группах: по одному – с отсутствием (0%) и наличием КФ $\geq 16\%$, и два пациента – в группе с объемом КФ 6-15%. Результаты проведенного корреляционного анализа приведены в таблице 3.

Очевидно наличие прямой корреляционной связи между выраженностью КФ, биомаркерами фиброза и показателями диастолической функции. Динамическое наблюдение показателей ДФ продемонстрировало отрицательную динамику e' , свидетельствующую об усугублении ДД на годовом этапе наблюдения. Важно отметить, что наибольший процент КФ ($\geq 16\%$) ассоциирован с более высокими концентрациями

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа в зависимости от процента КФ, определяемого на МРТ

Table 3

Results of correlation analysis due to percentage of CF determined by MRI

| % кардиофиброза | Показатели | r | p |
|-----------------|---------------------------|-------|-------|
| 0 % | ФВ ЛЖ (%) 1-е сутки | 0,79 | 0,031 |
| 0-5% | Syntax ≤ 22 балла | 0,34 | 0,049 |
| | Ет (см/с) 12 сут | 0,82 | 0,041 |
| 6-15 % | PIIINP 1 сут | 0,37 | 0,047 |
| $\geq 16\%$ | e' (см/с) 12 сут | -0,66 | 0,006 |
| | ДЛАСр (мм.рт.ст.) 12 сут. | 0,49 | 0,037 |
| | E/e' 12 сут. | 0,76 | 0,037 |
| | PIIINP 12 сут | 0,72 | 0,041 |
| | PICP 1 год | 0,46 | 0,039 |

Примечание: ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, ДЛАСр-среднее давление легочной артерии, e' - смещение перегородочной части, Ет - смещение латеральной части, PICP - С-концевого пропептида проколлагена I типа, PIIINP - N-концевого пропептида проколлагена III типа, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка.

маркеров фиброзирования, определяемыми на 12-е сутки заболевания.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют существенную долю лиц (43%) с наличием МРТ-признаков КФ через 1 год после ИМпСТ с сохраненной ФВ ЛЖ. Степень выраженности КФ была различной, однако наиболее прогностически неблагоприятный объём КФ ($\geq 6\%$) [8] определен у 19 (22,1%), что составило половину всех пациентов с КФ. Известно, что фиброз миокарда является комплексным процессом, задействующим все клеточные компоненты миокарда [9], также служит причиной нарушения электрических взаимоотношений кардиомиоцитов, усугубления гипоксии из-за снижения плотности капилляров и приводит к ухудшению обменных процессов и функции желудочков в целом. Следствием таких изменений становятся нарушение систолы и диастолы, изменения толщины стенок и размеров камер сердца. Развившаяся на данном этапе ДД в последствии приводит к развитию диастолической СН [10].

Неблагоприятное течение отдаленного постинфарктного периода в данной работе подтверждено увеличением числа больных с признаками ДД по результатам ЭХО-КГ на годовом этапе. При этом следует подчеркнуть, что ДД не всегда является критерием наличия ХСН [11]. Однако, чаще всего ДД рассматривается с позиции неблагоприятного прогностического маркера у больных ИМ. Анализ научной литературы показал динамичность оценочных критериев ДФ – практическому применению предлагаются все более новые и точные критерии ее оценки. Столь пристальное внимание к нарушению ДФ миокарда ЛЖ обусловлено высокой распространенностью диастолической ХСН среди пациентов с ИБС в целом и неблагоприятным течением отдаленного постинфарктного периода [12].

Помимо инструментальных методов диагностики КФ и ДД, была выявлена неблагоприятная тенденция в динамике сывороточных маркеров фиброзирования. В настоящее время на пике «научной популярности» находятся такие маркеры, как матриксные металлопротеиназы-1-3, -8, -9 (ММП-1-3, -8, -9), С-концевой телопептид коллагена типа I (СІТР), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, -4 (ТИМП-1, -4), галектин-3, фактор роста соединительной ткани, стимулирующий фактор роста (ST2) [5, 6, 7]. В представленной работе изучены динамические изменения концентрации P1СР и P11NР – маркеров синтеза коллагена. Доказано, что источником синтеза коллагена I и III типов являются проколлагеновые предшественники, содержащие P1СР и P11NР. Целостная структура кардиомиоцитов и направление в них миофибрилл обеспечивается за счет коллагена I и III типов. Изменение синтеза и деградации коллагена лежит в основе ремоделирования сердца. Преобладание синтеза коллагена III типа над синтезом коллагена I типа составляет основу фиброзирования миокарда и потери связей между кардиомиоцитами. Все эти процессы приводят

к повреждению структуры и непосредственно функции миокарда [13]. Оба маркера демонстрировали повышенные концентрации в первые сутки заболевания, что является естественной ответной реакцией на сосудистую катастрофу, сопровождающуюся активацией симпатoadrenalовой системы, воспаления и фиброгенеза. С большой долей вероятности можно предположить, что экспрессия маркеров фиброирования на госпитальном этапе инициирует развитие КФ. Выявленные связи предполагают наличие прогностического потенциала сывороточных проколлагенов, а именно P1СР и P11NР, в отношении развития КФ через год после ИМ с исходно сохраненной систолической функцией. Установленное увеличение числа пациентов с ДД к году наблюдения свидетельствует о прогрессировании СН, которая пока не характеризуется явными клиническими проявлениями.

