

Осокина А.В.¹, Каретникова В.Н.^{1,2}, Поликутина О.М.¹, Груздева О.В.¹,
Солодилова Т.П.², Косарева С.Н.², Барбараш О.Л.^{1,2}

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ФИБРОЗИРОВАНИЯ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИКАРДА

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», 650029, г. Кемерово

♦ **Введение.** Доказано, что ожирение опасно своими осложнениями, ассоциированными заболеваниями, особенно с сердечно-сосудистой патологией; является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности. Возрастает число больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при наличии удовлетворительной сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ). В данной работе описаны особенности динамики сывороточных маркеров фиброзирования, ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН – С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III (PIIINP) типа у пациентов с инфарктом миокарда с ↑ сегмента ST при фракции выброса ЛЖ $\geq 50\%$ с учетом особенностей метаболического фенотипа пациентов. **Материал и методы.** Из 120 больных, поступивших в стационар с диагнозом ИМнST, окончательному анализу подверглись 83 пациента с фракцией выброса ЛЖ $\geq 50\%$. Далее выборка разделена, в зависимости от метаболического фенотипа, на две группы: группа пациентов с нормальной массой тела – $n=23$ и группа пациентов с избыточной массой тела/ожирением различной степени выраженности – $n=60$. Всем пациентам проведены стандартные инструментальные и лабораторные обследования. На 1 и 12 сутки заболевания проведен забор крови с целью определения концентрации PICP и PIIINP методом иммуноферментного анализа. На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную терапию. **Результаты.** Выделение пациентов с нормальным весом продемонстрировало общую тенденцию снижения концентрации маркеров фиброзирования не зависимо от продолжительности заболевания. Обратную тенденцию позволило наблюдать выделение группы пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Значения маркеров выше значений, полученных в предыдущих группах. Получены значимые корреляционные связи между маркерами фиброза миокарда, данными ЭХО-КГ и анамнеза. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи сывороточных маркеров фиброзирования миокарда с показателями ЭХО-КГ и ремоделированием миокарда у больных ИМнST.

Ключевые слова: фиброзирование миокарда; С-концевой пропептид проколлагена I типа; N-концевой пропептид проколлагена III; ожирение; хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Груздева О.В., Солодилова Т.П., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Динамика маркеров фиброзирования с учетом особенностей метаболического фенотипа у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский медицинский журнал*, 2019; 25 (3): 151-157. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-151-157>

Для корреспонденции: Осокина Анастасия Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУФ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

Osokina A.V.¹, Karetnikova V.N.^{1,2}, Polikutina O.M.¹,
Gruzdeva O.V.¹, Solodilova T.P.², Kosareva S.N.², Barbarash O.L.^{1,2}

THE DYNAMICS OF MARKERS OF FIBROSIS WITH THE FEATURES OF METABOLIC PHENOTYPES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
650002, Kemerovo, Russian Federation;

²Kemerovo state medical University, 650029, Kemerovo, Russian Federation

♦ **The features of the dynamics of serum markers of fibrosis, myocardial remodeling and progression of chronic insufficiency: C-terminal propeptide procollagen type I (PICP) and N-terminal propeptide procollagen type III (PIIINP) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction were evaluated taking into account the peculiarities of the metabolic phenotype of patients. The study included 83 patients with left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ of 120 patients admitted to the hospital with a diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction. Depending on the metabolic phenotype, the patients were divided into two groups: a group of 23 patients with normal body weight and a group of 60 patients with overweight and obesity of varying severity. The results indicate the relationship of serum markers of fibrosis of the myocardium with echocardiogram indicators, and myocardial remodeling in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation. Isolation of patients with normal weight showed a general tendency to reduce the concentration of fibrosis markers regardless of the duration of the disease. The reverse trend allowed us to observe the selection of a group of patients with overweight or obesity. The obtained significant correlation between markers of myocardial fibrosis, data, echocardiogram, and anamnesis.**

Keywords: myocardial fibrosis; C-terminal propeptide of procollagen I type; N-terminal propeptide of procollagen III type; obesity; chronic heart failure.

