

ПРОПЕПТИДЫ ПРОКОЛЛАГЕНОВ И ИНДЕКС ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И РАЗЛИЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ

Осокина А. В.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Поликутина О. М.¹,
Слепынина Ю. С.¹, Груздева О. В.¹, Артемова Т. П.²,
Рыженкова С. Н.², Печерина Т. Б.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Кемеровский государственный
медицинский университет» Министерство здравоохранения
Российской Федерации, Кемерово, Россия

Контактная информация:
Осокина Анастасия Вячеславовна,
НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия,
650002.
E-mail: osokav@kemcardio.ru,
av.osokina80@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 19.09.2019
и принята к печати 22.11.2019.

Резюме

Цель. Изучение динамики концентраций маркеров фиброобразования миокарда С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PINP) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и сохраненной фракцией выброса (ФВ); анализ их ассоциаций с характеристиками метаболического фенотипа — индекса массы тела (ИМТ) и индекса висцерального ожирения (ИВО). **Материал и методы.** В исследование включено 86 больных с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМпST), и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования, бралась кровь для определения концентрации PICP и PINP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в первые, 12-е сутки заболевания и через 1 год. **Результаты.** Выявлено значимое снижение концентрации PICP в течение всего периода наблюдения во всех группах и «V-образная» динамика концентрации PINP, за исключением группы с высоким ИВО. PICP демонстрирует наличие значимых взаимосвязей с ИВО, возрастом и ФВ ЛЖ. PINP продемонстрировал единственную ассоциацию с увеличением ИВО.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, висцеральное ожирение, фиброобразование миокарда.

Для цитирования: Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М. и др. Пропептиды проколлагенов и индекс висцерального ожирения у больных инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса и различным метаболическим фенотипом. Трансляционная медицина. 2020;7(1):22–32. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-22-32

PROCOLLAGEN PROPEPTIDES AND VISCERAL OBESITY INDEX IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH PRESERVED EMISSION FACTION AND VARIOUS METABOLIC PHENOTYPE

Osokina A. V.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Polikutina O. M.¹,
Slepynina I. U. S.¹, Gruzdeva O. V.¹, Artemova T. P.²,
Ryzhenkova S. N.², Pecherina T. B.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Corresponding author:

Osokina Anastasiya V.,
NII KPSSZ,
Sosnoviy blvd., 6, Kemerovo, Russia,
650002.
E-mail: osokav@kemcardio.ru,
av.osokina80@yandex.ru

¹Federal State Budgetary Institution Research Institute of Complex
Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education
«Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare of
the Russian Federation, Kemerovo, Russia

Received 19 September 2019; accepted
22 November 2019.

Abstract

Purpose. To identify the peculiarities of the dynamics of fibrosis markers of C-terminal procollagen propeptide type I (PICP) and N-terminal collagen propeptide type III (PIIINP) in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and preserved myocardial contractility. **Material and methods.** 86 patients with STEMI and preserved left ventricular ejection fraction were examined. In addition to the standard laboratory and instrumental examinations, all the patients underwent the estimation of the concentrations of C-terminal procollagen propeptide type I (PICP) and N-terminal collagen propeptide type III (PIIINP) by enzyme-linked immunoassay using BCM Diagnostics laboratory kits (USA) on the 1st and the 12th days of disease and 1 year later. **Results.** The concentration of PICP was significantly reduced in all groups during the entire observation period. Significant correlations were found between PICP and visceral obesity index, age and left ventricular ejection fraction. A relationship was found between PIIINP and an increased visceral obesity index.

Key words: myocardial infarction, visceral obesity, fibrosis of the myocardium.

For citation: Osokina AV, Karetnikova VN, Polikutina OM et al. Procollagen propeptides and visceral obesity index in patients with myocardial infarction with preserved emission faction and various metabolic phenotype. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020;7(1):22–32. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-22-32

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВО — индекс висцерального ожирения; ИМ — инфаркт миокарда; ИМ-пST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФВ — фракция выброса; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа; PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующую позицию среди причин смертности во всем мире [1]. По причине ИБС ежегодно умирает 1,8 миллиона человек, что составляет 20 % от всех летальных исходов в Европе [2, 3, 4, 5]. Согласно данным Росстата, за период с 2002 по 2012 год смертность от инфаркта миокарда (ИМ) возросла на 7,3 % [6]. В этот же временной промежуток установлено снижение заболеваемости первичным ИМ на 10,8 % (до 146,4 случаев на 100 000 населения), однако отмечен рост заболеваемости повторным

ИМ на 14,9 % (до 24,7 случаев на 100 000 населения) [7, 8].