Ценная информация получена в результате корреляционного анализа между показателями ЭХО-КГ и наличием КФ. Важно отметить наличие положительных взаимосвязей наиболее выраженного КФ ($\geq 16\%$) с показателями ДФ, определяемыми на 12-е сутки заболевания. Вероятно, ухудшение значений e' , ДЛА ср и E/e' в сравнении с показателями первых суток ИМ нужно расценивать как тревожный сигнал в прогнозировании отдаленного периода ИМ при изначально сохраненной ФВ ЛЖ [9].

Ранее было показано, что благоприятное течение раннего постинфарктного периода у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ нивелируется высоким процентом повторных инфарктов, декомпенсации ХСН и летальных исходов в отдаленном периоде. Данный аспект подтверждает значение раннего выявления пациентов с высоким риском подобных осложнений. Применение стандартных эхокардиографических методик позволяет лишь косвенно судить о степени выраженности фиброза миокарда. Однако выполнение биопсии миокарда как самой высокоинформативной методики сопряжено с высоким риском осложнений и зачастую неприемлемо в рутинной клинической практике. Достойной альтернативой служит использование МРТ с контрастированием. Информативность данного метода исследования доказана при различных патологических состояниях миокарда, обусловленных гипертрофической кардиомиопатией и нарушениями ритма сердца [14]. Опубликованы научные данные, свидетельствующие о том, что увеличение внеклеточного объема соединительной ткани более 3% сопряжено с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [15].

Стоит помнить о том, что результатом МРТ является констатация факта об уже развившемся в той или иной степени КФ. Данный диагностический метод не позволяет оценить отдаленный прогноз в отношении формирования ДД и, соответственно, развития диастолической СН. Большая надежда в решении данной задачи возлагается на пропептиды проколлагенов. Полученные результаты свидетельствуют о возможности прогнозирования КФ в отдаленном постинфарктном периоде

путем определения концентрации сывороточных P1СР и P111NP на 1-е и 12-е сутки индексного события. Такой диагностический подход позволит уже на госпитальном этапе выделять категорию пациентов с высоким риском развития КФ, неотъемлемым следствием которого являются ДД и прогрессивное ухудшение миокардиальной функции в целом.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют ухудшение систолической функции ЛЖ в течение года после развития ИМ. Зафиксировано увеличение числа пациентов с ДД спустя 1 год от индексного события по сравнению с первыми сутками заболевания. Получены статистически значимые корреляционные связи между наиболее неблагоприятным объемом КФ с эхокардиографическими показателями ДФ и сывороточными маркерами фиброобразования, определяемыми на 12-е сутки ИМ и через 1 год. Правомочно считать, что определение концентрации маркеров фиброобразования (P1СР и P111NP) на госпитальном этапе (1-е, 12-е сутки ИМ) является обоснованным и позволит своевременно выявлять группу риска развития КФ через год после ИМпСТ.

Литература / References

1. Bharath Ambale-Venkatesh, Chia-Ying Liu, Yuan-Chang Liu, Sirisha Donekal, Yoshiaki Ohyama, Ravi K Sharma, Colin O Wu, Wendy S Post, Gregory W Hundley, David A Bluemke, João A C Lima. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2018;20(2):168-76 DOI:10.1093/ehjci/jeu140.1

2. Миклишанская СВ, Мазур НА, Шестакова НВ. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, методы его диагностики. *Медицинский совет*. 2017; (12): 75-81. [Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms for the formations myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(12):75-81. (In Russian)] DOI:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81

3. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(2):173-85 DOI:10.1007/s10741-012-9365-4

4. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; (3): 112–115. [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareyev VYu, Ageyev FT. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation-EP-ОСНА-CHF data. *Heart Failure*. 2006; (3): 112–115. (In Russian)]

5. Parul U Gandhi, Hanna K Gaggin, Margaret M Redfield, Horng H Chen, Susanna R Stevens, Kevin J Anstrom. Insulin-Like Growth Factor–Binding Protein-7 as a Biomarker of Diastolic Dysfunction and Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Results From the RELAX Trial. *JACC. Heart Failure*. 2016; 4 (11): 860 – 9.