For citation: Osokina A.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.M., Gruzdeva O.V., Solodilova T.P., Kosareva S.N., Barbarash O.L. The dynamics of markers of fibrosis with the features of metabolic phenotypes in patients with myocardial infarction. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(3): 151-157. (in Russ)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-151-157>

For correspondence: Anastasiya V. Osokina, candidate of medical sciences, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

Information about authors:

Osokina Anastasiya V., <http://orcid.org/0000-0002-7784-5824>

Karetnikova Viktoriya N., <http://orcid.org/0000-0002-9801-9839>

Polikutina Olga M., <http://orcid.org/0000-0001-7458-6962>
Gruzdeva Olga V., <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>
Solodilova Tatiana P., <http://orcid.org/0000-0003-0210-3145>
Kosareva Svetlana N., <http://orcid.org/0000-0002-2168-2106>
Barbarash Olga L., <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.05.19

Accepted 25.06.19

Введение

Одной из глобальных проблем современного общества на сегодняшний день является ожирение. Согласно данным национальных клинических рекомендаций (Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний) 2017г., в Российской Федерации распространенность ожирения составляла 24,1%, а избыточной массы тела — 59,2%; по результатам многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ встречаемость ожирения в России составила 29,7% [1, 2]. Уже ни для кого не секрет, что ожирение опасно своими осложнениями, ассоциированными заболеваниями, особенно с сердечно-сосудистой патологией (ССП). Доказано, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности (СН) [4] и увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 4 раза [3]. В то же время, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых тяжелых осложнений СПП, распространенность которой стремительно увеличивается. Кроме того, возрастает число больных ХСН при наличии удовлетворительной сократительной способности миокарда левого желудочка [5, 6]. Известно влияние различных факторов на диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), в частности фиброобразования миокарда (ФМ). Рост интенсивности данного процесса обусловлен наличием различных заболеваний [7–10]. Выявлено, что до 49% пациентов с СН отличается наличием ожирения; а более половины пациентов с СН и ожирением имеют нормальные показатели сократительной способности миокарда ЛЖ [11]. Особенностью пациентов с избытком веса и диагностированной СН является их низкая смертность [12, 13]. Речь идет о более низкой летальности у пациентов с СН на фоне избыточной массы тела или ожирения I степени. Данный феномен наблюдался и у больных с СН, ассоциированной с рядом других заболеваний [14, 15]. Однако ожирение пациентов с более высокими степенями ассоциируется с наибольшей выраженностью ФМ, имеющее явную связь с диастолической дисфункцией и с высокой летальностью.

Очевидно, что в арсенале клинициста на сегодняшний день не имеется точных методов прогнозирования неблагоприятного течения ХСН у больных с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), тем более с учетом метаболических особенностей пациентов; стандартные методики, включающие лабораторные и инструментальные исследования, не позволяют прогнозировать прогрессирование и декомпенсацию ХСН. Показатели диастолической функции миокарда, определяемые методом ЭХО-кардиографии (ЭХО-КГ), только косвенно отражают возможные патологические процессы, составляющие основу ремоделирования сердца, в частности ФМ.

Данный факт объясняет актуальность и обоснованность поиска прогностически значимых биохимических маркеров, которые участвуют в образовании и распространении фиброзной ткани в миокарде, и, тем самым, становясь основой ремоделирования сердца ведущей к развитию и прогрессированию ХСН.

В настоящее время существует целый спектр показателей крови, изучение которых в качестве индикаторов ФМ и, в свою очередь, неблагоприятного течения ХСН активно продолжается [16–18]. Наиболее перспективными являются такие маркеры, как С-концевой телопептид коллагена типа I (СITP), матриксные металлопротеиназы-1, -3, -8, -9 (ММР-1-3, -8, -9), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, -4 (ТИМП-1, -4), галектин-3, фактор роста соединительной ткани [19, 20], стимулирующий фактор роста (ST2) [21]. Но однозначных сведений об участии изучаемых биологических маркеров в процессе инициации ФМ и его прогрессирования в настоящее время не получено. Таким образом, поиск специфических сывороточных маркеров, указывающих на активность и прогрессирование ФМ и, тем самым, «сигнализирующих» о неблагоприятном течении ХСН, в настоящее время находится на пике актуальности.

В данной работе описаны особенности динамики сывороточных маркеров фиброобразования, ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН – С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PINP). Уникальность исследования обусловлена изучением описанных выше маркеров у пациентов с ИмпСТ при нормальных значениях ФВ ЛЖ с учетом особенностей метаболического фенотипа пациентов.

