

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.30>

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 СО СТРУКТУРНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕРДЦА В РАННЕМ ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ**

Научная статья

**Мельникова М.А.<sup>1,\*</sup>, Рузов В.И.<sup>2</sup>, Гимаев Р.Х.<sup>3</sup>, Миннабетдинова Р.Р.<sup>4</sup>, Халаф Х.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-9724-8031;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7510-3504;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-3731-3804;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-7234-9530;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0002-2113-7343;

<sup>1</sup> Городская поликлиника 5, Ульяновск, Российская Федерация

<sup>2,3,4</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Российская Федерация

<sup>5</sup> Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн, Ульяновск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (maschulka1[at]rambler.ru)

**Аннотация**

Инфаркт миокарда является наиболее опасным осложнением ишемической болезни сердца. Благодаря раннему лечению, а именно, проведению коронарного стентирования, продолжительность жизни пациентов после инфаркта миокарда увеличилась. Однако количество сердечно-сосудистых событий даже после коронарной реваскуляризации артерий остается высоким. Целью данного исследования явилось изучение эхокардиографических показателей сердца и их взаимосвязь с уровнем FGF23 в сыворотке крови в раннем постинфарктном периоде, а также определение гендерных особенностей, с учетом получаемой терапии до развития инфаркта миокарда. В исследование взяты 94 пациента (56 мужчин и 38 женщин) с впервые возникшем инфарктом миокарда, перенесшие коронарную реваскуляризацию. Всем пациентам на 30-40 сутки после возникновения сердечно-сосудистого события измерялся уровень фактора роста фибробластов 23 в сыворотке крови и проводилась эхокардиография. В результате исследования выявлено, что эхокардиографические параметры сердца не зависят от уровня FGF23 и не имеют гендерных особенностей у пациентов раннем постинфарктном периоде.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, фактор роста фибробластов 23.

**GENDER SPECIFICS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND CARDIAC STRUCTURAL PARAMETERS IN THE EARLY POSTINFARCTION PERIOD**

Research article

**Melnikova M.A.<sup>1,\*</sup>, Ruzov V.I.<sup>2</sup>, Gimaev R.K.<sup>3</sup>, Minnabetdinova R.R.<sup>4</sup>, Khalaf K.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-9724-8031;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7510-3504;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-3731-3804;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-7234-9530;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0002-2113-7343;

<sup>1</sup> Gorodskaya poliklinika 5, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>2,3,4</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Hospital of War Veterans, Ulyanovsk, Russian Federation

\* Corresponding author (maschulka1[at]rambler.ru)

**Abstract**

Myocardial infarction is the most dangerous complication of coronary heart disease. Thanks to early treatment, namely, coronary stenting, the life expectancy of patients after myocardial infarction has increased. However, the number of cardiovascular events even after coronary artery revascularization remains high. The aim of this study was to examine the echocardiographic parameters of the heart and their relationship with FGF23 levels in the blood serum in the early postinfarction period, as well as to determine gender-specific features, taking into account the therapy received before the development of myocardial infarction. 94 patients (56 men and 38 women) with first myocardial infarction who underwent coronary revascularization were taken into the study. All patients had fibroblast growth factor 23 levels measured in the blood serum and echocardiography performed 30-40 days after the cardiovascular event. The study revealed that cardiac echocardiographic parameters did not depend on FGF23 level and had no gender peculiarities in early postinfarction patients.