6. Осокина АВ, Каретникова ВН, Поликутина ОМ, Иванова АВ, Груздева ОВ, Рыженкова СН, Артёмова ТП, Барбараш ОЛ. Госпитальная динамика эхокардиографических показателей и их взаимосвязь с С-концевым пропептидом проколлагена I типа у больных инфарктом миокарда с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3553 [Osokina AV, Karetnikova VN, Polikutina OV, Ivanova AV, Gruzdeva OV, Ryzhenkova SA, Artemova TP, Barbarash OL. 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):3553. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3553

7. Драпкина ОМ, Зятенкова ЕВ. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2015; 14(6): 42–47. [Drapkina OM, Ziatenkova EV. Assessment of the level of N-terminal collagen type III propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):42-47 (In Russian)] DOI:10.15829/1728-8800-2015-6-42-47

8. Барбараш ОЛ, Груздева ОВ, Печерина ТБ, Акбашева ОЕ, Бородкина ДА, Кашталап ВВ, Каретникова ВН, Коков АН, Брель НК, Дылева ЮА, Белик ЮА, Учасова ЕГ, Бычкова ЕЕ, Кузьмина АА. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3474. [Barbarash OL, Gruzdeva OV, Pecherina TB, Akbasheva OE, Borodkina DA, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Kokov AN, Brel NK, Dyleva YuA, Belik YuA, Uchasova EG, Bychkova EE, Kuzmina AA. 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):3474. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3474

9. Nathan Mewton, Chia Ying Liu, Pierre Croisille, David Bluemke, João A C Lima. Assesment of myocardial fibrosis with Cardiovasculr Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(8): 891-903 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.013

10. Соломахина НИ, Беленков ЮН, Варшавский ВА. Фиброз миокарда при систолической и диастолической хронической сердечной недостаточности: монография. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2014. 64 с. [Solomakhina NI, Belenkov YuN, Varshavskiy VA. Myocardial fibrosis in systolic and diastolic chronic heart failure. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2014. 64 p. (In Russian)]

11. Шахнович ПГ, Захарова АИ, Черкашин ДВ, Свистов АС, Шуленин КС, Ткаченко КН, Аланичев АЕ, Макиев РГ, Кутелев ГГ, Ефиов СВ. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015; 3(51): 54-57. [Shakhnovich PG, Zakharova AI, Cherkashin DV, Svistov AS, Shulenin KS, Tkachenko KN, Alanichev AE, Makiyev RG, Kutelev GG, Efimovet SV. Diastolic dysfunction of the myocardium: echocardiographic phenomenon or appearance of heart failure? *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015; 3(51): 54-57. (In Russian)]

12. Сумин АН, Галимзянов ДМ, Сергеева ТЮ, Барбараш ОЛ. Влияние показателей диастолической функции левого и правого желудочка на годовой прогноз больных после первичного ЧКВ при ИМ-пСТ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;82(1):14-22. [Sumin AN, Galimzyanov DM, Sergeyeva TYu, Barbarash OL. Influence of left and right ventricular diastolic function indicators on the annual prognosis of patients after primary PCI in STEMI. *Journal Of Heart Failure*. 2014;82(1):14-22. (In Russian)]

13. Драпкина ОМ, Гегенава ББ. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(1):58-61 [Drapkina OM, Gegenava BB. Myocardial fibrosis in patients with diabetes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(1):58-61 (In Russian)]

14. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial tissue characterization: histological and pathophysiological correlation. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2014; 7(3): 9254 DOI:10.1007/S12410-013-9254-9

15. Коков АН, Масенко ВЛ, Семенов СЕ, Барбараш ОЛ. МРТ сердца в оценке постинфарктных изменений и ее роль в определении тактики реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(3):97-102. [Kokov AN, Masenko VL, Semenov SE, Barbarash OL. Cardiac MRI in evaluation postinfarction changes and its role in determining the revascularization tactics. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(3):97-102. (In Russian)] DOI:10.17802/2306-1278-2014-3-97-102

Сведения об авторах:

Осокина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +79059129259; e-mail: av.osokina80@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7784-5824>

Каретникова Виктория Николаевна, д.м.н., заведующая лабораторией патологии кровообращения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: karevni@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9801-9839>

Поликутина Ольга Михайловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: poliom@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7458-6962>

Иванова Анна Валерьевна, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: ivanav@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7993-5789>

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией гомеостаза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: gruzov@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Дылева Юлия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гомеостаза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: dyleva@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Коков Александр Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией лучевых методов диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: kokoan@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7573-0636>

Брель Наталья Кирилловна, врач отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: brelnk@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5643-4022>

Печерина Тамара Борзалиевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: pechtb@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: barboll@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Author information

Anastasiya V. Osokina, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79059129259; e-mail: av.osokina80@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7784-5824>

Viktoria N. Karetnikova, Dr.Med.Sci., Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: karevni@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9801-9839>

Olga M. Polikutina, Dr.Med.Sci., Leading Researcher, Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: poliom@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7458-6962>

Anna V. Ivanova, Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: ivanav@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7993-5789>

Olga V. Gruzdeva, Dr.Med.Sci., head of the laboratory of homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: gruzov@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Yuliya A. Dyleva, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Laboratory of Homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: dyleva@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Aleksandr N. Kokov, Dr.Med.Sci., заведующий лабораторией лучевых методов диагностики, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: kokoan@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7573-0636>

Natal'ya K. Brel', Doctor of the Department of Radiation Diagnostics, Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: brelnk@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5643-4022>

Tamara B. Pecherina, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: pechtb@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>

Olga L. Barbarash, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: Pine Boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; e-mail: barboll@kcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Дата поступления: 10.11.2020

Дата рецензирования: 27.11.2020

Принята к печати: 03.12.2020

Received 10 November 2020

Revision Received 27 November 2020

Accepted 03 December 2020