

# Значение N-концевого пропептида проколлагена III типа для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса

Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Авраменко О. Е., Груздева О. В., Барбараш О. Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово, Россия

**Цель.** Определить особенности динамики биохимического маркера фиброобразования N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и структурно-функциональных показателей с оценкой диастолической функции у пациентов через год после инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) и сохраненной сократительной способностью левого желудочка (ЛЖ).

**Материал и методы.** В исследование сплошным методом включены 120 (100%) больных ИМнСТ. Далее отобраны пациенты с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $\geq 50\%$ . В окончательный анализ включены 86 пациентов с ИМнСТ. При поступлении в стационар больным проводились стандартные лабораторные и инструментальные обследования, коронарография со стентированием симптом-зависимой артерии. Эхокардиографическое исследование, определение концентрации PIIINP и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке венозной крови проводилось на первые (точка 1) и 12-е сут. (точка 2) заболевания и через год (точка 3). Для сравнения полученных значений маркеров фиброобразования сформирована группа контроля, 20 (100%) здоровых добровольцев, тождественная по возрасту и полу с изучаемой выборкой.

**Результаты.** В первые сутки ИМ выявлено 25 (29,1%) пациентов с признаками диастолической дисфункции (ДД) среди лиц с сохраненной ФВ ЛЖ. Через 1 год отмечен рост числа таких пациентов на 10% ( $n=9$ ). Исходно повышенная (относительно значений контрольной группы) концентрация PIIINP в первые сутки заболевания — 311,2 [220,1; 376,3] нг/мл, уменьшилась к 12-м сут. ИМ — 223,3 [195,3; 312,1] нг/мл, вернувшись к начальным показателям спустя год после развития заболевания — 312,6 [228,0; 383,8] нг/мл. Концентрация NT-proBNP на протяжении госпитального периода не превышала референсных значений и не различалась между 1 и 2 точками опре-

деления ( $p=0,127$ ). Через год концентрация NT-proBNP значимо превысила значения предыдущих определений и составила 124,4 пг/мл ( $p=0,043$ ). В результате ROC-анализа выявлено, что при концентрации PIIINP  $\geq 387,8$  нг/мл на первые сутки заболевания возрастает риск развития ДД ( $p=0,050$ , чувствительность 84,62%, специфичность 55,56%) в течение года после ИМнСТ с сохраненной ФВ ЛЖ.

**Заключение.** Установлено пороговое значение PIIINP ( $\geq 387,8$  нг/мл) первых суток заболевания, при котором возрастает риск развития ДД через год после индексного события. Повышение концентрации NT-proBNP через год после ИМнСТ свидетельствует о прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция, маркеры фиброобразования, хроническая сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 10/03-2020

Рецензия получена 25/04-2020

Принята к публикации 26/05-2020



**Для цитирования:** Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Авраменко О. Е., Груздева О. В., Барбараш О. Л. Значение N-концевого пропептида проколлагена III типа для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2494. doi:10.15829/1728-8800-2021-2494

## N-terminal propeptide of type III procollagen for predicting diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction

Osokina A. V., Karetnikova V. N., Polikutina O. M., Ivanova A. V., Avramenko O. E., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

**Aim.** To study changes in the level of fibrotic scarring marker — the N-terminal propeptide type III procollagen (PIIINP) and structural and functional parameters with the assessment of diastolic function in patients a year after ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and preserved left ventricle (LV) contractility.

**Material and methods.** At first, the study included 120 (100%) STEMI patients. Next, patients with an LV ejection fraction (EF)  $\geq 50\%$  were selected. The final analysis included 86 STEMI patients. Upon hospitalization, the patients underwent routine diagnostic tests, coronary angiography with stenting of culprit artery. Echocardiography

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

Тел.: +7 (905) 912-92-59

[Осокина А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-7784-5824, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Поликутина О. М. — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Иванова А. В. — н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Авраменко О. Е. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения нарушений ритма сердца и ЭКС, ORCID: 0000-0003-3441-372X, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

and determination of venous blood PIIINP and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels was on the 1<sup>st</sup> (time point 1) and 12<sup>th</sup> day (time point 2) of disease and after a year (time point 3). To compare the obtained values of fibrotic scarring markers, a control group was formed, including 20 (100%) healthy volunteers, identical in age and sex with the studied sample.