Цель исследования — выявить особенности динамики маркеров ФМ PICP и PINP на госпитальном этапе у больных ИмпСТ с сохраненной сократительной способностью миокарда с учетом особенностей метаболического фенотипа.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные в стационар по экстренным показаниям с диагнозом ИмпСТ, n=120 (100%). Набор пациентов проводился в течение 2015г. Критериями включения в исследование считались: 1) подтвержденный диагноз ИмпСТ (согласно критериям Европейского общества кардиологов (2015г.) ангинозный болевой синдром в грудной клетке длительностью ≥ 20 минут или его эквиваленты, подъем сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях, который оценивается на уровне точки J, и составляет $\geq 0,2$ мВ у мужчин и $\geq 0,15$ мВ у женщин или впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса, диагностически значимое повышение маркеров некроза миокарда [миоглобиновой фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) или тропонина T/I]; 2) подписанное пациентом информированное согласие; 3) возраст >18 лет и

Таблица 1
Клинико-anamnestические данные группы пациентов, подвергшихся окончательному анализу

Показатели	n	%
Мужчины	60	72,2
Женщины	23	27,7
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ² (по классификации ВОЗ)	24	30
Постинфарктный кардиосклероз	3	3,6
Клиника стенокардии в анамнезе	27	32,5
Клиника хронической сердечной недостаточности в анамнезе	10	12
Фибрилляция предсердий	2	2,4
Острое нарушение мозгового кровообращения (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)	4	4,8
Хроническая болезнь почек	2	2,4
Чрескожное коронарное вмешательство (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)	2	2,4
Нарушение углеводного обмена	15	18
Курение на момент госпитализации	38	45,8
Артериальная гипертензия	61	73,5
Гиперхолестеринемия	18	21,6

<75 лет; 4) тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip < IV; 5) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$. Критериями исключения из исследования считались: 1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии; 2) ОКС, возникший как осложнение ЧКВ или коронарного шунтирования (КШ); 3) возраст пациента ≥ 75 лет; 4) тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip – IV; 5) ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; 6) смерть больного в первые сутки госпитализации.

При поступлении в стационар всем пациентам были проведены стандартные лабораторные и инструментальные обследования.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), Москва, 2012). Коронарография (КГ) пациентам выполнена на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Всем пациентам при поступлении выполнены ЧКВ со стентированием симптомзависимой артерии. На 1-е и 12-е сутки госпитализации всем пациентам определяли концентрацию P1СР и P11NP методом иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США). На госпитальном этапе все пациенты получали

стандартную терапию (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2015 г.). Для сравнения полученных значений изучаемых маркеров была сформирована контрольная группа здоровых добровольцев, сопоставимая по возрасту (средний возраст 57,9 лет) и полу: мужчины — $n=15$ (75%), женщины — $n=5$ (25%) с изучаемой выборкой пациентов, $n=20$ (100%). В данной группе были получены следующие значения: P11NP – 7,2 [6,8; 7,5] нг/мл, P1СР — 179,2 [163,5; 194,9] нг/мл, P1/P11 — 24,8.

Дизайн исследования: из 120 больных, поступивших в стационар с диагнозом ИМпST, окончательному анализу подверглись 83 пациента с ИМпST с сохраненной ФВ ЛЖ. Далее анализируемая выборка была разделена, в зависимости от метаболического фенотипа, на две группы: группа пациентов с нормальной массой тела — $n=23$ и группа пациентов с избыточной массой тела/ожирением различной степени выраженности — $n=60$ (Национальные клинические рекомендации: «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», Санкт-Петербург, 2017 г.).

Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни. 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

Средний возраст пациентов, вошедших в окончательный анализ, составил 58,8 лет. Мужчины составили большую часть изучаемой выборки, $n=60$ (72,2%), женщины — $n=23$ (27,7%). Все женщины, участвующие в исследовании, находились в постменопаузе. Клинико-anamnestические данные пациентов, подвергшихся окончательному анализу, представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание наличие таких факторов риска формирования ФМ как АГ (73,5%), нарушения углеводного обмена — 18,1% (из них 12% — СД 2-го типа), постинфарктный кардиосклероз — 3,6%.

При сравнении концентрации P1СР, P11NP и P1/P11, определяемые на 1-е и 12-е сутки заболевания в общей группе, без учета метаболического фенотипа, оказалось, что различия между полученными данными отсутствуют. Однако были выявлены различия между концентрацией изучаемых маркеров в первые сутки заболевания и значениями контрольной группы (табл. 2).