Следует отметить, что выявлена тенденция к увеличению заболеваемости инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) среди молодого населения, чаще у мужчин [9]. Тем не менее среди факторов, влияющих на смертность больных ИМпST, традиционными являются пожилой и старческий возраст, высокий класс по Killip, несвоевременная постановка диагноза ИМпST и, как следствие, неадекватное лечение, перенесенный ранее ИМ, нарушение углеводного обмена, снижение фильтрационной функции почек, многососудистое поражение коронарных артерий и снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) [10]. Среди коморбидной патологии, оказывающей значимое влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность, следует отметить ожирение, которое рассматривается как независимый фактор риска ИБС, включая стенокардию, ИМ и внезапную сердечную смерть [10]. Есть данные о большем значении абдоминального ожирения для развития летального исхода при ИМ, в этой связи отношение окружностей талия–бедра рассматривается как потенциально более значимая для прогноза характеристика ожирения по сравнению с индексом массы тела (ИМТ) [11]. Несмотря на очевидно негативное влияние ожирения на показатели ССЗ и смертности, в последнее десятилетие появилась информация о лучшей выживаемости пациентов с ИМ, острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне избыточной массы тела и ожирения I степени по сравнению с лицами с нормальными значениями ИМТ [12]. Эти данные заставили обратить внимание как минимум на два аспекта, которые могли объяснить выявленный «парадокс» ожирения, — неравнозначность различных жировых депо и, соответственно, неравноценность диагностических инструментов для верификации ожирения. Доказано, что ожирение, определяемое с помощью ИМТ, ассоциируется с общей смертностью у мужчин и женщин в возрасте от 35 до 89 лет. Подтверждено также, что существенное увеличение ИМТ ассоциировано с увеличением смертности от ИБС, инсульта, онкологических заболеваний, болезни печени, сахарного диабета [12, 13, 14].

Кроме того, обсуждая ИМ, следует обратить внимание на его закономерный в большинстве случаев исход — ХСН. При этом наиболее обсуждаемым в последнее время становится ее вариант с сохраненной сократительной способностью миокарда.

В связи с этим изучению подвергаются различные сывороточные биомаркеры [15], участвующие

в фиброзировании миокарда как в одном из ключевых звеньев постинфарктного ремоделирования и прогрессирования ХСН. Особый интерес эти маркеры заслуживают с позиции универсальности их реагирования при ожирении и фиброзировании миокарда, соответственно, есть основание рассматривать маркеры фиброзирования в качестве перспективного прогностического инструмента у пациентов с ИМ на фоне ожирения.

В данном исследовании были изучены С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PINP) — маркеры, которые наиболее точно отражают степень активности процесса фиброзирования миокарда [14].

Целью исследования явилось изучение динамики концентраций маркеров фиброзирования миокарда PICP и PINP у пациентов с ИМ и сохраненной фракцией выброса (ФВ), а также анализ их ассоциаций с характеристиками метаболического фенотипа — ИМТ и индекса висцерального ожирения (ИВО).

Материал и методы: обследованы 120 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом ИМпST (100 %) в период с 2015 по 2016 год. Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз ИМпST; 2) информированное согласие, подписанное пациентом; 3) возраст > 18 лет; 4) острая сердечная недостаточность по Killip — I–III; 5) ФВ ЛЖ ≥ 50 %. Критериями исключения явились: 1) клинически значимая сопутствующая патология (стадия обострения хронических и наличие психических заболеваний); 2) острый коронарный синдром, как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования; 3) возраст пациента ≥ 81 лет; 4) тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip — IV; 5) ФВ ЛЖ ≤ 49 %; 6) смерть больного в первые сутки госпитализации.

Средний возраст пациентов — 57,8 лет. Выборка в большей мере сформирована мужчинами, $n = 91$ (75,8 %), женщины составили 24,2 % ($n = 29$). Все женщины находились в постменопаузальном периоде.

При поступлении в стационар всем пациентам были проведены стандартные лабораторные и инструментальные обследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). В изучаемой выборке средние значения ФВ ЛЖ в диапазоне 40–49 % были определены у трех пациентов (2,5 %). У 26 % ($n = 31$) — ФВ ЛЖ имела значения < 40 %. Окончательному анализу подверглась выборка пациентов с ФВ ЛЖ ≥ 50 %, $n = 86$ (71,6 %).

При поступлении всем пациентам выполнена коронарография на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (General Electric, США) и выполнено ЧКВ со стентированием симптом-зависимой артерии.

На 1-е сутки (первая точка определения), 12-е сутки заболевания (вторая точка определения) и через 1 год (третья точка) всем больным определяли концентрации PICP и PIIINP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США). На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную терапию (β -блокаторы, антагонисты кальция, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы P2Y₁₂, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). 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 %). На этапе планирования исследования для вычисления необходимого объема выборки была использована номограмма Альтмана. В данной группе были получены следующие значения: PIIINP — 7,2 [6,8; 7,5] ng/ml, PICP — 179,2 [163,5; 194,9] ng/ml.

Антропометрические данные пациентов (рост, вес) были использованы для расчета ИМТ по формуле: $ИМТ = m/h^2$. Для определения наличия ожирения и его степени применялась классификация ожирения ВОЗ [12]. Критериями наличия избыточной массы тела и ожирения считали: ИМТ = 25–29,9 кг/м² — избыточная масса тела; ИМТ = 30–34,9 кг/м² — ожирение I степени; ИМТ = 35–39,9 кг/м² — ожирение II степени; ИМТ ≥ 40 кг/м² — ожирение III степени; ИМТ = 20,1–25 кг/м² — диапазон значений, соответствующий нормальному весу. Кроме того, всем пациентам проводился расчет ИВО по формулам:

для мужчин ИВО = $[ОТ/39,68 + (1,88 \times ИМТ)] \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$;

для женщин ИВО = $[ОТ/36,58 + (1,89 \times ИМТ)] \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$;