**Results.** On the first day of MI, 25 (29,1%) patients with signs of diastolic dysfunction (DD) were identified among those with preserved LVEF. After 1 year, the number of such patients increased by 10% (n=9). Initially increased (relative to the control group) concentration of PIIINP on the first day (311,2 [220,1; 376,3] ng/ml) decreased by the 12<sup>th</sup> day (223,3 [195,3; 312,1] ng/ml) and returned to the initial values a year after the MI (312,6 [228,0; 383,8] ng/ml). The NT-proBNP concentration during the hospitalization period did not exceed the reference values and did not differ between 1 and 2 time points (p=0,127). One year later, the NT-proBNP concentration significantly exceeded the values of the previous determinations and amounted to 124,4 pg/ml (p=0,043). According to the ROC analysis, with a PIIINP  $\geq 387,8$  ng/ml on the first day, the risk of DD increases (p=0,050, sensitivity, 84,62%, specificity, 55,56%) within a year after STEMI with preserved LVEF.

**Conclusion.** The threshold of PIIINP ( $\geq 387,8$  ng/ml) was established for the first day of MI, at which the risk of DD increases one year after the index event. An increase in NT-proBNP concentration one year after STEMI indicates the progression of heart failure.

**Key words:** myocardial infarction, diastolic dysfunction, fibrotic scarring markers, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

Osokina A. V.\* ORCID: 0000-0002-7784-5824, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Polikutina O. M. ORCID: 0000-0001-7458-6962, Ivanova A. V. ORCID: 0000-0001-7993-5789, Avramenko O. E. ORCID: 0000-0003-3441-372X, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author:

osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

**Received:** 10/03-2020

**Revision Received:** 25/04-2020

**Accepted:** 26/05-2020

**For citation:** Osokina A. V., Karetnikova V. N., Polikutina O. M., Ivanova A. V., Avramenko O. E., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L. N-terminal propeptide of type III procollagen for predicting diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2494. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2494

ДД — диастолическая дисфункция, ДФ — диастолическая функция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

## Введение

Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) в настоящее время является предметом научного интереса, обусловленного ее высокой частотой среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), и неблагоприятным влиянием на прогноз. Неоднозначны данные о формировании ДД, ее ранней диагностике и возможности терапевтических воздействий [1]. Доказано, что ДД может сформироваться самостоятельно, отдельно от нарушения сократительной функции. ДД имеет непосредственную связь с нарушением толерантности к физической нагрузке и качеством жизни пациента [2]. Систолическая же дисфункция формируется исключительно вкупе с диастолической, что исключает возможность изолированного варианта [3]. Как правило, отдаленный прогноз пациентов с ДД неутешителен за счет набора клинических факторов и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей функции миокарда ЛЖ. Бытует мнение о том, что нарушение диастолической функции (ДФ) развивается раньше, чем электрокардиографические признаки ишемии, нарушения сократимости. ДФ — один из ранних показателей ишемии миокарда у больных стенокардией [4], а фибрирование — один из ключевых механизмов развития и усугубления дисфункции миокарда ЛЖ. На сегодняшний день пристальное внимание ученых

сосредоточено на изучении сывороточных маркеров фибрирования миокарда и предшественников коллагена. Особый научный интерес вызывают маркеры, характеризующие активность выработки и распада коллагена. Среди прочих, активно изучаются предшественники коллагена I и III типов [5]. Доступная для анализа информация об имеющихся связях сывороточных маркеров фибрирования со структурно-функциональными показателями сердца на ЭхоКГ, в т.ч. и после инфаркта миокарда (ИМ) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, неоднозначны, что определяет необходимость более тщательного изучения данного вопроса.

Цель — определить особенности динамики биохимического маркера фибрирования N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и структурно-функциональных показателей с оценкой ДФ у пациентов через год после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и сохраненной сократительной способностью ЛЖ.

## Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Обследовано 120 пациентов с ИМпST. В 100% случаев больные имели показания для экстренной госпитализации в стационар. Включение в исследование проводилось методом сплошной выборки в течение 7 мес. 2015г.

## Критерии включения:

- 1) диагноз ИМпСТ, установленный согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015г);
- 2) информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом;
- 3) возраст пациента >18 лет;
- 4) сердечная недостаточность (СН) по классификации Killip не >III.