Видно, что на 12-е сутки отмечается незначительное снижение концентрации изучаемых маркеров от-

Таблица 2

Концентрации P1СР, P11NP и P1/P11, определяемые на 1-е и 12-е сутки заболевания в общей группе, без учета метаболического фенотипа

Показатель	Контрольная группа, $n=20$	Выборка пациентов с ИМпST и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ без учета метаболического фенотипа, $n=83$ (100%)		p
		1-е сутки заболевания	12-е сутки заболевания	
P1СР, нг/мл	179,2	609,0 (583,0;635,0)*	588 (580; 561)"	0,236
P11NP, нг/мл	7,2	26,0 (18,9;34,9) *	24,2 (18,6; 30,3)"	0,981
P1/P11	24,8	23,4	24,1	0,753

Примечание. * — наличие значимых различий между концентрацией маркеров фибрирования контрольной группы и общей выборки в 1-е сутки, $p<0,05$; " — наличие значимых различий между концентрацией маркеров фибрирования контрольной группы и общей выборки на 12-е сутки, $p<0,05$.

носителем 1-х суток заболевания, однако значимых различий получено не было. Тем не менее, различия концентрации изучаемых маркеров между значениями, полученными на 1-е и 12-е сутки не достигли статистической значимости. Однако получены достоверные различия между значениями P1CP, P11NP 1-х суток заболевания и контрольной группы ($p=0,035$ и $p=0,043$) и между значениями P1CP, P11NP 12-х суток заболевания и контрольной группы ($p=0,041$ и $p=0,047$). Различия между значениями отношения P1/P11 1-х, 12-х суток и контрольными значениями не выявлены.

Далее сравнение значений изучаемых маркеров проводилось в группах в зависимости от наличия или отсутствия ожирения/избыточного веса (табл. 3).

Выделение пациентов с нормальным весом позволило выявить общую тенденцию снижения концентрации маркеров фиброобразования не зависимо от продолжительности заболевания. Получены статистически значимые различия между значениями P1CP 1-х суток и контрольными значениями и P1CP 12-х суток и контрольными значениями ($p=0,042$ и $p=0,044$); Различия между значениями P11NP 1-х суток и контрольными значениями и P1CP 12-х суток и контрольными значениями так же имеют статистическую достоверность ($p=0,046$ и $p=0,045$); Кроме того, получены значимые различия между P11NP 1-х и 12-х суток заболевания, $p=0,049$. Различия между концентрациями P1CP 1-х и 12-х суток находятся на грани статистической достовер-

ности. Различие между значениями отношения P1/P11 1-х и 12-х суток демонстрирует тенденцию к достоверности (табл. 4).

Обратную тенденцию позволило наблюдать выделение группы пациентов с наличием избыточной массы тела или ожирением, без учета степени последнего. Значения маркеров несколько выше значений, полученных в предыдущих группах (в общей выборке, без учета метаболического фенотипа и в группе пациентов, имеющих нормальные значения веса). Наибольшая концентрация P1CP получена на 1 сутки заболевания. Значимые различия получены при сравнении P1CP 1-х суток и контрольными значениями ($p=0,012$), между значениями P1CP 12-х суток и контрольными значениями ($p=0,018$), и между значениями P1CP 1-х и 12-х суток заболевания ($p=0,048$). Подобная ситуация наблюдается и в отношении P11NP. Наибольшая концентрация P11NP получена на 1 сутки заболевания. Значимые различия получены при сравнении P11NP 1-х суток и контрольными значениями ($p=0,037$), между значениями P11NP 12-х суток и контрольными значениями ($p=0,040$), и между значениями P11NP 1-х и 12-х суток заболевания ($p=0,038$). Проведено сравнение изучаемых показателей обеих групп между собой (табл. 5).

Видно, что значимых различий между изучаемыми маркерами в обеих группах в 1-е и 12-е сутки не выявлено. По результатам корреляционного анализа был получен ряд статистически значимых корреляционных свя-

Таблица 3

Концентрации P1CP, P11NP и P1/P11, определяемые на 1-е и 12-е сутки заболевания в группе с нормальным весом

Показатель	Контрольная группа, $n=20$	Выборка больных ИМnСТ и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ с нормальным весом, $n=23$		p
		1-е сутки заболевания	12-е сутки заболевания	
P1CP, нг/мл	179,2	590,5 (559,5; 614,0)*	581,5 (565,5; 595,0)"	0,048
P11NP, нг/мл	7,2	20,4 (17,6; 24,1)*	28,4 (23,4; 53,0)"	0,049
P1/P11	24,8	24,3	25,7	0,074

Примечание. * — наличие значимых различий между концентрацией маркеров фиброобразования контрольной группы и общей выборки в 1-е сутки, $p<0,05$; " — наличие значимых различий между концентрацией маркеров фиброобразования контрольной группы и общей выборки на 12-е сутки, $p<0,05$.