где ОТ — объем талии, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Для оценки кардиоваскулярного риска использовались следующие возрастные показатели: < 30 лет — 2,52; 30–42 года — 2,23; 42–52 года — 1,92; 52–66 лет — 1,93; > 66 лет — 2,0. Превышение указанных значений ИВО свидетельствует о существенном возрастании сердечно-сосудистого риска [12]. Обращает на себя внимание наличие

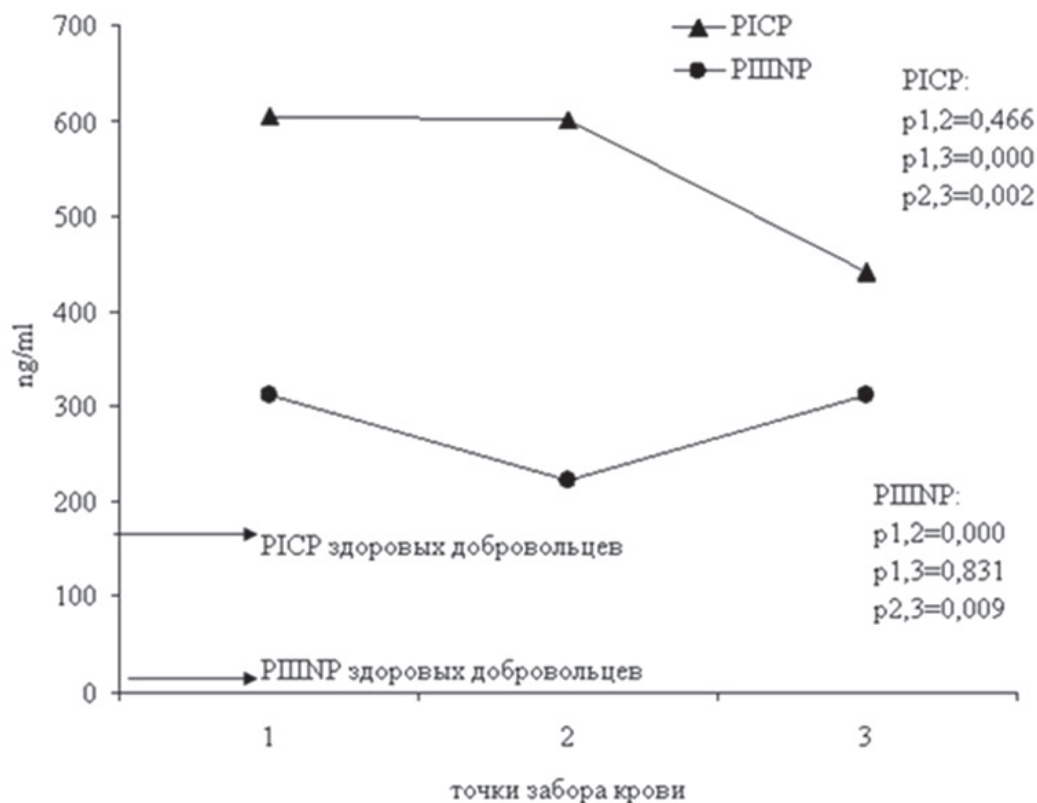


Рис. 1. Выборка пациентов без учета наличия/отсутствия ожирения:

PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

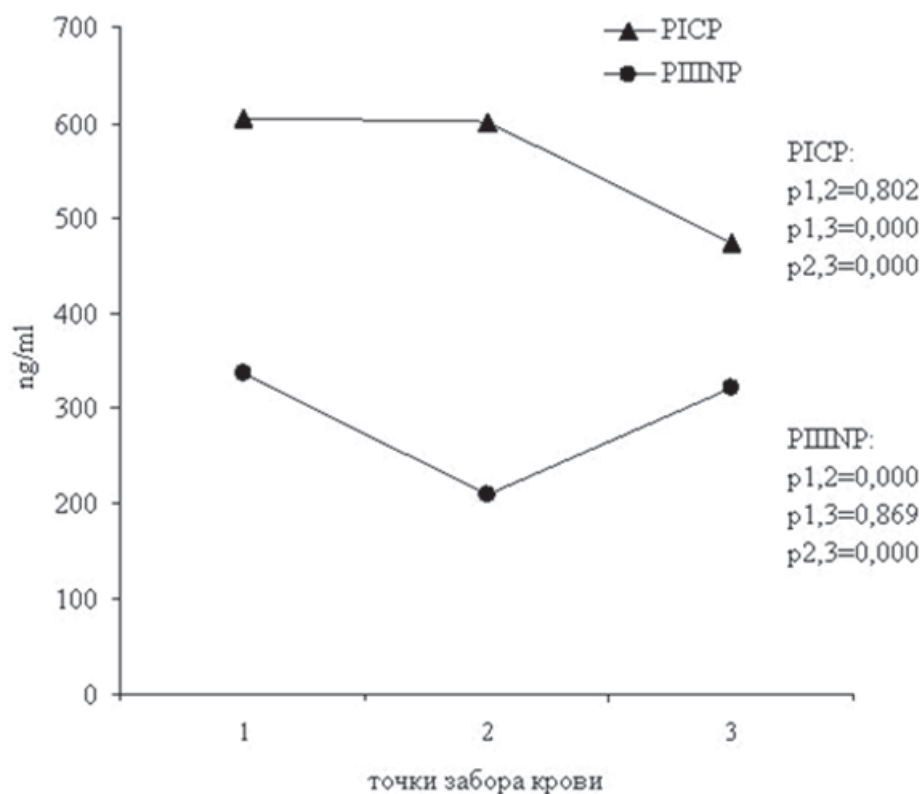


Рис. 2. Выборка пациентов с нормальным значением ИВО:

ИВО — индекс висцерального ожирения, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

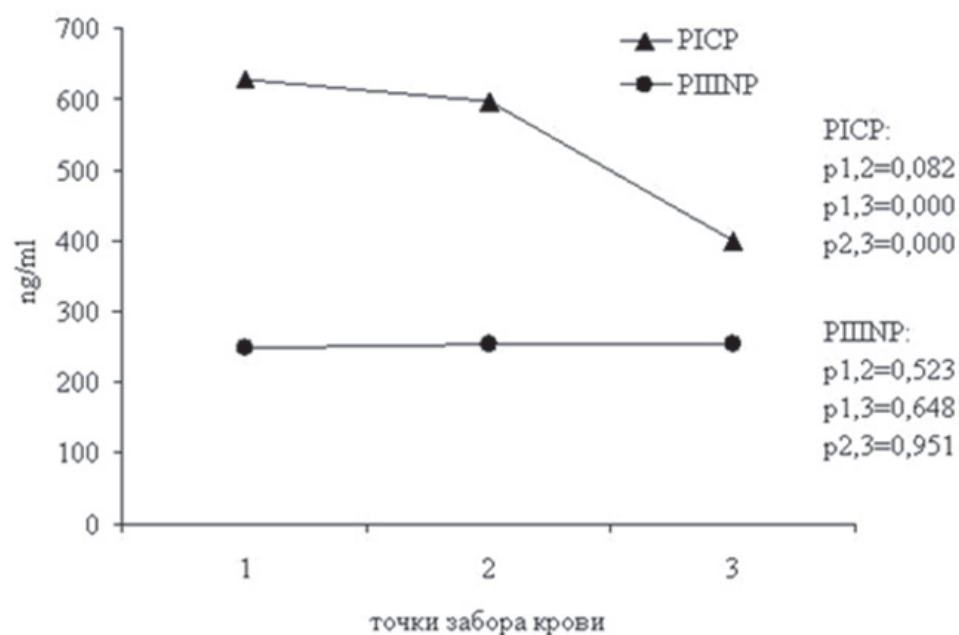


Рис. 3. Выборка пациентов с высоким ИВО:

ИВО — индекс висцерального ожирения, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

высокой распространенности факторов риска развития ССЗ. Так, 1/2 всех пациентов являлись курильщиками на момент госпитализации, 2/3 имели артериальную гипертензию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия 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

По результатам расчета ИМТ оказалось, что 45,8 % ($n = 55$) пациентов имели избыточную массу тела; у 22 пациентов (18,3 %) выявлено ожирение I степени, у 8 пациентов (6,6 %) — II степени и у 1 пациента (0,8 %) — III степень ожирения. У оставшихся 34 пациентов (28,3 %) регистрировалось нормальное значение ИМТ.

В исследуемой выборке нормальному значению ИВО соответствовали 63 (73,3 %) пациента, и 23 (26,7 %) характеризовались повышенным значением ИВО (с учетом пола и возраста).

Кроме того, с достаточно большой частотой встречались гиперхолестеринемия (23,3 %) и на-

рушения углеводного обмена (15,7 %). Хроническая болезнь почек диагностирована по данным анамнеза у 2 (1,6 %) пациентов. ЧКВ сроком более 1 года выполнено у 4,1 % больных.

Анализ концентраций P1CP и P11NP в сыворотке крови у всех пациентов с ИМ показал значимое их повышение относительно значений группы контроля во всех точках определения (рис. 1). При этом динамика отражает сопоставимые значения P1CP на 1-е и 12-е сутки после ИМ со значимым снижением концентрации через 1 год, но не достигая значений группы контроля. Минимальные значения концентрации P11NP в общей группе отмечены на 12-е сутки, а максимальные — на 1-е сутки и через год после ИМ.

Анализ изменений изучаемых маркеров позволил выявить значимое снижение концентрации P1CP в течение всего периода наблюдения во всех группах и «V-образную» динамику изменения концентрации P11NP, исключая группу с высоким ИВО. Обращает на себя внимание факт значимо более высоких концентраций P1CP и P11NP во всех группах по сравнению с контрольной.