## Критерии исключения:

- 1) сопутствующая патология, клинически значимая на момент включения в исследование (онкопатология, хронические заболевания в стадии обострения, психические заболевания);
- 2) острый коронарный синдром (как осложнение чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования);
- 3) пациенты >80 лет;
- 4) тяжесть СН по классификации Killip — IV;
- 5) смерть больного в первые сутки госпитализации.

Средний возраст в выборке 57,75 [52,4; 63,6] лет. Женщины составили 24,3% (n=29); каждая находилась в постменопаузальном периоде. Подавляющая часть выборки представлена мужчинами, n=91 (75,8%). На момент госпитализации проводились все необходимые обследования для верификации ИМ, включающие стандартные инструментальные, лабораторные. Кроме того, при поступлении в 100% случаев выполнена коронарография и проведена стентирующая процедура симптом-зависимой артерии. ЭхоКГ выполнялась на первые (точка 1), 12-е сут. (точка 2) заболевания и спустя год после ИМ (точка 3) на аппарате "Aloka α-10 ProSound" в режимах М- и В-, импульсно-волновом, постоянно-волновом доплеровских режимах, в режиме цветного доплеровского картирования, в режиме тканевой доплерографии и в цветовом доплеровском М-режиме (Color M-mode) с использованием ультразвукового матричного датчика 2-4 МГц. Исследование выполнялось в стандартных позициях, в положении больного на левом боку (Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ (Общество специалистов по сердечной недостаточности — Российское кардиологическое общество — Российское научное медицинское общество терапевтов), СН: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная СН, диагностика, профилактика и лечение, 2018г). Для определения ФВ ЛЖ выбрана методика Симпсона. В изучаемой выборке на первые сутки ИМ средние значения ФВ ЛЖ в диапазоне 40-49% были определены у 3 (2,5%) пациентов, у 31 (26%) — ФВ ЛЖ <40%, ФВ ЛЖ ≥50% определена у 86 (71,6%) пациентов. Для диагностики ДД проводилась оценка трансмитрального кровотока с помощью показателей: пик Е — фаза быстрого раннего наполнения желудочков (нормальное значение показателя (N)=58-86 см/с до 50 лет, 48-86 см/с >50 лет), пик А — время сокращения предсердий (N=30-50 см/с до 50 лет, 45-73 см/с >50 лет), отношение максимальных скоростей пиков Е/А, время потока раннего диастолического наполнения (DT) с помощью импульсной доплер-ЭхоКГ, Е/Еа — отношение максимальной скорости быстрого наполнения желудочков, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) (N=70-90 мс). На каждом этапе обследования (точки 1, 2 и 3) больным определяли концентрацию PIIINP, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке венозной крови, применяя метод иммуноферментного анализа с использованием набо-

Таблица 1

Клинические и анамнестические сведения о больных ИМпСТ, вошедших в окончательный анализ

Показатели	n	%
Женский пол	23	26,7
Мужской пол	63	73,3
Курение	61	71
Сахарный диабет	17	19,8
Наличие ожирения (по классификации ВОЗ ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	30	34,8
Артериальная гипертензия	83	96,6
Гиперхолестеринемия	28	32,4
Отягощенный семейный анамнез по ИБС	3	3,5
Клиника стенокардии в анамнезе	27	31,5
Клиника ХСН (по данным анамнеза)	10	11,7
Постинфарктный кардиосклероз	7	8,3
Фибрилляция предсердий	6	6,9
Чрескожное коронарное вмешательство (не ранее чем за год до настоящего исследования)	5	5,7
Хроническая болезнь почек	2	2,5
Заболевание периферических артерий	1	1,3

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМТ — индекс массы тела.

ров BCM Diagnostics (США). Для сравнения полученных значений маркеров фиброобразования сформирована группа контроля, 20 (100%) здоровых добровольцев, тождественная по возрасту (57,9 [52,5; 62,7] лет) и полу (мужчины — 15 (75%), женщины — 5 (25%)) с изучаемой выборкой. В контрольной группе концентрация PIIINP составила 7,2 [6,8; 7,5] нг/мл, NT-proBNP ≤70 пг/мл.