Таблица 4

Концентрации P1CP, P11NP и P1/P11, определяемые на 1-е и 12-е сутки заболевания в группе с избыточной массой тела или ожирением

Показатель	Контрольная группа, $n=20$	Выборка больных ИМnСТ и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ с наличием избыточного веса или ожирением, $n=60$		p
		1-е сутки заболевания	12-е сутки заболевания	
P1CP, нг/мл	179,2	613,0 (595,0; 647,0)*	605,0 (582,0; 637,0)"	0,048
P11NP, нг/мл	7,2	28,5 (20,1; 34,9)*	20,5 (17,7; 32,2)"	0,038
P1/P11	24,8	23,9	24,9	0,090

Примечание. * — наличие значимых различий между концентрацией маркеров фиброобразования контрольной группы и общей выборки в 1-е сутки, $p<0,05$; " — наличие значимых различий между концентрацией маркеров фиброобразования контрольной группы и общей выборки на 12-е сутки, $p<0,05$.

Таблица 5

Концентрации P1CP и P11NP, определяемые на 1-е и 12-е сутки заболевания в сравнении между анализируемыми группами

Показатель	Точка измерения	Группа с нормальным весом, $n=23$	Группа с наличием избыточного веса или ожирением, $n=60$	p
P1CP, нг/мл	1-е сутки	590,5 (559,5; 614,0)	613,0 (595,0; 647,0)	0,598
	12-е сутки	581,5 (565,5; 595,0)	605,0 (582,0; 637,0)	0,381
P11NP, нг/мл	1-е сутки	20,4 (17,6; 24,1)	28,5 (20,1; 34,9)	0,584
	12-е сутки	28,4 (23,4; 53,0)	20,5 (17,7; 32,2)	0,612

зей между сывороточными маркерами фиброза миокарда, некоторыми данными ЭХО-КГ и анамнеза (табл. 6).

Полученные данные демонстрируют четкую взаимосвязь между изучаемыми сывороточными маркерами ФМ с учетом особенности течения заболевания и показателями ЭХО-КГ, отражающими наличие диастолической дисфункции. Кроме того, выявлены значимые взаимосвязи между проколлагеном III, возрастом и ИМТ.

Обсуждение

В данной статье представлены результаты научно-го поиска прогностически значимых маркеров развития ХСН для отдаленного постгоспитального периода у больных ИМпСТ с нормальными показателями ФВ. Дополнительной особенностью анализируемой выборки стало разделение пациентов с учетом особенностей их метаболического фенотипа. В понятие «прогностически значимый маркер» мы вложили не только концентрацию сывороточных маркеров ФМ и особенности их динамики, но и данные ЭХО-КГ, косвенно характеризующие наличие у пациента признаков диастолической дисфункции и их сочетание, а также некоторые анамнестические сведения и антропометрические значения. Мы предполагали, что несколько показателей в совокупности могут наиболее точно характеризовать дальнейшее развитие СН у пациента, перенесшего ИМпСТ будучи еще только на начальных стадиях ремоделирования миокарда. Несомненно, чтобы оценить именно прогностическое значение анализируемых показателей, необходимо владеть сведениями о пациенте, полученными через 6 мес и через 1 год после развития индексного события, а не ограничиваться только лишь госпитальным этапом. Однако данная работа является частью исследования, направленного на поиск прогностически значимых комбинаций между различными показателями, включающими лабораторные, инструментальные и анамнестические данные с оценкой особенностей именно госпитального периода. Изучение динамики концентрации сывороточных маркеров ФМ P1NP и P1CP у больных ИМ с учетом особенностей течения заболевания и метаболического фенотипа пациентов позволило выявить ряд особенностей. Так установлено, что в целом концентрации P1CP и P1NP в группе лиц с наличием ожирения или избыточной массы тела были несколько выше чем в группе пациентов без таковой особенности. Другой особенностью стал значимый рост концентрации P1NP с 1-х суток заболевания к 12 суткам в группе с нормальным весом, и достоверное снижение концентрации с 1-х суток заболевания к 12 суткам в группе с метаболическими особенностями. Концентрации P1CP достоверно снижались от начала заболевания к 12-м суткам в обеих группах.

Особенностью работы стал поиск значимых взаимосвязей между лабораторными показателями, характеризующими «активность» фиброобразования миокарда и данными ЭХО-КГ, свидетельствующими о формировании диастолической дисфункции миокарда, о его ремоделировании, инициированном повышенным содержанием в нем коллагена.

Согласно литературным данным, процент стенозирования коронарных артерий прямопропорционален концентрации P1CP, предшественника зрелого коллагена I, а интенсивность образования фиброзной ткани находится в прямой зависимости от концентрации P1CP. Иными

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа между P1NP, P1CP, показателями ЭХО-КГ и анамнестическими данными

Показатель		r	p
P1NP, 1-е сутки	Возраст	0,55	0,016
	ИМТ	-0,59	0,009
	Е (см/с), 1-е сутки	0,72	0,018
	Em/СРМП, 1-е сутки	0,78	0,007
	СРМП, 12-е сутки	-0,63	0,050
P1NP, 12-е сутки	Em/СРМП, 1-е сутки	0,65	0,041
	Е (см/сек) 1-е сутки	0,67	0,033
	Е/Em, 12-е сутки	0,70	0,023
P1CP, 1-е сутки	Em/СРМП, 12-е сутки	0,73	0,014
	IVCT (м/с), 12-е сутки	-0,68	0,042
	Индекс Теи, 12-е сутки	-0,72	0,028
P1CP, 12-е сутки	Диастолическая жесткость, 12-е сутки	-0,74	0,021
	Диастолическая жесткость, 12-е сутки	-0,68	0,063

словами, процесс образования фиброзной ткани тем интенсивнее, чем выше концентрация P1CP [22]. В нашем исследовании концентрации P1CP были повышенными именно в 1-е сутки заболевания, что соответствует стадии повреждения миокарда во всех трех анализируемых группах. В то время как на 12-е сутки, в острую стадию инфаркта миокарда, наблюдалось снижение концентрации P1CP. Выявленная особенность динамики P1CP во всех трех группах обусловлена, вероятно, активацией матриксных металлопротеиназ (ММП), вызывая распад коллагена, что, несомненно, положительным образом сказывается на постинфарктном ремоделировании миокарда и дальнейшем прогнозе. Такой вывод, вероятно, возможен и на основании полученных данных экспериментальных исследований R.R. Lamberts с группой соавторов в 2004 г., согласно которым, в эксперименте на крысах, наблюдалось улучшение сократительной способности папиллярной мышцы крысы при разрушении коллагена I типа [23].

Согласно данным А.В. Сафарова и соавторов, концентрация P1CP зависима от объема фракции коллагена. Выявлено, что повышение уровня P1P>127 мкг/л у больных АГ сопровождается 5-кратным увеличением вероятности наличия выраженного ФМ. Следовательно, данное значение может быть ключевым моментом при выявлении пациентов с выраженным ФМ [24]. В нашем исследовании первоначальное определение концентрации P1CP продемонстрировало трехкратное превышение концентрации данного маркера относительно группы контроля, что, согласно выше изложенным фактам, указывает на большую вероятность дальнейшего усиленного процесса ФМ. Однако регресс концентрации данного маркера к 12-м суткам заболевания во всех трех изучаемых нами группах, «дает надежду» на приходящий, реактивный характер образования коллагена I типа в зоне инфарктирования. Несомненно, для убедительности в снижении концентрации P1CP в более поздние периоды течения ИМ, необходимо отслеживать отдаленную постгоспитальную динамику изменения концентрации данного маркера, что и будет нами предпринято и описано в последующих работах.

Иную картину продемонстрировало изучение динамики РПНП в тех же группах. Оказалось, что в группе пациентов с ИМпСТ с нормальным весом концентрация РПНП значительно увеличилась к 12-м суткам заболевания относительно первых, в то время как в группе без учета особенностей метаболического фенотипа и в группе с наличием избыточного веса или ожирения обнаружилась обратная динамика.

Для диастолической дисфункции характерно преобладание коллагена III над коллагеном I [25]. Согласно различным литературным данным, коллаген III типа увеличивается пропорционально различным нарушениям углеводного обмена, АГ, возрасту [23, 26]. Научные сведения, полученные в ходе различных исследований свидетельствуют о двух важных моментах: во-первых, увеличение объема фракции коллагена до трех норм приводит к повышению жесткости миокарда в диастолу (диастолическая дисфункция), без влияния на эластичность миокарда в систолу. Во-вторых, увеличение объема фракции коллагена до четырех и более норм приводит к дальнейшему повышению жесткости миокарда во время диастолы, снижению эластичности миокарда в систолу и, как следствие, к систолической дисфункции. [27]. В полученных нами данных исходные концентрации PCIP и РПНП превышали значения маркеров группы контроля в 3-3,5 раза, что, по сути, уже может стать субстратом для необратимого развития диастолической дисфункции, ремоделирования миокарда и, в последующем, более скорого наступления декомпенсации СН. Соотносить результаты исследований биопсийного материала и сывороточные концентрации маркеров фиброобразования миокарда не корректно, но использовать их как некий ориентир, вероятно, допустимо. Важно отметить, что именно в группе пациентов с нормальным весом, а не в группе с ожирением, рост концентрации РПНП продолжился к 12 суткам заболевания. Кроме того, интересным фактом стало наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи РПНП 1 сутки заболевания/ИМТ, $r = -0,59$, $p = 0,009$. Встает вопрос, не выявлен ли нами очередной факт в поддержку существования «парадокса ожирения»? Ответ может быть получен лишь при дальнейшем изучении динамических особенностей маркеров фиброобразования миокарда у больных ИМпСТ с учетом особенностей их метаболического фенотипа.

Корреляционная связь между РПНП, полученного в 1 сутки развития ИМ, и возрастом пациента, оказались близкими с описанными ранее результатами исследований Neilan T.G. с группой соавторов в 2013г. [28]. Отчасти полученный нами результат обусловлен естественным процессом старения миокарда, который включает в себя постепенное ремоделирование полостей сердца путем уменьшения числа кардиомиоцитов, последующей гипертрофией оставшихся клеток, пролиферации сердечных фибробластов, что приводит к накоплению коллагена. [29--31]. Ряд корреляций, имеющих выраженную статистическую значимость, между сывороточными маркерами фиброобразования миокарда и результатами ЭХО-КГ, опосредованно демонстрирующими наличие диастолической дисфункции, свидетельствуют о несомненной их взаимосвязи. Полученные результаты подкрепляют предположение о том, что поиск комплексного, прогностически значимого маркера, включающего в себя данные о концентрации PCIP и РПНП, результаты ЭХО-КГ и анамнестические данные является обоснованным.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о несомненной взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования миокарда с показателями ЭХО-КГ и возрастом. На основании полученных результатов можно предположить, что наиболее активно процесс фиброобразования протекает у пациентов с нормальным весом, свидетельством чего является значимое увеличение концентрации РПНП с момента заболевания к 12-м суткам. У пациентов с ожирением выявлена обратная тенденция в виде снижения активности маркеров фиброобразования к концу госпитального периода. Правомочно сделать вывод о том, что, в совокупности перечисленные выше маркеры, способны отражать ремоделирование миокарда у больных ИМпСТ. Изучение динамических особенностей описанных выше лабораторных и инструментальных обследований будет продолжено и на постгоспитальном периоде, включая более поздние сроки, что необходимо для выявления прогностически значимых маркеров развития ХСН у пациентов, переживших индексное событие.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 1, 3-5, 8, 11-17, 19, 20, 23, 25-31 см. REFERENCES)

2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дуляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4-11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
6. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., и др. Клиническая и патологическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7(1): 6-13. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13>
7. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, методы его диагностики. *Медицинский совет*. 2017; (12): 75-81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>
9. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 5-18.
10. Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н., Варшавский В.А. Фиброз миокарда при систолической и диастолической хронической сердечной недостаточности. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2014.
18. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7(1): 94-101. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101>
21. Тарловская Е.И. Рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности; что нового? *Ремедиум*. 2014; 2(122): 21-5.
22. Овчинников А.Г., Ожерельев М.В., Агеев Ф.Т. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение. *Неотложная кардиология*. 2015; (4): 11-26.
24. Бокерия О.Л., Аверина И.И. Клиническое применение технологий анализа функции миокарда. Оценка гемодинамики маркеров асимптомной дисфункции фиброза миокарда. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2014; 15 (6): 6-19.