В группе пациентов с нормальным ИВО получены значимые различия между значениями P1CP первой (604,0 ng/ml) и третьей (474 ng/ml), второй (602,0 ng/ml) и третьей точками определения (рис. 2). Концентрация P11NP значимо различалась между первыми сутками заболевания (336,4 ng/ml) и двенадцатыми (321,0), и между второй точкой (209,0 ng/ml) и годовым определением. В группе

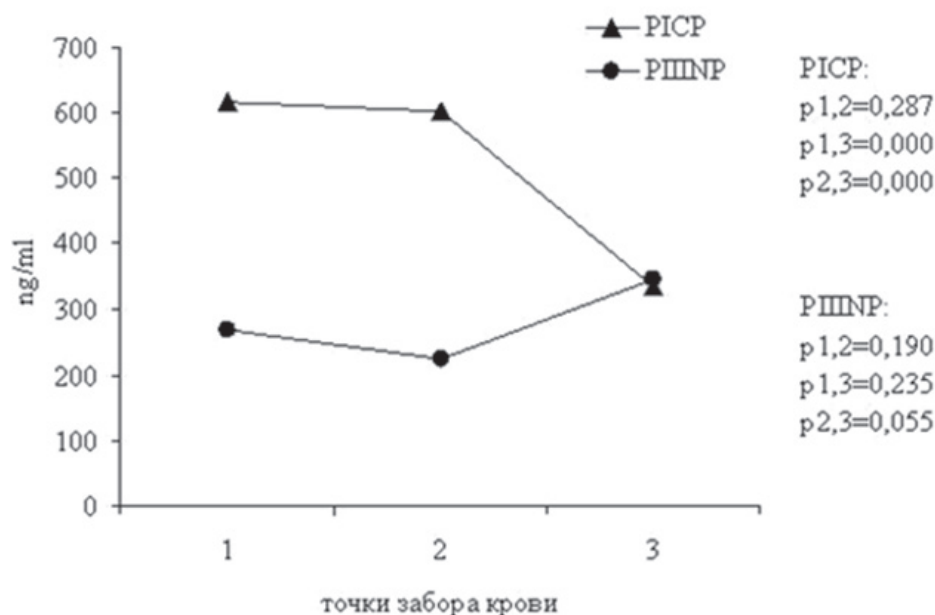


Рис. 4. Выборка пациентов с нормальным ИМТ:

ИМТ — индекс массы тела, P1CP — С-концевой пропептид проколлагена I; P11NP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

пациентов с высоким ИВО динамика P1CP аналогична динамике в группе с нормальным ИВО (рис. 3). Выявлены значимые различия между первой точкой (629,0 ng/ml) и годовым определением (399,0 ng/ml), между двенадцатыми сутками заболевания (598,0 ng/ml) и годом. Концентрация P11NP менялась незначительно.

В выборке пациентов с нормальным значением ИМТ выявлены достоверные различия между P1CP первых суток заболевания (617,0 ng/ml) и годом (336,0 ng/ml), между второй точкой определения (602,0 ng/ml) и годом (рис. 4).

Между значениями P11NP всех трех точек определения (267,8 ng/ml, 223,3 ng/ml и 346,2 ng/ml) в группе с нормальным ИМТ значимых различий не выявлено.

В выборке пациентов с высоким ИМТ значительно различались концентрации между P1CP первых суток (604,0 ng/ml) и третьей точкой определения (468,0 ng/ml), между второй точкой определения (602,0 ng/ml) и годом. Концентрации P11NP значительно различались между первой точкой определения (311,2 ng/ml) и второй (213,0 ng/ml), между второй точкой забора и годом (269,8 ng/ml) (рис. 5).

Помимо сравнения динамических изменений концентраций изучаемых маркеров в разных группах, был проведен корреляционный анализ между

изучаемыми маркерами, ФВ ЛЖ и клинико-анамнестическими данными. В группе с нормальным значением ИВО была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между P1CP на 12-е сутки и ФВ ($r = -0,31$; $p = 0,014$). В группе с высоким ИВО — P11NP на 12-е сутки/ИВО ($r = -0,46$; $p = 0,024$). В группе с нормальным значением ИМТ — P1CP на 1 сутки/ИВО ($r = 0,44$; $p = 0,036$). В группе с высоким значением ИМТ — P1CP через 1 год/возраст ($r = 0,25$; $p = 0,041$). Значимые корреляционные связи, полученные в общей выборке пациентов без учета метаболического фенотипа, представлены на рисунке 6. Видно, что статистически достоверные взаимосвязи были получены между клинико-анамнестическими данными, ФВ и P1CP. Не выявлено каких-либо значимых ассоциаций между P11NP и изучаемыми показателями.

Таким образом, активным маркером, продемонстрировавшим наибольшее количество значимых взаимосвязей во всех подгруппах, оказался P1CP. Взаимосвязи P11NP установлены исключительно в подгруппе с высоким ИВО.

Обсуждение

С появлением практической возможности определения предшественников коллагена изучение патогенеза ХСН на современном этапе не обходится