В период госпитализации пациенты принимали терапию, согласно актуальным национальным рекомендациям [6]. Для дальнейшего изучения была сформирована выборка, включающая в себя пациентов с ФВ ЛЖ ≥50% (n=86). В таблице 1 представлены клиничко-анамнестические характеристики изучаемой выборки. Можно видеть, что большинство пациентов изучаемой выборки характеризовалось наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; >70% являлись курильщиками. Минимум две трети длительно страдали артериальной гипертензией. Довольно часто выявлялась гиперхолестеринемия (32,5%). Нарушения углеводного обмена составили 19,8%. На каждом этапе исследования оценивали наличие и тяжесть СН (острой — по классификации Killip; I — n=76 (88,3%), II — n=8 (9,4%), III — n=2 (2,3%), IV — 0; хронической — по классификации NYHA (New-York Heart Association): признаки СН I и II функциональных классов (ФК) регистрировались в 84 случаях (97,7%), III-IV ФК — 2 (2,3%). На годовом этапе оценивали наличие следующих конечных точек: смерть, декомпенсация ХСН, наличие повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 7.0. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Динамические изменения показателей в зависимых группах определялись при помощи критерия Вилкоксона. Наличие зависимости между переменными определялось с помощью

Таблица 2

Изменения показателей трансмитрального кровотока  
в динамике в течение госпитализации и через год после ИМпСТ

Показатели	Точки обследования			p
	Точка 1	Точка 2	Точка 3	
ФВ ЛЖ (%)	59 [54; 63]	62,0 [56,0; 65,0]**	53 [47; 56]*	<0,001
E (см/с)	57,0 [50,0; 70,0]	60,0 [49,0; 73,0]	60 [47; 69]	0,556
A (м/с)	70,0 [60,0; 79,0]	70,0 [58,0; 80,0]*	71 [59; 78]	0,011
E/A	0,80 [0,71; 1,22]	0,79 [0,68; 1,21]	0,77 [0,66; 1,13]	0,896
IVRT (м/с)	107,0 [104,0; 118,0]	106,0 [104,0; 118,0]	106,0 [103,0; 116,0]	0,157
DT (м/с)	196,0 [170,0; 224,0]	189,5 [170,0; 222,0]	210 [176,0; 228,0]	0,092
Em (см/с)	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]	0,082
E/Em	8,8 [7,6; 11,4]	9,0 [7,5; 10,43]	8,9 [7,5; 10,50]	0,356

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с точкой 1, # —  $p < 0,05$  по сравнению с точкой 3. E — фаза быстрого раннего наполнения желудочков, A — время сокращения предсердий, E/A — отношение максимальных скоростей пиков, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, DT — время потока раннего диастолического наполнения, Em — скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана E/Em — отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана.

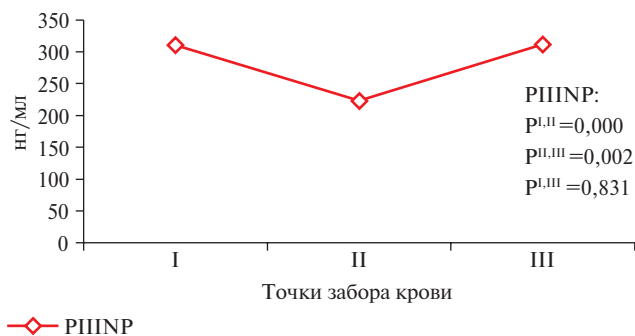


Рис. 1 Динамика концентрации РИИПНР в течение 1 года после ИМпСТ.

коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия в группах сравнения считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

К концу 1 года наблюдения анализу была доступна информация о 86 пациентах. Зарегистрирован 1 летальный исход по причине повторного ИМ. За все время наблюдения экстренные госпитализации по поводу прогрессирования ИБС и декомпенсации ХСН отмечены в 5 (5,8%) случаях, из них в 3 (3,5%) случаях развился повторный ИМ. Стенокардия высокого ФК (III-IV) наблюдалась у 3 пациентов (3,5%). Следует отметить, что в течение года наблюдения некоторые пациенты подверглись плановой реваскуляризации: выполнены чрескожные коронарные вмешательства со стентированием в 5 (5,8%) случаях и в 1 случае — коронарное шунтирование.

В течение года пациенты получали дезагреганты — в 71%,  $\beta$ -блокаторы — в 80,3%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — в 70,1%, антагонисты кальция — в 67%, нитраты — в 19%, антикоагулянты — в 6,4%, статины — в 45% случаев.