REFERENCES

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766–81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(6): 4–11. (in Russian) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
3. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012; 39(4): 479–93. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002
4. Alam M., Siddiqui S., Lee V.V., Elayda M.A., Nambi V., Yang E.Y. et al. Isolated coronary artery bypass grafting in obese individuals: a propensity matched analysis of outcomes. *Circ J*. 2011; 75(6): 1378–85.
5. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med*. 2006; 355(3): 251–9. doi: 10.1056/nejmoa052256
6. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V., Popova A.A., Berezhikova E.N., Grakova E.V., Molokov A.V., Neupokoeva M.N., Kobets V.V., Kopeva K.V., Garmayeva O.V. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Compleksnyye problmy serdechno-sosudistyykh zabolovaniy*. 2018;7(1): 6–13. (in Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13>
7. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A., Shestakova N.V. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (12): 75–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81> (in Russian)
8. Husain-Syed F., McCullough P.A., Birk H.W., Renker M., Brocca A., Seeger W. et al. Cardio-Pulmonary-renal interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (22): 2433–48. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.024
9. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation. Chronic heart failure. Moscow, GEOTAR-Media; 2010: 5–18. (in Russian)
10. Solomakhina N. I., Belenkov Yu. N., Varshavskii V. A. Myocardial fibrosis in systolic and diastolic chronic heart failure. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2014: 64. (in Russian)
11. Kenchaiah S., Pockock S.J., Wang D., Finn P.V., Zornoff L.A., Skali H. et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007; 116(6): 627–36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679779
12. Horwich T.B., Broderick S., Chen L., McCullough P.A., Strzelczyk T., Kitzman D.W., et al. Relation among body mass index, exercise training, and outcomes in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011; 108(12): 1754–9. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.051
13. Kapoor J.R., Heidenreich P.A. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J*. 2010; 159(1):75–80. doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.026
14. Fonarow G.C., Srikanthan P., Costanzo M.R., Cintron G.B., Lopatin M. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2007; 153(1): 74–81. doi:10.1016/j.ahj.2006.09.007
15. Sharma A., Lavie C.J., Borer J.S., Vallakati A., Goel S., Lopez-Jimenez F. et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115(10): 1428–34. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.024
16. Lok S.I., Nous F.M., van Kuik J., van der Weide P., Winkens B., Kemperman H. et al. Myocardial fibrosis and profibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015; 48 (3): 407–15. doi:10.1093/ejcts/ezu539
17. Parul U. Gandhi, Hanna K. Gaggin, Margaret M. Redfield, Hong H. Chen, Susanna R. Stevens. et al. 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. doi: 10.1016/j.jchf.2016.08.002
18. Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Compleksnyye problmy serdechno-sosudistyykh zabolovaniy*. 2018; 7(1): 94–101. (in Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101>
19. Lopez B., Gonzales A., Querejeta R., Zubillaga E., Larman M., Diez J. Galectine-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Failure*. 2015; (17): P.385–92. doi:10.1002/ejhf.246.
20. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16): 240–27. doi:10.1161/cir.0b013e31829e8776.
21. Tarlovskaia E. I. Recommendations of the society of specialists in heart failure; what's new? *Remedium*. 2014; 122 (2): 21–25. (in Russian)
22. Ovchinnikov A. G., Ozherelyeva M. V., Ageev F. T. Left ventricular fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neotlozhnaya kardiologiya*. 2015; (4): 11–26. (in Russian)
23. Murray D.B., Gardner J.D., Brower G.L., Janicki J.S. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation and myocardial remodeling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287(5): 2295–9. doi: 10.1152/ajpheart.00048.2004
24. Bokeria O. L., Averina I.I. Clinical application of myocardial function analysis technologies. Evaluation of hemodynamics markers of asymptomatic myocardial fibrosis dysfunction. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2014; 15 (6): 6–19. (in Russian)
25. Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Shah R.V., Abbasi S.A., Heydari B., Watanabe E. et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013; (6): 672–83. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.020
26. Li O., Liu X., Wei J. Ageing related periostin expression increase from cardiac fibroblasts promotes cardiomyocytes senescent. *Biochem Biophys Res Comm*. 2014; 452(3): 497–502. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.109
27. Wu J., Xia S., Kalionis B., Wan W., Sun T. et al. The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging. *BioMed Res Int*. 2014; 2014: 615312. doi: 10.1155/2014/615312
28. Boon R.A., Iekushi K., Lechner S., Seeger T., Fischer A., Heydt S. et al. Micro-RNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature*. 2013; 495(7439): 107–10. doi: 10.1038/nature11919
29. Dzeshka M.S., Lip G.Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *JACC*. 2015; 66(8): 943–59. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
30. Pernot M., Lee W.N., Bel A., Mateo P., Couade M., Mickaël Tanter. et al. Shear Wave Imaging of Passive Diastolic Myocardial Stiffness Stunned Versus Infarcted Myocardium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(9): 1023–30. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.022
31. Flachskampf F.A., Biering-Sørensen T., Solomon S.D., Duvernoy O., Bjerner T., Smiseth O.A. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1071–93. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.004