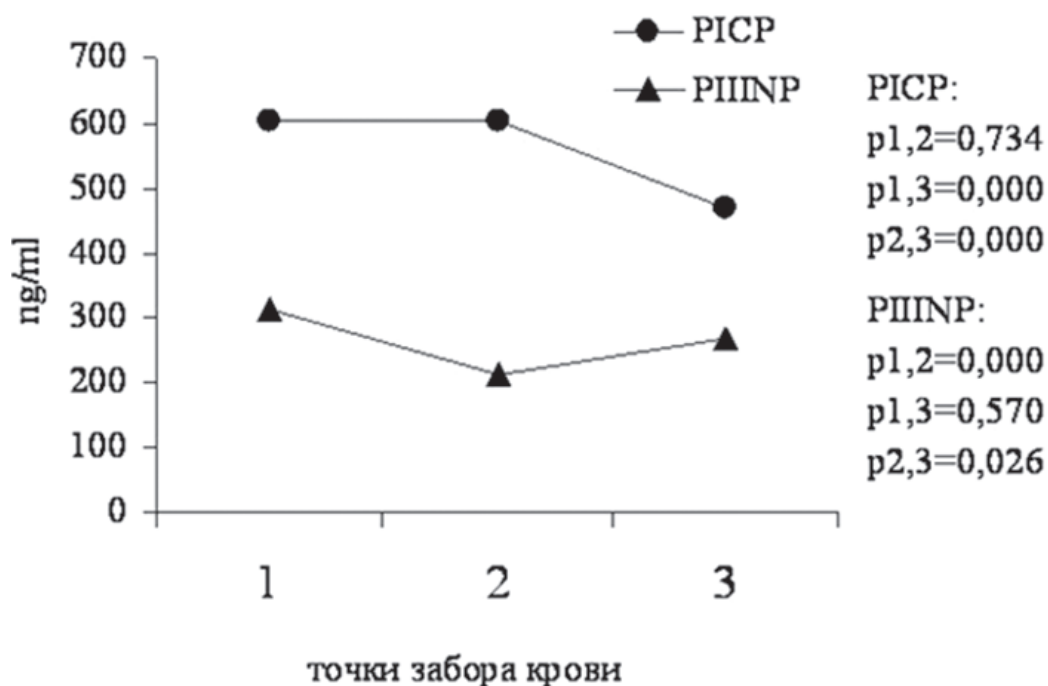


Рис. 5. Выборка пациентов с высоким ИМТ:

ИМТ — индекс массы тела, P1CP — С-концевой пропептид проколлагена I, P11NP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

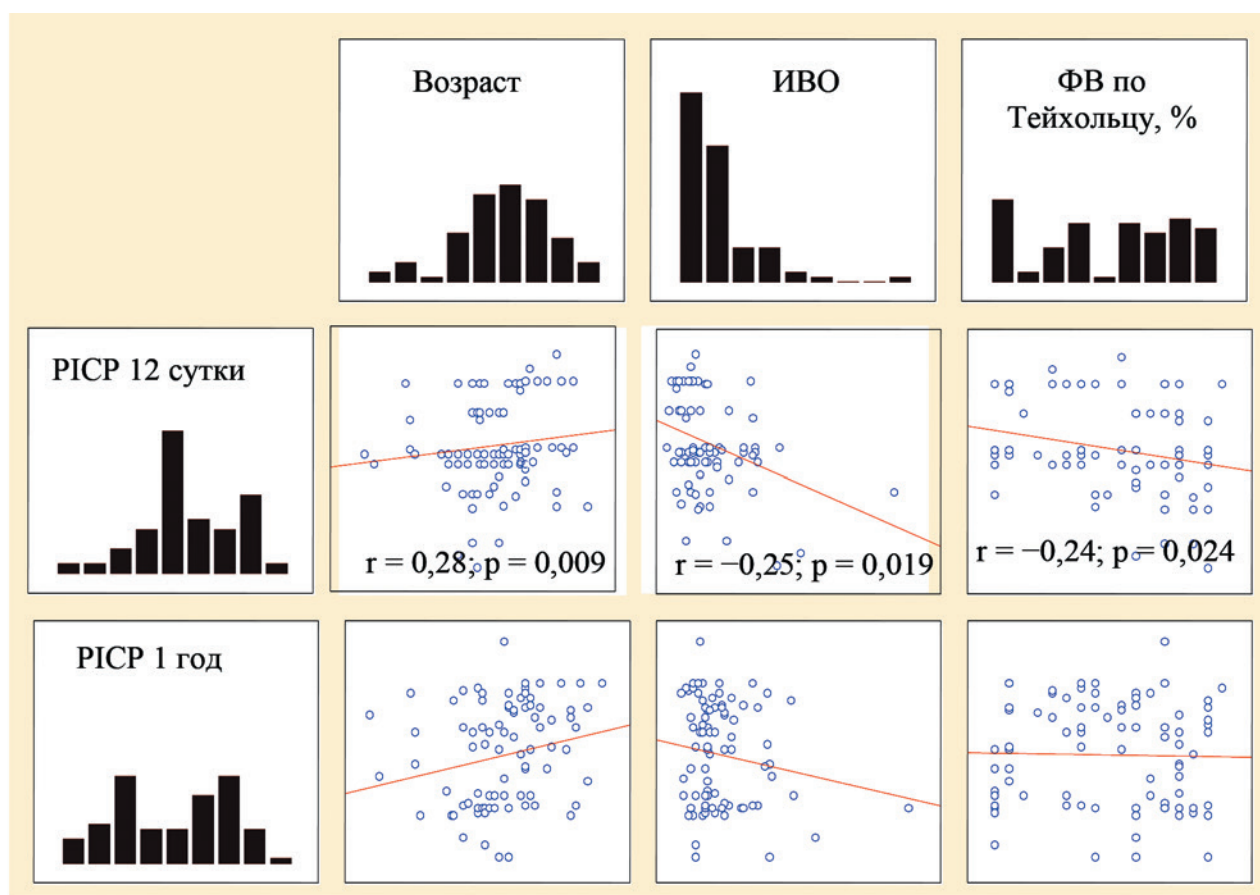


Рис. 6. Значимые корреляционные связи между PIRP и некоторыми клинико-анамнестическими данными в выборке пациентов без учета метаболического фенотипа:

PIСР — С-концевой пропептид проколлагена I, ИВО — индекс висцерального ожирения, ФВ — фракция выброса

без оценки сывороточных маркеров его синтеза и распада. Среди прочих на пике «научной популярности» находятся PIRP и PIPNP. Согласно некоторым литературным данным, в первые сутки ИМ в сыворотке крови пациентов определяется повышенное содержание PIRP, которое не снижается в последующие сутки, а повышение концентрации PIPNP в подострой фазе инфаркта информирует об изменениях диастолической функции и неблагоприятном отдаленном прогнозе [16]. Особенностью данных маркеров у пациентов с ИМ без учета метаболических особенностей и значений ИВО стала их разнонаправленная динамика.

