

**АССОЦИИИ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА
И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА МИОКАРДА
У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

**Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Д.А. Бородкина, Н.К. Брель, Е.Е. Бычкова,
Т.Б. Печерина, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, Е.И. Паличева, А.А. Кузьмина,
Е.В. Фанаскова, О.Л. Барбараш**

*ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Цель работы: определение ассоциации толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) с уровнем биологических маркеров и степенью фиброза миокарда через год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с висцеральным ожирением (ВО). **Материал и методы.** В исследование включено 88 пациентов с ИМ, которые затем были поделены на 2 группы: с ВО и без него. ВО и фиброз миокарда через год после ИМ измеряли магнитно-резистентной томографией. Сывороточные уровни коллагена I типа (COL1), C-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-терминального пропептида проколлагена III (P1NP) на 1-е сутки ИМ и через один год определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты проанализированы при помощи Statistica 6.1 и SPSS 17.0 for Windows. **Результаты.** При наличии ВО наблюдалось увеличение толщины ЭЖТ, развитие кардиофиброза через один год и повышение циркулирующих маркеров фиброза в остром периоде ИМ. Выявлена прямая корреляция толщины ЭЖТ и концентрации маркеров фиброза миокарда как на 1-е сутки ИМ, так и через год, а также процента кардиофиброза и COL-1, PICP, P1NP, в 1-е сутки ИМ для обеих групп, через год после ИМ данная взаимосвязь сохранялась только у лиц с ВО ($r = 0,54$, $p = 0,01$; $r = 0,33$, $p = 0,00$; $r = 0,51$, $p = 0,01$). **Выводы.** Факт ВО у пациен-

Белик Екатерина Владимировна – м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: sionina.ev@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Бородкина Дарья Андреевна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: alpheia@mail.ru

Брель Наталья Кирилловна – м.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, e-mail: brel.n.k@mail.ru

Бычкова Евгения Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Печерина Тамара Борзалиевна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, e-mail: pechtb@kemcardio.ru

Каретникова Виктория Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, e-mail: tori1071@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, e-mail: v_kash@mail.ru

Паличева Елена Ивановна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

Кузьмина Анастасия Александровна – м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: stusha76@mail.ru

Фанаскова Елена Викторовна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: fanaskova70@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор НИИ КПССЗ, e-mail: barb61@yandex.ru

© Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бородкина Д.А., Брель Н.К., Бычкова Е.Е., Печерина Т.Б., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Паличева Е.И., Кузьмина А.А., Фанаскова Е.В., Барбараш О.Л., 2020

тов с ИМ ассоциирован как с увеличением толщины ЭЖТ, развитием кардиофиброза через год после перенесенного ИМ, так и с повышением сывороточных уровней COL-1, P1CP и P11NP на 1-е сутки и через год после перенесенного ИМ. Кроме того, толщина ЭЖТ прямо пропорционально зависит от степени ВО, а уровни маркеров фиброза миокарда – от величины ЭЖТ, что позволяет рассматривать ЭЖТ в качестве дополнительного индикатора миокардиального фиброза.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, фиброз миокарда, циркулирующие маркеры фиброза миокарда, висцеральное ожирение.

Несмотря на достижения и успехи современной кардиологии, при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе ИБС, выявляется кардиофиброз, вызывающий функциональные и структурные изменения стенок предсердий и миокарда, что ведет к ухудшению проводимости и развитию фибрилляции предсердий [1–3]. Висцеральная жировая ткань (ВЖТ), особенно эпикардиальная (ЭЖТ), принимает непосредственное участие в развитии многих патологических процессов, в том числе в прогрессировании фиброза миокарда (ФМ) [4–7]. Известно, что при ФМ наблюдается повышенный синтез коллагена I (COL1) и III (COL3) типа при снижении их распада, в результате чего повышается жесткость миокарда [8, 9], а пропептиды проколлагена I (PIP) и III (PIIP) типа могут служить достоверными маркерами синтеза и расщепления коллагена [10]. Проведенные ранее исследования демонстрируют, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдаются повышенные уровни P1CP и P11NP [11, 12]. Кроме того, известно, что увеличение доли соединительной ткани в миокарде, оцененной методом МРТ, всего лишь на 3 % взаимосвязано с увеличением риска краткосрочной смертности из-за развития сердечно-сосудистых осложнений на 50 % [13]. Однако при своевременном выявлении ФМ возможна терапевтическая коррекция и обратимость его развития, что объясняет необходимость его раннего выявления и оценки степени развития. В связи с чем определенный клинический интерес представляет изучение ассоциации ЭЖТ и циркулирующих маркеров фиброза миокарда со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного ИМ в зависимости от наличия висцерального ожирения.