Сравнение ФВ и показателей трансмитрального кровотока проводилось между 1, 2 и 3 точками обследования (таблица 2). Очевидным стало ухудшение систолической функции ЛЖ в виде значимого снижения ФВ через год после индексного события относительно первых суток заболевания ( $p = 0,018$ ), 15 (17,6%) пациентов из группы с сохраненной ФВ перешли в группу с диапазоном 40-49%. В первые сутки ИМ выявлено 29,1% ( $n = 25$ ) пациентов с признаками ДД среди лиц с сохраненной ФВ. Через год отмечено увеличение числа пациентов с признаками ДД на 10% ( $n = 9$ ).

Концентрация РИИПНР в течение периода наблюдения претерпевала изменения (рисунок 1). Исходно повышенная (относительно значений контрольной группы) концентрация данного маркера в первые сутки заболевания — 311,2 [220,1; 376,3] нг/мл, уменьшилась к 12-м сут. заболевания — 223,3 [195,3; 312,1] нг/мл, и почти вернулась к исходным значениям на годовом этапе обследования — 312,6 [228,0; 383,8] нг/мл.

Колебания концентрации изучаемого показателя оказались значимыми и имели высокодостоверные различия как на стационарном этапе, так и через год после индексного события. Среднее значение концентрации РИИПНР в первые сутки заболевания значимо превышало аналогичный показатель контрольной группы. Дальнейшее изменение концентрации РИИПНР по-прежнему регистрировалось в диапазоне, превышающем контрольные показатели.

Иная динамика выявлена при анализе концентрации NT-proBNP — маркера ХСН. На протяжении госпитального периода концентрация данного маркера не превышала референсных значений и составила в первые сутки 98,5 [83,7; 103] и на 12-е сут. — 99,4 [87,2; 111,3] пг/мл, без значимых различий между 1 и 2 точками определения ( $p = 0,127$ ).



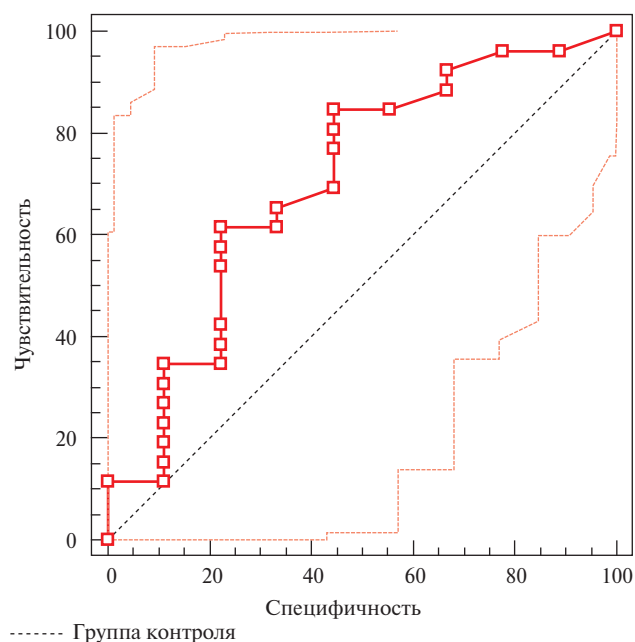


Рис. 2 ROC-кривая прогнозирования ДД в течение 1 года наблюдения после ИМпСТ.

Через год концентрация NT-proBNP значимо превысила значения предыдущих определений и составила 124,4 пг/мл ( $p=0,043$ ).

С целью выявления возможных связей между показателями ЭхоКГ и изучаемым маркером фиброзования, проводился корреляционный анализ, в результате которого получены следующие статистически значимые связи: PIIINP первые сутки/Е 1 год,  $r=0,44$ ,  $p=0,027$ , PIIINP первые сутки/Е/Em 1 год,  $r=0,45$ ,  $p=0,024$ .

Для определения прогностической ценности PIIINP, определяемого на первые сутки ИМ, в отношении ДД через год после развития заболевания был проведен ROC-анализ. При построении ROC-кривой пороговый уровень маркера выбирался поэтапно методом подбора концентрации при достижении суммарной максимальной чувствительности и специфичности модели. В результате проведенного ROC-анализа определена концентрация PIIINP (на первые сутки ИМпСТ), ассоциированная с риском развития ДД через год (рисунок 2).