**Keywords:** Myocardial infarction, fibroblast growth factor 23.

**Введение**

Инфаркт миокарда является одной из ведущих причин смертности во всем мире, а сердечная недостаточность — серьезная проблема здравоохранения [1]. Распространенность ишемической болезни сердца в общей популяции составляет около 9%, тогда как гипертрофия левого желудочка регистрируется у 15% пациентов. Ввиду этого существует острая необходимость в биомаркере, уровень которого определял состояние сердечной мышцы после инфаркта миокарда, а также являлся прогностически значимым. Фактор роста фибробластов 23 (FGF 23), гормон

костного происхождения, регулирующий почечный фосфатный гомеостаз и метаболизм витамина D, оказывает прямое действие на сердечно-сосудистую систему и недавно был связан с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями при хронической сердечной недостаточности и участвует в ремоделировании сердца. Был проведен систематический обзор и анализ данных проспективных исследований на предмет ассоциаций между FGF-23 и риском различных сердечно-сосудистых заболеваний. Проведенные исследования выявили, что высокий уровень FGF23 является прогностическим маркером, который свидетельствует о повреждении сердечной мышцы, приводящий к неблагоприятному ремоделированию и прогрессированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [2], [3]. В других исследованиях высказалось предположение о возможной причинно-следственной связи высоких уровней FGF23 с ГЛЖ, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [4], [5]. Кроме того, остается неясным играет ли FGF23 неблагоприятную роль в возникновении сердечно-сосудистого события или же это следствие сердечных нарушений [6]. Взаимосвязь между высоким уровнем FGF23 в плазме и инфарктом миокарда остается спорной. Некоторые авторы обнаружили значительное повышение уровней FGF23 после инфаркта миокарда [7], [8], другие авторы выявили слабое повышение [9], часть исследований вообще не выявила изменений в уровне FGF23 [10]. Прогностическая значимость FGF23 у пациентов, стабилизировавшихся после недавно перенесенного острого коронарного синдрома, остается неизвестной [11]. Целью данного исследования явилось изучение эхокардиографических показателей сердца и их взаимосвязь с уровнем FGF23 в сыворотке крови в раннем постинфарктном периоде, а также определение гендерных особенностей, с учетом получаемой терапии до развития инфаркта миокарда.

### Материалы и методы

Для решения поставленной цели в исследование взято 94 пациента. Всем пациентам поставлен диагноз инфаркт миокарда (впервые возникший), а также проведено коронарное стентирование. В результате рандомизации пациенты разделены на группы. Пациенты 1-й группы (мужчины n=38 и женщины n=20) не получали профилактическую терапию по сердечно-сосудистым заболеваниям до впервые возникшего инфаркта миокарда и 2-ая группа (мужчины n=18 и женщин n=18) получали профилактическую сердечно-сосудистую терапию не менее 6 месяцев. Каждая из двух групп разделена по уровню FGF23 в сыворотке крови. В терапию, направленную на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, (стабильная стенокардия, артериальная гипертензия) входил регулярный прием бета-блокаторов (метопролол), ингибиторов АПФ (лизиноприл), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота), а также гиполипидемических препаратов (аторвостатин). Клиническая характеристика всех пациентов до впервые возникшего инфаркта миокарда, взятых в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов до впервые возникшего инфаркта миокарда

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.30.1>

Параметры, ед	Мужчины			Женщины		
	1 группа (n=38)	2 группа (n=20)	P	1 группа (n=18)	2 группа (n=18)	P
Возраст, лет	59(48;62)	63(60;68)	0,62	68(57;69)	68(64;70)	0,73
Вес, кг	82(76;90)	80(75;89)	0,41	79(74;83)	77(65;86)	0,54
Рост, см	176(170;180)	175(160;191)	0,37	160(158;164)	164(152;164)	0,48
Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия ИБС	n=4 (10%) n=0 (0%)	n=17 (95%) n=19 (98%)		n=2 (5%) n=0 (0%)	n=16 (89%) n=17 (99%)	

Примечание: \*-различия внутри групп достоверны ( $p < 0,05$ )

Пациенты, имеющие артериальную гипертензию до развития инфаркта миокарда, чаще встречались среди получающих профилактическую терапию. Однако, стоит отметить, что пациенты, не получавшие терапию по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний до развития впервые возникшего инфаркта миокарда, на амбулаторном этапе не наблюдались (контроль артериального давления не проводили, либо проводили нерегулярно; периодические возникающие одышку и загрудинные боли не связывали с сердечными симптомами, либо не имели вовсе), что не исключает у данной группы пациентов артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.

Всем пациентам на 30-40 сутки в сыворотке крови определялся уровень FGF23 методом иммуноферментного анализа. Метод основан на использовании специфических антител к FGF23 человека. Минимальная определяемая концентрация в сыворотке крови составляет 0,3 нг/мл. Использовался реактив FGF23 ELISA Kit.

Эхокардиография проводилась на ультразвуковом сканере «Accuvix A 30» (Корея) на 36±5,7 сутки после постановки коронарного стента. Измерения проводились по стандартной методике в парастернальной и апикальных позициях с использованием рекомендаций Американского эхокардиологического общества [12]. Показатели рассчитывались в В-режиме: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд), толщина нижне-боковой стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд) (толщина стенки в месте гипокинезии или акинезии измерялась в трех

местах и выводился средний показатель), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), объем левого предсердия (ЛП), передне-задний размер ЛП. Методом индексирования к площади поверхности тела определялся индекс массы миокарда (ИММЛЖ), индекс передне-заднего размера ЛП, индекс объема ЛП. Величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ (%) рассчитывали по модифицированному методу Симпсона.

Пациенты, включенные в исследование, с момента наступления инфаркта миокарда принимали терапию по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, согласно рекомендациям МЗ РФ, в которую входили: прием бета-блокаторов (метопролол), ингибиторов АПФ (лизиноприл), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тикагрелор), а также гиполипидемических препаратов (аторвостатин).

Критерии исключения: пациенты с повторным инфарктом миокарда, с повторным стентированием коронарных артерий, с осложнениями после перенесенного инфаркта миокарда, с пороками сердца, с сахарным диабетом 1 и 2 типа, с морбидным ожирением 3 степени, имеющие заболевания почек.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 13.0. Проводилась проверка распределения количественных признаков, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану с указанием межквартильного размаха – 25й и 75й процентиля. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна-Уитни. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Данные эхокардиографического обследования пациентов представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 - Эхокардиографические показатели ремоделирования сердца у мужчин, перенесших коронарное стентирование после инфаркта миокарда

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.30.2>

Показатели, ед.	Мужчины 1-й группы (n=38)			Мужчины 2-й группы (n=18)		
	FGF23 менее 0,3 нг/мл (n=28)	FGF23 более 0,3 нг/мл (n=10)	p	FGF23 менее 0,3 нг/мл (n=12)	FGF23 более 0,3 нг/мл (n=6)	p
КДР ЛЖ, см	4,7(4,3;5,2)	4,8(4,7;5,3)	0,45	5,1(4,4;5,4)	4,6(4,4;5,8)	0,87
КСР ЛЖ, см	3,6(3,2;4,2)	3,9(3,7;4,1)	0,42	4,2(3,8;4,7)	3,5(3,2;5,1)	0,48
ТМЖПд, см	1,2(1,1;1,3)	1,2(1,1;1,3)	0,95	1,3(1,1;1,4)	1,3(1,1;1,6)	0,81
ТЗСЛЖд, см	1,2(1,1;1,3)	1,3(1,1;1,4)	0,83	1,3(1,2;1,3)	1,2(1,1;1,6)	0,93
ММЛЖ, гр	227(183;260)	234(218;273)	0,29	291(189;325)	321(169;328)	0,87
Индекс ММЛЖ, гр/м <sup>2</sup>	116(101;134)	116(110;140)	0,47	133(116;162)	134(98;172)	0,45
КДО ЛЖ, мл	85(73;103)	80(72;106)	0,79	94(83;115)	100(74;142)	0,82
Индекс КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	46(37;60)	41(38;57)	0,43	49(43;56)	43(41;75)	0,69
ФВ ЛЖ, %	51(38;58)	56(44;57)	0,41	37(24;47)	53(35;58)	0,48
Передне-задний размер ЛП, см	3,4(3,2;3,9)	3,7(3,4;4,1)	0,17	4(3,6;4,5)	3,4(2,8;3,8)	0,13
Индекс передне-заднего размера ЛП, см	1,7(1,6;1,9)	1,8(1,7;2)	0,31	2(1,8;2,1)	1,6(1,4;2)	0,27
Объем ЛП, мл	42(31;52)	46(40;62)	0,35	44(40;67)	58(30;64)	0,75
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	22(16;25)	23(19;31)	0,51	26(21;33)	28(20;40)	0,22

Примечание: \*-различия внутри групп статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Так, по данным внутрисердечных показателей можно утверждать, что мужчины, не принимавшие терапию по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний до ИМ, достоверно значимые различия, в зависимости от уровня FGF23, не имеют. Те же результаты можно отметить в группе принимавших профилактическую терапию, достоверно значимые различия отсутствуют.

Таблица 3 - Эхокардиографические показатели ремоделирования сердца у женщин, перенесших коронарное стентирование после инфаркта миокарда

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.30.3>

Показатели, ед.	Женщины 1-й группы (n=20)			Женщины 2-й группы (n=18)		
	FGF23 менее 0,3 нг/мл (n=14)	FGF23 более 0,3 нг/мл (n=6)	p	FGF23 менее 0,3 нг/мл (n=11)	FGF23 более 0,3 нг/мл (n=7)	p
КДР ЛЖ, см	4,7(4,3;5,2)	4,3(4,2;4,7)	0,45	4,6(4,1;5,6)	4,5(4,3;4,9)	0,81
КСР ЛЖ, см	3,6(3,2;4,2)	3,4(3,3;3,8)	0,76	3,6(3,2;4,5)	3,5(3,4;3,6)	0,62
ТМЖПд, см	1,2(1,1;1,3)	1,2(1,1;1,3)	0,52	1,2(1,1;1,5)	1,4(1,3;1,4)	0,41
ТЗСЛЖд, см	1,2(1,1;1,3)	1,2(1,2;1,3)	0,65	1,2(1,1;1,3)	1,3(1,3;1,5)	0,23
ММЛЖ, гр	227(183;260)	203(182;250)	0,78	210(146;330)	274(224;290)	0,74
Индекс ММЛЖ, гр/м <sup>2</sup>	116(101;134)	120(101;125)	0,23	115(88;157)	151(124;163)	0,51
КДО ЛЖ, мл	85(72;103)	76(62;95)	0,55	78(64;82)	78(75;86)	0,65
Индекс КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	46(37;60)	39(34;47)	0,32	41(36;43)	42(40;47)	0,28
ФВ ЛЖ, %	51(38;58)	56(52;57)	0,88	55(45;59)	58(54;58)	0,57
Передне-задний размер ЛП, см	3,4(3,2;3,9)	3,9(3,7;4,3)	0,76	3,5(3,3;3,5)	3,3(3,2;3,7)	0,74
Индекс передне-заднего размера ЛП, см	1,7(1,6;1,9)	2,1(2;2,2)	0,72	1,85(1,7;2)	2(1,7;2)	0,29
Объем ЛП, мл	42(31;52)	56(50;63)	0,18	46(34;57)	48(42;50)	0,55
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	22(16;25)	29(28;31)	0,23	26(19;29)	25(23;26)	0,93

Примечание: \*-различия внутри групп статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из полученных данных, достоверно значимые различия внутри групп женщин, принимавших и не принимавших стандартную терапию, по структурным показателям сердца, представленным в таблице, не выявлены.