Цель работы – изучение ассоциаций толщины эпикардиальной жировой ткани со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного ИМ и биологическими маркерами фиброза миокарда при наличии висцерального ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом, вы-

полнено в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Добровольное информированное согласие на участие подписано всеми пациентами и являлось обязательным условием для включения в исследование.

Обследовано 88 пациентов (23 женщины и 65 мужчин) в возрасте 58 (52; 63,7) лет, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Диагноз ИМ был установлен в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (2007). При наличии типичного болевого синдрома длительностью более 15 минут, характерных ЭКГ-признаков, таких как подъем сегмента ST в двух или более последовательных отведениях, а также повышении тропонина Т, КФК и его МВ-фракции, пациенты включались в исследование. Исключались лица моложе 50 и старше 80 лет и с тяжелой коморбидной патологией (онкологической, аутоиммунные и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, печеночная, почечная недостаточность, анемия).

Толщину жировой ткани абдоминальной области определяли методом МРТ на аппарате ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) при напряженности магнитного поля 1,5 Тесла. Применялись быстрые T1-взвешенные импульсные последовательности и следующие характеристики сканирования: время эхо (TE) 24 мс, время повтора (TR) 1000 мс, толщина среза 7 мм, матрица 256×256, угол наклона 90°. Срезы ориентированы по короткой оси левого желудочка (ЛЖ). Затем проводилось измерение слоя жировой ткани (ЖТ) от наружного края миокарда до висцерального листка перикарда по передней стенке правого желудочка (ЭЖТп, мм) и по задней стенке ЛЖ (ЭЖТл, мм). Получали изображения в формате DICOM, которые анализировали при помощи Segment version 2.0 R 4265 (рис. 1).

Для оценки процента ФМ спустя один год после ИМ выполнялось МРТ сердца на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) с введением контрастированием парамагнитным гадолиниевым контрастным препаратом (0,5 ммоль/мл) и напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Зоны кардиофиброза, характеризующиеся замедлением вымывания парамагнитного контраста из

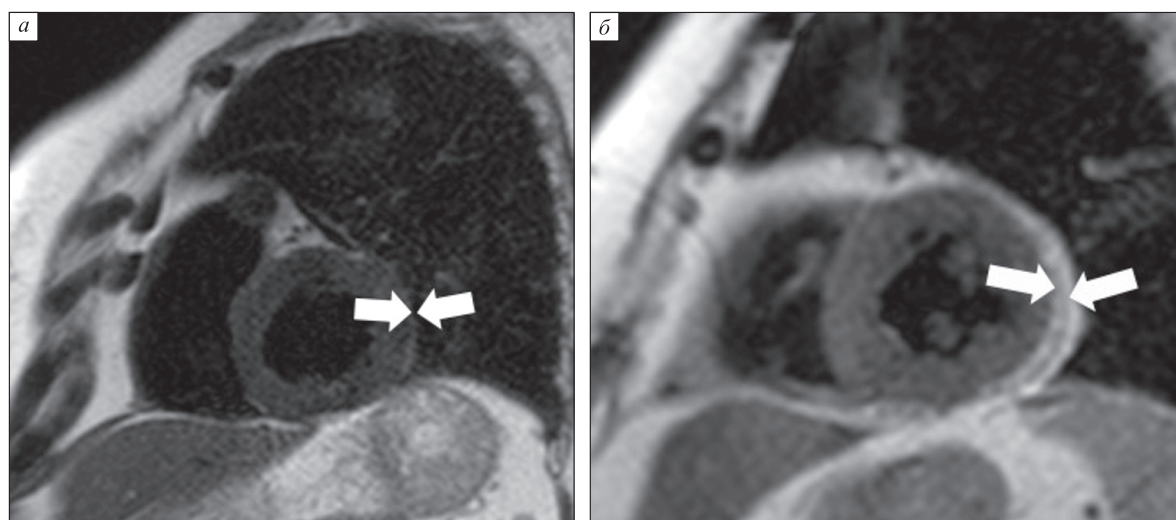


Рис. 1. Количественная оценка толщины эпикардиальной жировой ткани по передней стенке правого желудочка, а также толщины эпикардиальной жировой ткани по задней стенке левого желудочка. *а* – пациенты без висцерального ожирения, *б* – пациенты с висцеральным ожирением

Таблица 1

Клинико-анамнестические и антропометрические показатели пациентов с инфарктом миокарда, *n* (%)

Показатель	Пациенты с ВО, <i>n</i> = 59	Пациенты без ВО, <i>n</i> = 29	<i>p</i>
Возраст, лет	58,50 (53,0; 63,0)	56,0 (51,5; 63,5)	0,710
Пол/мужской	45 (76,27 %)	20 (68,97 %)	0,613
ИМТ, кг/м ²	28,7 (171; 39,1)	25,9 (18,3; 38,4)	0,005
Общая площадь абдоминального жира, см ²	541 (381; 725)	357 (253; 623)	0,00
ВЖТ, см ²	197 (145; 301)	108 (64; 124)	0,00
ПЖТ, см ²	316 (201; 501)	253 (159; 498)	0,00
ВЖТ/ПЖТ	0,62 (0,60; 0,72)	0,42 (0,24; 0,40)	0,00
АГ в анамнезе, <i>n</i> (%)	40 (67,80)	19 (65,52)	0,109
Курение, <i>n</i> (%)	29 (49,15)	16 (55,17)	0,207
Гиперхолестеролемия, <i>n</i> (%)	16 (27,11)	5 (17,21)	0,02
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, <i>n</i> (%)	2 (3,39)	1 (3,45)	0,643
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	3 (5,08)	0	–
СД в анамнезе, <i>n</i> (%)	10 (16,95)	1 (3,45)	0,006
Клиника стенокардии до развития ИМ, <i>n</i> (%)	40 (67,80)	21 (72,41)	0,023
Клиника ХСН до развития ИМ, <i>n</i> (%)	47 (79,66)	24 (82,76)	0,02
Тип острого коронарного синдрома			
Q образующий ИМ с подъемом ST, <i>n</i> (%)	3 (5,08)	2 (6,90)	0,125
Q не образующий ИМ с подъемом ST, <i>n</i> (%)	56 (94,92)	27 (93,10)	0,18
Острая сердечная недостаточность			
I класс по Killip, <i>n</i> (%)	52 (88,14)	22 (75,86)	0,54
II класс по Killip, <i>n</i> (%)	7 (11,86)	2 (6,90)	0,034
III класс по Killip, <i>n</i> (%)	0	1 (3,45)	–
IV класс по Killip, <i>n</i> (%)	0	0	–

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ВО – висцеральное ожирение; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

**Толщина эпикардального жира
левого и правого желудочка
у пациентов с инфарктом миокарда, Ме (Q1; Q3)**

Параметр	Пациенты с ВО, <i>n</i> = 59	Пациенты без ВО, <i>n</i> = 29
ЭЖТл, мм	4,9 (2,6;9,6) ^a	2,8 (2,1;6,5)
ЭЖТп, мм	5,9 (3,5;10,5) ^a	4,1 (3,8;6,5)

^a $p < 0,05$ – между группами.

миокарда, визуализировали с помощью отсроченного сканирования через 6 минут после введения контраста, используя T1-взвешенные импульсные последовательности с приведенными выше параметрами сканирования. Если обнаруживались рубцовые изменения миокарда, то процент кардиофиброза от общей массы миокарда вычислялся автоматически.

В зависимости от площади ВЖТ все пациенты разделены на две группы: с ВО (площадь ВЖТ более 130 см², *n* = 59) и без ВО (площадь ВЖТ менее 130 см², *n* = 29). Исследуемые группы не различались по частоте артериальной гипертензии, курения, отягощенной наследственности по ишемической болезни сердца (ИБС), возрасту и полу ($p > 0,05$). При этом лица с ВО характеризовались более частыми случаями гиперхолестеролемии и стенокардии до развития ИМ. ХСН, напротив, чаще регистрировалась у пациентов без ВО (табл. 1).

На 1-е сутки ИМ и через один год у всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию коллагена I типа (COL-1), C-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-терминального пропептида проколлагена III (PINNP) методом иммуноферментного анализа тест-системами фирмы Cloud-Clone Corp (Китай).

Для статистической обработки полученных данных использовали программы SPSS 17.0 for Windows и STATISTICA 9.1. Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивался при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Независимые группы с отличным от нормального распределением признаков, сравнивали, используя U-критерий Манна–Уитни. Точный критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью использовался для анализа различия частот в двух независимых группах. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы (Ме) и 25-го и 75-го квартилей (Ме: Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У лиц с ВО толщина ЭЖТ левого и правого желудочков была больше в 1,75 и 1,43 раза соответственно, чем у пациентов без ВО (табл. 2).

Через год после перенесенного ИМ развитие кардиофиброза статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов с ВО (27 % против 21 %, $p = 0,03$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий процента кардио-

фиброза в исследуемых группах (10,1 % у пациентов с ВО и 12,9 % – у лиц без ВО, $p = 0,89$), у больных с ВО значительно чаще отмечался кардиофиброз менее 5 % миокарда (33,3 %, $n = 19$, $p = 0,021$), а у пациентов без ВО – поражение более 20 % площади миокарда (15,5 %, $n = 5$, $p = 0,014$) (рис. 2).

Повреждение миокарда на фоне острого ИМ при наличии ВО на госпитальном периоде характеризуется повышенными концентрациями ($p < 0,05$) COL-1 (29065 (14900; 41204) пг/мл), PICP (638 (423,5; 959,4) нг/мл) и PINNP (31431 (14761; 41984) пг/мл), что превышает уровни аналогичных показателей при отсутствии ВО в 2,2, 1,1 и 1,2 раза соответственно (13213 (6775; 19960) пг/мл, 595 (377,3; 881,3) нг/мл, 26000 (11986; 33964) пг/мл). Через год после ИМ отмечалось снижение концентрации COL-1 у пациентов обеих групп относительно острого пе-

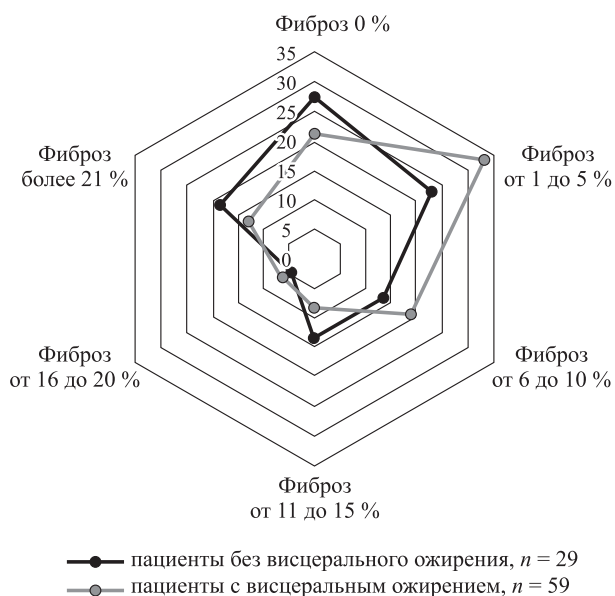


Рис. 2. Особенности распространения кардиофиброза у обследованных пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения

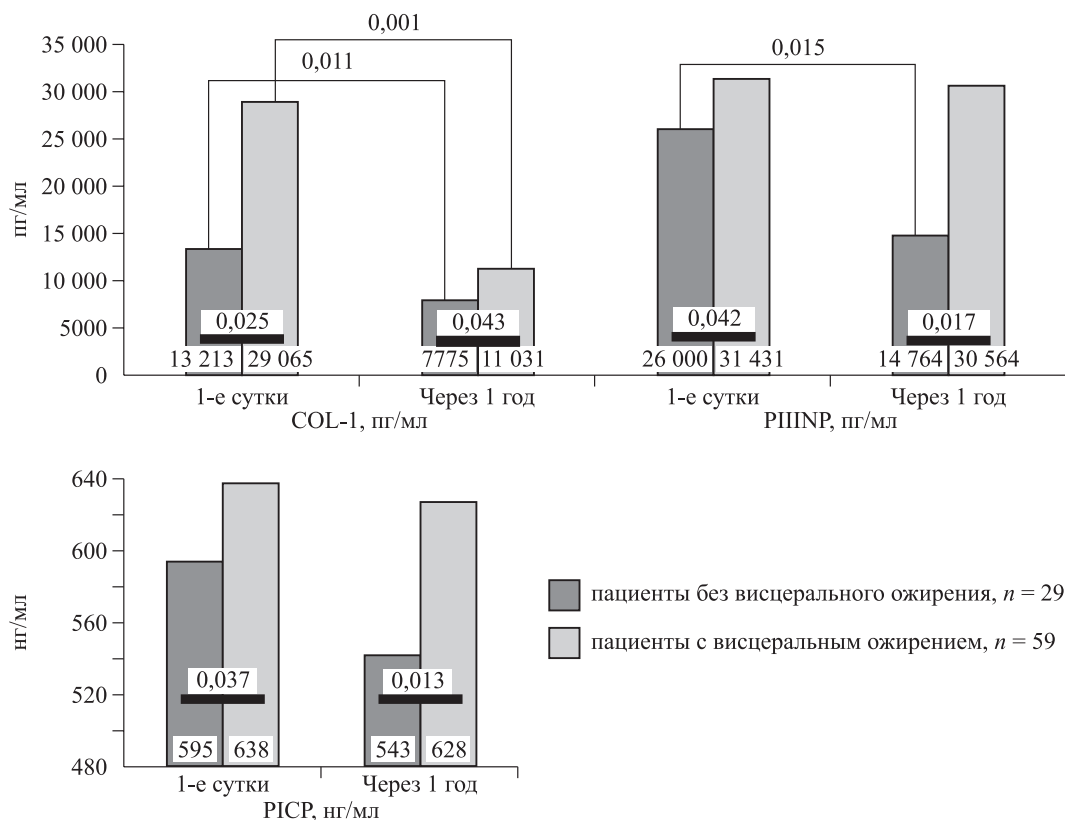


Рис. 3. Сывороточные концентрации COL-1, PIIINP и P1CIP у обследованных пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения

риода ИМ (в 1,7 раза у лиц без ВО (7775 (3871; 11695) пг/мл) и 2,7 раза при наличии с ВО (11031 (5389; 16121) пг/мл)), однако она продолжала оставаться выше у лиц с ВО в 1,4 раза. Концентрация P1CIP достоверно не изменялась за весь период наблюдения в исследуемых группах (628 (411; 898) нг/мл – при наличии ВО и 543 (378; 867) нг/мл – при его отсутствии), а содержание PIIINP снижалось в 1,8 раза только в группе пациентов без ВО (14764 (7358; 23041) пг/мл) (рис. 3).

Данные корреляционного анализа подтверждают наличие ассоциации между формированием кардиофиброза и исследуемыми параметрами. В группе пациентов с наличием ВО выявлена прямая корреляционная зависимость между площадью ВЖТ и ЭЖТ ЛЖ ($r = 0,26, p = 0,02$), ПЖ ($r = 0,26, p = 0,01$). Толщина ЭЖТ ЛЖ находилась в прямой связи с концентрацией биологических маркеров фиброза миокарда у пациентов с ВО: ЭЖТ ЛЖ – COL-1 (1-е сутки: $r = 0,73, p = 0,01$; через 1 год: $r = -0,84, p = 0,001$); ЭЖТ ЛЖ – P1CIP (1-е сутки: $r = 0,63, p = 0,01$; через 1 год: $r = 0,57, p = 0,03$) и ЭЖТ ЛЖ – PIIINP (1-е сутки: $r = 0,61, p = 0,03$; через 1 год: $r = 0,31, p = 0,01$).

Обнаружены прямые связи между процентом кардиофиброза и концентрациями COL-1, P1CIP, PIIINP в обеих группах пациентов на 1-е сутки ИМ (с ВО: $r = 0,29, p = 0,01$; $r = 0,63, p = 0,00$; $r = 0,64, p = 0,01$; без ВО: $r = 0,22, p = 0,03$; $r = 0,75, p = 0,01$; $r = 0,79, p = 0,01$). Через год после ИМ данная взаимосвязь сохранялась только для пациентов с ВО ($r = 0,54, p = 0,01$; $r = 0,33, p = 0,00$; $r = 0,51, p = 0,01$). Наличие ассоциации между концентрацией маркеров фиброза миокарда и величиной ВЖТ также было подтверждено данным корреляционным анализом: ВЖТ – COL-1 (1-е сутки: $r = 0,39, p = 0,01$; через 1 год: $r = 0,28, p = 0,04$); ВЖТ – P1CIP (1-е сутки: $r = 0,31, p = 0,01$; через 1 год: $r = 0,56, p = 0,03$) и ВЖТ – PIIINP (1-е сутки: $r = 0,21, p = 0,03$; через 1 год: $r = 0,26, p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ЭЖТ является особым видом висцеральной ЖТ и оказывает непосредственное влияние на прилегающий миокард посредством синтеза провоспалительных цитокинов и адипокинов, способствующих развитию и прогрессированию кардиофиброза, что в дальней-

шем ведет к развитию ХСН и ухудшению прогноза для данной категории больных. Считается, что ее толщина и активность взаимосвязаны с тяжестью поражения коронарных сосудов и толщиной миокарда ЛЖ [14, 15]. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что увеличение толщины ЭЖТ может говорить о наличии ВО, а также являться предиктором неблагоприятного прогноза развития осложнений при ИБС [16, 17]. В данном исследовании также продемонстрировано, что у пациентов с ВО толщина ЭЖТ как левого, так и правого желудочка была больше, чем у лиц без ВО, и развитие кардиофиброза через год после перенесенного ИМ чаще регистрировалось именно у данной категории больных.

В настоящее время продолжается активный поиск неинвазивных методов диагностики и оценки кардиофиброза, поскольку прижизненная биопсия миокарда, являющаяся «золотым стандартом», высокотравматична, сложна для рутинного применения в клинической практике и сопряжена с высоким риском осложнений. Считается, что основными типами коллагена в сердце являются коллаген типа I и III, которые составляют около 85 и 11 % соответственно коллагенового белка экстрацеллюлярного матрикса. В нормальных физиологических условиях данное соотношение довольно стабильно, однако при ФМ наблюдается накопление преимущественно коллагена I типа, что, помимо нарушения метаболизма самих кардиомиоцитов, препятствует нормальному проведению электрических сигналов по проводящей системе, способствуя возникновению нарушений проводимости и сократимости [18].

Известно, что образование коллагена I и III типов происходит из P1CP и P1NP – проколлагеновых предшественников. По строению коллаген I типа является трехспиральным белком, синтезирующимся в виде проколлагена типа I (P1P) в результате ферментативного отщепления C-терминального (P1CP) и N-терминального (P1NP) пропептидов. Образовавшаяся в результате такого отсоединения молекула коллагена I типа затем прикрепляется к растущей коллагеновой фибрилле, в то время как терминальные пропептиды P1CP и P1NP находятся во внеклеточной жидкости. Поскольку P1CP обладает молекулярной массой около 100 кДа, а P1NP обладает отрицательным зарядом и развернутой структурой, что препятствует их фильтрации через почечный фильтр в клубочках, считается, что уровень пропептидов коллагена в сыворотке крови не зависит от почечной фильтрации, и их метаболизм происходит посредством элиминации специфическими рецепторами печеночных

синусоидов из кровотока [19]. Таким образом, соотношение между содержанием P1CP и P1NP в сыворотке крови и между количеством коллагена, накапливающимся в экстрацеллюлярном матриксе, теоретически одинаково, на основании чего по уровню его пропептидов можно оценивать процессы синтеза коллагена I типа *in vivo* как в норме, так и при патологии.

Пропептиды проколлагена типа I и III (P1P и P1NP) являются маркерами синтеза и диссоциации коллагена, а продукты его расщепления потенциально могут являться перспективными маркерами ремоделирования миокарда, а также развития ХСН [20]. Так, многие авторы отмечают, что пациенты с метаболическими нарушениями и декомпенсированной ХСН характеризуются увеличенным уровнем P1NP, образующимся в процессе синтеза коллагена III типа и отражающего процессы фиброобразования и ремоделирования сердца. Кроме того, его высокий уровень является показателем повышенного риска смертности или повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, а также более тяжелого ее течения [21, 22].

Некоторые исследователи рассматривают P1CP в качестве не только маркера повышенной экспрессии и активации синтеза коллагена, но и показателя процессов перестройки ЛЖ и реконструкции ЛП, а также независимого предиктора развития послеоперационной фибрилляции предсердий и трансформации рецидивирующей формы мерцательной аритмии в хроническую, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике тяжелого ФМ у лиц с АГ и гипертрофией миокарда ЛЖ [23]. Кроме того, P1CP, вероятно, отражает нарушения метаболизма коллагена I типа, которые приводят к диастолической дисфункции у этих пациентов [24].

Продемонстрировано, что у лиц с ХСН и метаболическим синдромом процессы протекают интенсивнее, чем у пациентов без МС [25]. Некоторые исследователи показали повышение циркулирующих уровней P1CP у пациентов с ХСН, большинство из которых были с систолической дисфункцией. Выявлены корреляции концентрации P1CP с размерами ЛЖ, толщиной его стенок и временем изоволемического расслабления [19, 26]. Полученные нами данные также могут являться подтверждением того, что при наличии ВО повреждение миокарда на фоне острого ИМ характеризуется более высокими концентрациями циркулирующих маркеров ФМ на госпитальном периоде, что согласуется с данными литературы [27–29]. Основываясь на полученных результатах, ЭЖТ может представлять собой потенциальную мишень для

терапевтического воздействия, а на основании обнаруженных прямых корреляциях ЭЖТ и маркеров фиброза миокарда можно предположить их возможное использование в качестве потенциальных маркеров при скрининге и диагностике развития ФМ. Однако выявленные повышенные уровни маркеров фиброза миокарда на 1-е сутки ИМ, скорее всего, являются результатом предшествующего безынфарктного периода, в котором пациенты подвергались экспозиции других миокардиофиброз-иницирующих коморбидных состояний (ВО, АГ, и др.), что требует проведения дальнейших исследований.

Ограничением настоящего исследования может являться отсутствие определения уровней воспалительных маркеров и матричных металлопротеиназ, которые, однако, были приведены в ранее опубликованных работах [30, 31]. Выявление порогового значения толщины ЭЖТ (мм) как предиктора фиброза миокарда у пациентов с ИБС выходит за рамки проведенной работы, но будет проведено в дальнейшем.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наличие ВО у пациентов с ИМ взаимосвязано с увеличением толщины ЭЖТ, развитием кардиофиброза через год после перенесенного ИМ, а также с повышенными концентрациями COL-1, P13P, P13NP в остром периоде ИМ и через год после перенесенного ИМ. Кроме того, толщина ЭЖТ прямо пропорционально зависит от степени ВО, а уровни маркеров фиброза миокарда – от величины ЭЖТ, что позволяет рассматривать ЭЖТ в качестве дополнительного индикатора миокардиального фиброза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Но S.Y. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J. Am. Coll.* 2011; 58 (21): 2225–2232.
- Aoki T., Fukumoto Y., Sugimura K., Oikawa M., Satoh K., Nakano M., Nakayama M., Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circulat. J.* 2011; 75: 2605–2613.
- Azevedo C.F., Nigri M., Higuchi M.L., Pomerantz-efe P.M., Spina G. S., Sampaio R. O., Tarasoutchi F., Grinberg M., Rochitte C.E. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J. Am. Coll.* 2010; 56: 278–287.
- Wu Y., Zhang A., Hamilton D.J., Deng T. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist DeBakey Cardiovascular J.* 2017; 13 (1): 20–24.
- Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-Induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circulation. Res.* 2016; 118 (11): 1786–1807.
- Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U., Pou K. M., Maurovich-Horvat P., Liu C.Y., Vasan R. S., Murabito J.M., Meigs J.B., Cupples L.A., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116: 39–48.
- Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F., Amour J., Leprince P., Dutoir A., Clément K., Hatem S.N. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 795–805.
- Каретникова В.Н., Кашталов В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевт. арх.* 2017; 89 (1): 88–93.
- Ma Y., Iyer R.P., Jung M., Czubyrt M.P., Lindsey M. Cardiac Fibroblast Activation Post-Myocardial Infarction: Current Knowledge Gaps. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2017; 38 (5): 448–458.
- López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M.U., José G.S., Querejeta R., Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Am. Coll.* 2015; 65 (22): 2449–2456.
- An Z., Yang G., Zheng H., Nie W., Liu G. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis. *Open Life Sci.* 2017; 12: 337–344.
- Ellims A.H., Taylor A.J., Mariani J.A., Ling L., Iles L.M., Maeder M.T., Kaye D.M. Evaluating the utility of circulating biomarkers of collagen synthesis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Eur. J. Heart Failure.* 2014; 7: 271–278.
- Wong T.C., Piehler K., Meier C.G., Testa S.M., Klock A.M., Aneizi A.A., Shakesprere J., Kellman P., Shroff S.G., Schwartzman D.S., Mulukutla S.R., Simon M.A., Schelbert E.B. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation.* 2012; 126: 1206–1216.
- Gruzdeva O., Evgenya U., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Kashtalov V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17: 40.
- Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure. *New Engl. J. Med.* 2015; 372: 1138–1149.
- Chang L., Milton H., Eitzman D.T., Chen Y.E. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. *Circ. J.* 2013; 77 (1): 11–8.
- Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А., Гриценко О.В., Дашкова А.А., Трубина Е.В., Киселева Е.В. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12 (30): 4–9.