Таким образом, при концентрации PIIINP  $\geq 387,8$  нг/мл на первые сутки возрастает риск развития ДД ( $p=0,050$ , чувствительность 84,62%, специфичность 55,56%) в течение года после ИМпСТ с сохраненной ФВ ЛЖ.

## Обсуждение

В ходе проведенного исследования удалось выявить факты, указывающие на наличие связи между маркером фиброзования PIIINP и показателями ЭхоКГ. Подтверждением тому послужили корреляционные связи между изучаемым мар-

кером и показателями трансмитрального кровотока, характеризующими состояние ДФ миокарда ЛЖ. PIIINP является белком, образующимся в процессе синтеза коллагена типа III [7]. Согласно некоторым научным источникам, повышенная концентрация этого белка рассматривается в качестве предиктора летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы или повторяющихся госпитализаций по причине усугубления ХСН [8]. В некоторых исследованиях продемонстрировано наличие корреляций между концентрацией PIIINP в крови и объемной фракцией коллагена типа III в миокарде, полученной в ходе гистологического исследования [9].

В современной научной литературе отсутствует информация о наличии зависимости между концентрацией маркеров фиброзования миокарда и фактом развития ДД. Согласно проведенному ROC-анализу, при концентрации PIIINP  $\geq 387,8$  нг/мл на первые сутки ИМ возрастает риск развития ДД через год. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что повышение концентрации PIIINP является маркером нарушения релаксации миокарда из-за уменьшения его эластичности. Подобная закономерность была получена в исследовании [10].

В настоящее время одной из основополагающих причин развития ДД является возрастание жесткости миокарда вследствие его фиброза. Механизм трансформации бессимптомной ДД в диастолическую СН, по-прежнему, дискуссионен. Вполне вероятно, что ключевым звеном этого процесса является нарушение баланса коллагена в миокарде [11]. Доказано, что в миокарде здорового человека находится до 2% коллагена от его объема. Коллаген типа III, как и типа I является основным представителем коллагена в миокарде. Кроме того, доказано, что коллаген I типа отвечает за жесткость, а коллаген типа III — за эластичность. В норме концентрация коллагена типа III преобладает над первым типом [11]. Коллагены обоего типа являются производными проколлагеновых предшественников, содержащих С-терминальный пропептид проколлагена I типа и PIIINP. Сочетание коллагенов этих двух типов обеспечивает функциональную и структурную целостность кардиомиоцитов и способствует поддержанию определенного направления миофибрилл в них [12]. Вероятно, преобладание синтеза коллагена типов I и III над их распадом приводит к накоплению избытка волокон, что является пусковым механизмом к формированию фиброза миокарда с последующим нарушением ДФ [12].

Проявление СН на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ в настоящее время вызывает повышенный интерес ученых в связи с ее высокой частотой среди пациентов, перенесших острое

коронарное событие и неблагоприятным отдаленным прогнозом. В настоящей работе удалось определить значение концентрации РПНПР, ассоциированное с риском развития ДД ЛЖ, и, как следствие, прогрессирования ХСН. Однако стоит упомянуть, что по результатам годового наблюдения было выявлено отклонение от стандартного лечения в виде низкого процента приема практически всех необходимых классов препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, что обусловлено низкой приверженностью пациентов к назначаемому медикаментозному лечению. Данный факт, несомненно, оказывает негативное влияние на формирование ДД ЛЖ.

В течение многих лет тяжесть СН прочно связывали с нарушением систолы желудочков, о наличии которой судили по величине ФВ ЛЖ. На современном этапе с появлением миокардиальной теории патогенеза ХСН существенное, а в большинстве случаев основополагающее значение в развитии и прогрессировании СН, придается нарушению ДФ, при этом подчеркивается большая уязвимость именно ДФ, нарушение которой всегда предшествует систолической, а в ряде случаев может сохранить характер изолированной ДД, как основы ХСН. Определение уровня сывороточного NT-proBNP считается стандартной процедурой при диагностике ХСН. Ранее доказано, что BNP имеет особое патофизиологическое значение в диагностике СН, в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и в оценке эффективности лечения ХСН [8]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали значимое повышение концентрации NT-proBNP у пациентов через год после развития ИМпСТ. Этот факт является отра-

жением прогрессирования СН в течение года после ИМ и, как показывают полученные результаты, в т.ч. за счет ДД на фоне повышенной концентрации маркера фиброобразования.