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что эхокардиографические показатели в раннем постинфарктном периоде у пациентов, принимающих и не принимающих терапию по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний до развития инфаркта миокарда, не зависят от уровня FGF23 и не имеют гендерных особенностей. Данные результаты не подтверждают ранее проведенные исследования, где выявлена взаимосвязь повышенного уровня FGF23 и гипертрофии левого желудочка. Хотя в данном исследовании невозможно точно определить механизмы, которые могут лежать в основе отсутствия ассоциации FGF-23 с ремоделированием сердца, мы можем предположить несколько объяснений. Выявленные ранее в работах данные о том, что прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента снижает уровень FGF23 [13], возможно, объясняют полученные результаты (в раннем постинфарктном периоде всем пациентам назначаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). В других работах выявлено, что действие данного биомаркера на кардиомиоциты требует чрезвычайно высокого уровня FGF23, активация FGF23 не может полностью объяснить основные механизмы, которые связывают его с ГЛЖ [14].

Требуется проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов с целью выявления факторов повышенного уровня FGF23 в сыворотке крови у некоторых пациентов, несмотря на прием ингибиторов АПФ в раннем постинфарктном периоде.

Таким образом, нельзя исключить ограниченность использования данного биомаркера в раннем постинфарктном периоде.

**Заключение**

Эхокардиографические параметры сердца не зависят от уровня FGF23 и не имеют гендерных особенностей у пациентов в раннем постинфарктном периоде.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Roger V.L. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol 125(1). – P.2-220.
2. Leifheit-Nestler M. Impact of Altered Mineral Metabolism on Pathological Cardiac Remodeling in Elevated Fibroblast Growth Factor 23 / M. Leifheit-Nestler, B. Richter, M. Basaran et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol 21(9). – P. 333.
3. Navarro-García J.A. Fibroblast growth factor-23 promotes rhythm alterations and contractile dysfunction in adult ventricular cardiomyocytes / J.A. Navarro-García, C. Delgado, M. Fernández-Velasco et al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2019. – Vol 34(11). – P.1864-1875.
4. Lutsey P.L. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study / P.L. Lutsey, A. Alonso, E. Selvin, et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2014. – Vol 3(3). – P.936.
5. Jovanovich A. Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults / A. Jovanovich, J.H. Ix, J. Gottdiener et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol 231(1). – P.114-9.
6. Bergmark B.A. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Recurrent Cardiovascular Events in Patients After an Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial / B.A. Bergmark, J.A. Udell, D.A. Morrow et al. // *JAMA Cardiol*. – 2018. – Vol 3(6). – P. 473-480.
7. Takahashi H. Changes in Serum Fibroblast Growth Factor 23 in Patients With Acute Myocardial Infarction / H. Takahashi, M. Ozeki, T. Fujisaka T. et al. // *Circ J*. – 2018. – Vol 82(3). – P. 767-774.
8. Ferreira J.P. Proteomic Bioprofiles and Mechanistic Pathways of Progression to Heart Failure / J.P. Ferreira, J. Verdonschot, T. Collier et al. // *Circ Heart Fail*. – 2019. – Vol 12(5). – P. 5897.
9. Marthi A. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis / A. Marthi, K. Donovan, R. Haynes et al. // *J Am Soc Nephrol*. – 2018. – Vol 29(7). – P. 2015-2027.
10. Ix J.H. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study) / J.H. Ix, R. Katz, B.R. Kestenbaum et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol 60(3). – P. 200-7.
11. Paul S. Fibroblast Growth Factor 23 and Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Middle-Aged Adults / S. Paul, M. Wong, E. Akhabue et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – Vol 10(16). – P. 20196.
12. Lang R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, M. Mor-Avi et al. // *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol 16(3). – P. 233-270.
13. Udell J.A. Fibroblast growth factor-23, cardiovascular prognosis, and benefit of angiotensin-converting enzyme inhibition in stable ischemic heart disease / J.A. Udell, D.A. Morrow, P. Jarolim et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol 63(22). – P. 2421-8.
14. Prié D. FGF23 and Cardiovascular Risk / D. Prié // *Ann Endocrinol*. – 2021. – Vol 82(3-4). – P.141-143.