18. Jong S., Veen T., Bakker J., Vos M., Rijen H. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; 57: 522–535.
19. Löfsjögård J., Kahan T., Diez J., López B., González A., Edner M., Henriksson P., Mejhert M., Persson H. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure. *Cardiovascular. Med.* 2014; 6: 463–469.
20. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation.* 2000; 102: 2700–2706.
21. Драпкина О.М., Черкунова Е.В. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (2): 231–237.
22. Ciccoira M., Rossi A., Bonapace S., Zanolla L., Golia G., Franceschini L., Caruso B., Marino P.N., Zardini P. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2004; 10: 403–411.
23. Swartz M.F., Fink G.W., Sarwar M.F., Hicks G.L., Yu Y., Hu R., Lutz C.J., Taffet S.M., Jalife J. Elevated Pre-Operative Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Result in Post-Surgical Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll.* 2012; 60 (18): 1799–1806.
24. Plaksej R., Kosmala W., Frantz S., Herrmann S., Niemann M., Störk S., Wachter R., Angermann C., Ertl G., Bijnens B., Weidemann F. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J. Hypertens.* 2009; 27 (12): 2483–2491.
25. Quilliot D., Alla F., Bohme P., Bruntz J-F., Hammedi M., Dousset B., Ziegler O., Zannad F. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2005; 29: 1321–1328.
26. Jiménez-Navarro M.F., Gómez-Doblas J.J., Cabrera-Bueno F., Cruz-Ocaña E., Rodríguez-Bailón I., Ruiz-Galdón M., Morell M., Molero E., Teresa-Galván E. Collagen Synthesis and Heart Failure. *Revista Española de Cardiología.* 2005; 58 (8): 975–978.
27. Lopez B., Querejeta R., González A., Sánchez E., Larman M., Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J. Am. Coll.* 2004; 43: 2028–2035.
28. Querejeta R., Varo N., López B., Larman M., Artinano E., Etayo J.C., Ubago J.L.M., Gutierrez-Stampa M., Emparanza J.I., Gil M.J., Monreal I., Mindan J.P., Diez J. Serum carboxy-terminal pro-peptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 101: 1729–1735.
29. Lopez B., Gonzalez A., Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010; 121: 1645–1654.
30. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Barbarash O., Borodkina D., Akbashaeva O. Relationship between epicardial and perivascular fatty tissue and adipokine/cytokine level in coronary artery disease patients. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0208156.
31. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль матричных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Фундамент. и клин. медицина.* 2019; 4(2): 28–41.

ASSOCIATIONS OF EPICARDIAL FAT THICKNESS AND CIRCULATING MARKERS
OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Belik, O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dileva, D.A. Borodkina, N.K. Brel, E.E. Bychkova, T.B. Pecherina,
V.N. Karetnikova, V.V. Kashtalap, E.I. Palicheva, A.A. Kuzmina, E.V. Fanaskova, O.L. Barbarash

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovyi bulvar, 6*

Aim: to determine the association of the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) with the level of biological markers and the degree of myocardial fibrosis one year after myocardial infarction (MI) in patients with visceral obesity (VO). **Materials and methods:** the study included 88 patients with MI who were then divided into 2 groups: with and without it. VO and myocardial fibrosis a year after MI were measured by magnetic resonance tomography (MRI). Serum levels of COL 1, PICP, PIIINP on the 1st day of MI and after 1 year were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results were analyzed using Statistica 6.1 and SPSS 17.0 for Windows. **Results:** in the presence of VO, an increase in the thickness of EAT, development of cardiofibrosis after 1 year, and an increase in circulating markers of fibrosis in the acute period of MI were observed. A direct correlation was found between the thickness of EAT and the concentration of markers of myocardial fibrosis both on the 1st day of MI and after a year, as well as the percentage of cardiofibrosis and COL1, PICP, PIIINP, on the 1st day of MI for both groups, one year after MI this relationship persisted only in individuals with VO ($r = 0.54, p = 0.01$; $r = 0.33, p = 0.00$; $r = 0.51, p = 0.01$). **Conclusions:** the fact of VO in patients with MI is associated both with an increase in the thickness of ECT, the development of cardiofibrosis one year after MI, and with an increase in serum levels of COL 1, PICP and PIIINP on the 1st day and a year after the MI. In addition, the thickness of EAT is directly proportional to the degree of VO, and the levels of myocardial fibrosis markers depend on the value of EAT, this makes it possible to consider EAT as an additional indicator of myocardial fibrosis

Keywords: epicardial adipose tissue, myocardial fibrosis, circulating markers of myocardial fibrosis, visceral obesity.

*Статья поступила 19 марта 2020 г.
Принята к печати 18 июня 2020 г.*