При этом выявление ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ особенно актуально для пациентов без выраженных клинических проявлений заболевания. К таким признакам относят одышку, слабость, тахикардию при сохраненной ФВ ЛЖ и при отсутствии объективных признаков СН, что может отвлечь внимание на прочие, некардиальные причины симптомов (патология органов дыхания, детренированность и/или избыточный вес [13]. Не взирая на упомянутые выше тревожные тенденции, вопрос оптимальной диагностики остается открытым. Такая ситуация подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению ДФ и побуждает вести активный поиск новых биологических маркеров ее нарушения [14].

## Заключение

В течение года после развития ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ наблюдается ухудшение систолической функции ЛЖ и, в некоторых случаях, усугубление диастолической. Установлено пороговое значение РПНПР ( $\geq 387,8$  нг/мл), определяемое в первые сутки заболевания, при котором возрастает риск развития ДД через 1 год после ИМпСТ. Зафиксировано повышение концентрации NT-proBNP через 1 год после ИМпСТ, свидетельствующее о прогрессировании ХСН.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Titova AL, Saiganov SA. Diastolic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass surgery. Russian family doctor. 2014;18(3):10-7. (In Russ.) Титова А.Л., Сайганов С.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. Российский семейный врач. 2014;18(3):10-7.
2. Bartosh FL, Bartosh LF, Adonina TS. Features of diastolic function of the left ventricular myocardium in patients with hypertension with atrial fibrillation. Arterial hypertension. 2012;18(2):142-7. (In Russ.) Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф., Адонина Т.С. Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):142-7. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-2-142-147.
3. Shilov SN, Teplyakov AT, Yakovleva IL, and all. Clinical and pathogenetic relationship of chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. Complex problems of cardiovascular diseases. 2018;7(1):6-13. (In Russ.) Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.Л. и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-1.
4. Weber K, Sun Y, Campbell S. Structural remodeling of the heart by fibrous tissue: Role of circulating hormones and locally produced peptides. Eur Heart J. 1995;16 Suppl N:12-8. doi:10.1093/eurheartj/16.suppl\_n12.
5. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. Therapeutic Archive. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
6. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of the OSSN, RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). J Heart Fail. 2013;14(7)(81):379-472. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7)(81):379-472.

7. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Markers of fibrosis in patients with metabolic syndrome. Russian Medical J. 2016;26:1727-31. (In Russ.) Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. РМЖ. 2016;26:1727-31.
8. Belenkov YuN, Oganov RG. Cardiology: national leadership. M.: GEOTAR-Media, 2012. p. 535. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. с. 535. ISBN: 978-5-9704-2733-0.
9. Matyal R, Skubas NJ, Shernan SK, Mahmood F. Perioperative assessment of diastolic dysfunction. Anesth Analg. 2011;113(3):449-72. doi:10.1213/ANE.0b013e31822649ac.
10. Drapkina OM, Gegenava BB. Type III procollagen N-terminal propeptide as a possible serum marker of myocardial fibrosis in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):17-21. (In Russ.) Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):17-21. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-17-21.
11. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Assessment of the level of N-terminal collagen type III propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(6):42-7. (In Russ.) 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):42-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-42-47.
12. Putyatin AN, Kim LB. Extracellular matrix of the heart and postinfarction reparative fibrosis (part 1). Vestnik SAFU. Series: Biomedical Sciences. 2016;4:54-66. (In Russ.) Путятин А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки. 2016;4:54-66. doi:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54.
13. Kovar F, Knazeje M, Mogan M. Risk Stratification and Invasive Strategy in NSTEMI-ACS [Electronic Resource]. URL: [http://cdn.intechopen.com/pdfs/19478/InTech-Risk\\_stratification\\_and\\_invasive\\_strategy\\_in\\_nste\\_acs.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/19478/InTech-Risk_stratification_and_invasive_strategy_in_nste_acs.pdf) (date access: 25.09.2013).
14. Mrikaev DV. Diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with heart failure. Creative cardiology. 2017;11(2):145-58. (In Russ.) Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Креативная кардиология. 2017;11(2):145-58. doi:10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158.