В настоящей работе приведены результаты научного поиска наиболее чувствительного и прогностически значимого сывороточного маркера, способного косвенно характеризовать течение сердечной недостаточности с сохраненной ФВ у пациентов, перенесших ИМ, отражая интенсивность фиброобразования миокарда и, как следствие, нарушение его диастолической функции. Как было упомянуто выше, наихудший прогноз чаще демон-

стрируют больные с ожирением [17, 18]. Учитывая данный факт, нами были изучены группы пациентов с различным метаболическим фенотипом, характеризуя который, учитывали значение ИМТ, а также ИВО с учетом пола и возраста пациента. В результате оказалось, что наиболее специфичным и показательным в данном случае оказался PIRP. Данный маркер продемонстрировал наличие значимых взаимосвязей с клинико-анамнестическими показателями и ФВ ЛЖ. При оценке динамических изменений концентрации данного показателя выявлено ее снижение в течение одного года после перенесенного ИМ. Известно, что PIRP является предшественником коллагена I типа, волокна которого отличаются большим диаметром и многочисленным количеством поперечных сшивок, и ответственен за формирование фиброза миокарда диффузного характера. Доказано, что именно интерстициальный фиброз миокарда характеризуется преимущественным накоплением коллагена I типа. Одним из множества продуктов метаболизма данного белка и является PIRP. Пра-

вомочно считать, что по уровню данного маркера можно судить об интенсивности синтеза и распада коллагена I типа [16, 19, 20]. По результатам нашего исследования, оказалось, что наибольшая концентрация данного маркера в первые сутки ИМ была выявлена в группе пациентов с высоким значением ИВО, в то время как через 1 год после индексного события наибольшая концентрация P1NP наблюдалась у пациентов с нормальным значением ИВО. Можно предположить, что особенностью течения ИМ у пациентов с высоким значением ИВО является склонность к диффузному фиброзированию миокарда.

Иную тенденцию демонстрируют изменения концентрации P1NP. Данный маркер является предшественником коллагена III типа и образуется в процессе его синтеза, отличается волокнами малого диаметра и малым количеством сшивок, что составляет основу заместительного фиброза [18]. В нашем исследовании в первые сутки заболевания наибольшая концентрация маркера выявлена в группе пациентов с нормальным значением ИВО, в то время как через год — у пациентов с нормальным значением ИМТ. Следовательно, для пациентов с ИМпСТ и нормальным ИВО в первые сутки индексного события характерна более высокая интенсивность очагового фиброирования миокарда.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие значимой взаимосвязи данного маркера с ИВО. При проведении этого же анализа в общей выборке без учета особенностей метаболического фенотипа не выявлено ни одной взаимосвязи с участием P1NP. В разных исследованиях отмечалась повышенная концентрация данного маркера у пациентов с диастолической ХСН на фоне метаболических нарушений. Так, в работе О. М. Драпкиной и соавторов (2015) было продемонстрировано значительное увеличение концентрации P1NP в группе пациентов с ХСН и метаболическим синдромом ($3,3 \pm 1,5$ мкг/л; $p = 0,00046$) [21]. Доказано также, что наличие нарушений углеводного и липидного обменов (нарушение гликемии натощак, сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия), стеатоз печени достоверно взаимосвязаны с более высоким уровнем P1NP у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом; получены значимые корреляционные связи P1NP с целым рядом показателей эхокардиографии. Ассоциации P1NP с наиболее тяжелым течением ХСН и высокой летальностью были продемонстрированы ранее в работах Cicoira и соавторов, 2004 [22]. Концентрация P1NP в сыворотке крови отражает процесс восстановления и образования рубцовой ткани после ИМ, коррелирует с его площадью,

дисфункцией желудочков и степенью стенозов коронарных артерий [21].

В современной научной литературе продолжается активное обсуждение проблемы ожирения и его прогностической значимости. У пациентов, страдающих ожирением, было выявлено увеличение количества коллагена во внеклеточном пространстве. При исследовании мышей с ХСН выявлено увеличение продуктов распада коллагена, усиление продукции и активности металлопротеиназ. Участки фиброза у мышей с ожирением определялись преимущественно вокруг коронарных сосудов, в миокарде на месте кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [23].

На сегодняшний день известно, что жировая ткань в теле человека локализуется в подкожном и висцеральном жировых депо. Именно увеличение объема последнего приводит к нарушению функции целого ряда органов и систем. Доказано, что адипоциты висцерального жирового депо способны секретировать ряд патологических гуморальных факторов, потенцируя атерогенез [24]. Известна роль ожирения в формировании артериальной гипертензии, развитии атеросклероза различной локализации и ХСН [17].

Таким образом, ожирение у больных ИМ, особенно при наличии патологического метаболического фенотипа (повышенного значения ИВО), потенцирует фиброзирование миокарда, способствуя ремоделированию сердца с потенциально негативным влиянием на функцию миокарда.

Заключение

Выявлены особенности динамики концентраций пропептидов проколлагенов в зависимости от значений ИВО. Так, у пациентов с ИМпСТ, сохраненной ФВ ЛЖ и нормальным значением ИВО отмечена более высокая концентрация P1NP, что свидетельствует о потенциальном преобладании очагового фиброирования миокарда, а у пациентов с высоким ИВО — более высокие концентрации P1NP отражают преимущественно диффузный характер фиброирования. В группах с различным ИМТ получены значимые корреляционные связи исключительно с P1NP. Данный маркер демонстрирует наличие значимых взаимосвязей с ИВО, возрастом и ФВ ЛЖ. P1NP продемонстрировал единственную взаимосвязь с увеличением ИВО.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916–1926.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245.
- Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y et al. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001445.
- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al.; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943–957.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–322.
- The demographic yearbook of Russia. Statistical compendium. М.: Rosstat, 2014. p. 263. In Russian. [Демографический ежегодник России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2014. с. 263].
- Bunova SS, Usacheva EV, Zamakhina OV. Dynamics of myocardial infarction incidence in the Russian regions for 11 years (2002–2012). *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*=Social aspects of public health. 2014;6(40):1–14. In Russian. [Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.). Социальные аспекты здоровья населения. 2014;6(40):1–14].
- Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV et al. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*=Russ J Cardiol. 2017;11(151):22–26. In Russian [Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. Российский кардиологический журнал. 2017;11(151):22–26].
- Khera S, Kolte D, Gupta T et al. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1961–1972.
- Plourde B, Sarrazin JF, Nault I et al. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(9):1099–1110.
- Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV et al. Body weight and its impact on all-cause and cardiovascular mortality in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*=Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(1):44–48. In Russian [Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(1):44–48].
- Arutunov GP, Babak SL, Vasiuk IUA, Vertkin AL, Drapkina OM, Lopatin IUM et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines). St. Petersburg, 2017. p. 164. In Russian [Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А., Верткин А.Л., Драпкина О.М., Лопатин Ю.М. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. с. 164].
- Logacheva IV, Ryazanova TA, Makarova VR et al. Heart remodeling in overweight and obesity with cardiac comorbidities. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*=Russ J Cardiol. 2017;4:40–46. In Russian [Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р. и др. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. Российский кардиологический журнал. 2017;4:40–46].
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*=Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(6):4–11. In Russian. [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭС-СЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11].
- Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:24.
- Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN et al. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Terapevticheskij arhiv*=Therapeutic archive. 2017;89(1):88–93. In Russian [Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88–93].
- Libis RA, Isaeva EN. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*=Russ J Cardiol. 2014;9:48–53. In Russian [Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. Российский кардиологический журнал. 2014;9:48–53].
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):183–189.
- Grigoriadi NE, Vasiletc LM, Tuev AV. Features of fibrosis indicators in patients with coronary heart disease depending on the degree of stenosis and the number of affected coronary arteries. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*=Scientific Review. Medical sciences. 2015;1:138. In Russian [Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий. Научное обозрение. Медицинские науки. 2015;1:138].
- Govorin AV, Ratsina EV, Fetisova NV et al. Blood level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*=Russ J Cardiol. 2016;21(3):75–79. In Russian [Говорин А.В., Рацина Е.В., Фетисова Н.В. и др. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозами-

ногликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал. 2016;21(3):75–79].

21. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention. 2015;14(6):42–47. In Russian [Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):42–47].

22. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. 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(5):403–411.

23. Buettner HJ, Mueller C, Gick M et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2007;28(14):1694–1701.

24. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal=Russ J Cardiol. 2016;4(132):89–96. In Russian [Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2016;4(132):89–96].

Информация об авторах:

Осокина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения НИИ КПССЗ;

Каретникова Виктория Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патологии кровообращения НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Поликутина Ольга Михайловна, д.м.н., заведующий лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования НИИ КПССЗ;

Слепынина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования НИИ КПССЗ;

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., заведующий лабораторией исследований гомеостаза НИИ КПССЗ;

Артемова Татьяна Петровна, очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Рыженкова Светлана Николаевна, очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Печерина Тамара Борзалиевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ;

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ; заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Author information:

Osokina Anastasiya V., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Circulatory Pathology, NII KPSSZ;

Karetnikova Viktoriya N., PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, NII

KPSSZ; Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia;

Polikutina Olga M., PhD, Dr. Sc., Head of the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Research Methods, NII KPSSZ;

Slepynina Iuliia S., PhD, Researcher of the Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Research Methods, NII KPSSZ;

Gruzdeva Olga V., PhD, Dr. Sc., Head of the Homeostasis Research Laboratory, NII KPSSZ;

Artemova Tatiana P., Postgraduate Student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia;

Ryzhenkova Svetlana N., Postgraduate Student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia;

Pecherina Tamara B., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, NII KPSSZ;

Barbarash Olga L., PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the NII KPSSZ; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia.