

УДК 616.127-005.8:547.96:612.35:577.175.14

© В.И. Садовой, 2014.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta$ , ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РАННЕМ ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

**В.И. Садовой***Центр кардиологии и кардиохирургии, отделение инвазивной кардиологии и ангиологии, КРУ «КТМО «Университетская клиника», г. Симферополь.*

### CORRELATION OF CARDIAC REMODELING AND SERUM LEVELS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$ , HEPATOCYTE GROWTH FACTOR AND C-REACTIVE PROTEIN IN THE EARLY POST-INFARCTION PERIOD

V.I. Sadovoy

#### SUMMARY

The aim of the work was to study the levels of transforming growth factor- $\beta$ , hepatocyte growth factor and C-reactive protein and relations with the remodeling of the left ventricular myocardium in patients in the early post-infarction period. We examined 75 patients with prior myocardial infarction and 42 patients with stable angina. After 1 month after myocardial infarction an increase the size of the cavity of the left ventricle, with increased concentrations of cardiotropic growth factors and C-reactive protein. After 6 months remains improving the hepatocyte growth factor, is positively correlated with the size of the left ventricular cavity, and reduced levels recorded transforming growth factor  $\beta$  and C-reactive protein.

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ТА СИРОВАТКОВИХ РІВНІВ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ $\beta$ , ФАКТОРА РОСТУ ГЕПАТОЦИТІВ І С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В РАНЬОМУ ПОСТИНФАРКТНОМУ ПЕРІОДІ

В.І. Садовий

#### РЕЗЮМЕ

Метою роботи було вивчення рівнів трансформуючого фактора росту  $\beta$ , фактора росту гепатоцитів і С-реактивного білка у сироватки та взаємозв'язок з ре моделюванням міокарду лівого шлуночка у пацієнтів в ранньому постінфарктному періоді. Нами було обстежено 75 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і 42 пацієнта зі стабільною стенокардією напруги. Через 1 місяць після інфаркту міокарда спостерігалось збільшення розмірів порожнини лівого шлуночка на тлі збільшення концентрації кардіотропних ростових факторів і С-реактивного білка. Через 6 місяців зберігається підвищення рівня фактора росту гепатоцитів позитивно корелюючого з розмірами порожнини лівого шлуночка, та реєструється зниження рівнів трансформуючого фактора росту  $\beta$  і С-реактивного білка.

**Ключевые слова:** ремоделирование миокарда, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , фактор роста гепатоцитов, С-реактивный белок, постинфарктный период.

Сердечно-сосудистые осложнения после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) возникают в течение первого полугодия и, особенно, в течение первого месяца. В первые 6 месяцев после ИМ развиваются более 70% от общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий, и насчитывается около 50% случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, а в первый месяц – число сердечно-сосудистых осложнений в 10 раз превышает ежемесячное среднее их количество в течение последующего года [1, 2, 3, 4].

Развитие осложнений в течение 6 месяца после перенесенного инфаркта миокарда в наиболее часто связано с ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ), что взаимосвязано с развитием

хронической сердечной недостаточности, формированием аневризм сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости [5].

Постинфарктное ремоделирование ЛЖ сопровождается нарушением региональной сократимости, которая обусловлена коронарной перфузией [7, 8, 11, 15]. Процесс ремоделирования миокарда зависит не только от локализации, площади поражения и давности ИМ, но и от взаимодействия различных патологических воспалительных факторов, которые в настоящее время активно изучаются. Воспалительная реакция в постинфарктном периоде необходима для замещения погибших кардиомиоцитов соединительной тканью, а также для активации локального ангиогенеза. Дополнительным эф-

фектом воспалительного ответа является его кардиоповреждающее действие. Некоторые исследователи отмечают связь постинфарктного ремоделирования и развития дисфункции ЛЖ с уровнем провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и 8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; влиянием на ангиогенез фактора роста гепатоцитов (ФРГ) и на пролиферацию трансформирующего фактора роста b (ТФР- $\beta$ ) и С-реактивного белка (СРБ). В последние годы результаты исследований демонстрируют влияние длительного повышения уровня СРБ в острый период ИМ на развитие и прогрессирование дилатации полости ЛЖ и его дисфункции [9, 13].

Согласно данным литературы ФРГ в экспериментах оказывает влияние на ремоделирование миокарда ЛЖ в виде антиапоптозного и антифиброзного действия на кардиомиоциты [12]. В экспериментальных исследованиях показано что ТФР- $\beta$  обладает кардиопротекторным эффектом за счет ингибирования апоптоза и уменьшения размера ИМ [6, 10, 15].

Поэтому, представляет интерес изучение ремоделирования миокарда и динамики уровней ТФР- $\beta$ , ФРГ, СРБ в постинфарктном периоде.

Цель работы: изучить взаимосвязь ремоделирования миокарда и сывороточных уровней ТФР- $\beta$ , ФРГ и СРБ через 1 и 6 месяцев после перенесенного ИМ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 117 пациентов, которые были разделены на две группы. В первую группу исследования были включены 75 пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q (ИМ), средний возраст которых составил 56,0 $\pm$ 1,2 года. Вторую группу составили 42 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса без ИМ в анамнезе (средний возраст 59,7 $\pm$ 1,5 года). В обеих группах отмечалось превалирование лиц мужского пола. Группу контроля составили 20 практически здоровых пациентов.

При обследовании пациентов применялись стандартные методики: физикальное обследование больных, стандартный набор лабораторных исследований, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография (КАГ), коронароангиография (КАГ). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате «Philips HDI 4000» (компания «Philips», Голландия). При проведении ЭхоКГ оценивались следующие показатели: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), диаметр правого желудочка (ПЖ). Нарушение сократительной функции миокарда ЛЖ оценивали как гипокинезию, акинезию и дискинезию. Наличие аневризмы ЛЖ было

подтверждено результатами ЭхоКГ и КАГ. Определение кардиотропных ростовых факторов проводилось иммуноферментным анализом с помощью тест-системы TGF- $\beta$ 1 ELISA фирмы «DRG International Inc.» (США) для ТФР- $\beta$ . Уровни ФРГ определялись с помощью тест-системы Biosource Europe U.S. (Бельгия) и СРБ - с помощью тест-системы ООО «Микрофлора» при МНИИ им. Г. Н. Габричевского (Россия). Сывороточные уровни выше указанных факторов оценивали в сроки 1 и 6 месяцев после перенесенного ИМ.

Диагноз ИМ был установлен согласно приказу МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. (Протокол назначения медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с elevation ST (инфарктом миокарда с зубцом Q)). Все пациенты получали стандартную сердечно-сосудистую терапию, которая включала нитраты – у 30 (40%) пациентов, в-блокаторы – у 68 (91%), антагонисты кальция – у 7 (9%), ингибиторы АПФ – у 57 (76%), статины – у 71 (95%), антиагреганты – у 75 (100%).

Статистическая обработка была проведена при помощи пакета программы «Statistica 7,0». Оценка достоверности различий между группами сравнения определялась непараметрическими методами статистики для независимых выборок по Манну-Уитни и методом согласованных пар по Вилконсону, и корреляционным анализом по Спирмену.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам ЭхоКГ через 1 месяц после ИМ у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2 группой было выявлено достоверное расширение полости ЛЖ в виде увеличения КСР ЛЖ ( $p=0,000001$ ) и КДР ЛЖ ( $p=0,000001$ ) (табл. 1). Подобная тенденция сохранялась через 6 месяцев, однако различия не достигали уровня статистической достоверности. Диагностировалось снижение систолической функции ЛЖ в виде достоверного уменьшения ФВ ЛЖ до 48,1 $\pm$ 1,23% ( $p=0,000001$ ) через 1 месяц после ИМ и 46,87 $\pm$ 1,33% ( $p=0,000001$ ) через 6 месяцев после перенесенного ИМ (табл. 1). У 18 пациентов была диагностирована аневризма ЛЖ, из которых у 10 её наличие сопровождалось снижением систолической функции ЛЖ (ФВ менее 50%).

Изучение уровней ФРГ, ТФР- $\beta$  и СРБ у пациентов 1-ой группы через 1 месяц после ИМ показало достоверное повышение всех факторов в сравнении с группой контроля и 2-ой группой (табл. 2). Динамическое наблюдение через 6 месяцев после ИМ продемонстрировало достоверное повышение уровня ФРГ по сравнению с 1-м месяцем (0,87 $\pm$ 0,01 против 0,42 $\pm$ 0,01 нг/мл;  $p=0,000001$ ). Однако, уровень ТФР- $\beta$  через 6 месяцев после ИМ по сравнению с 1-м месяцем напротив достоверно снизился на 51,9% (21,32 $\pm$ 0,16 против 11,07 $\pm$ 0,12 нг/мл;  $p=0,000001$ ). Через 6 месяцев после ИМ также отмечалось достоверное уменьшение уровня СРБ.

Таблица 1

Показатели ремоделирования миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с ИБС

Показатели ЭХОКГ	1 группа через 1 месяц после ИМ (n=75)	1 группа через 6 месяцев после ИМ (n=75)	2 группа (n=42)	Группа контроля (n=20)
ЛП (см)	4,2±0,07*	4,3±0,09*	4,0±0,08*	3,7±0,06
КДР ЛЖ (см)	5,8±0,08*°	5,78±0,08*°	4,9±0,07	5,1±0,08
КСР ЛЖ (см)	4,4±0,08*°	4,39±0,08*°	3,3±0,07	3,4±0,11
ЗСЛЖ (см)	1,1±0,03*	1,03±0,02*	1,0±0,02*	0,9±0,02
МЖП (см)	1,1±0,03*	1,06±0,02*	1,2±0,04*	0,9±0,03
ФВ ЛЖ (%)	48,1±1,23*°	46,87±1,33*°	60,9±1,02	63,5±1,70
ПЖ (см)	3,4±0,68*°	2,49±0,04	2,3±0,06	2,3±0,06

Примечания:

\* – показатель достоверности отличия от контрольной группы ( $p < 0,001$ );\*\* – показатель достоверности различия между группой 1 через 1 и 6 месяцев ( $p < 0,001$ );° – показатель достоверности различия между группами 1 и 2 ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

Значения сывороточных уровней ФРГ, ТФР-β и СРБ в группах обследованных

Группы обследованных	ФРГ (нг/мл)	ТФР-β (нг/мл)	СРБ (мг/л)
1 группа (n=75) через 1 месяц после ИМ	0,42±0,01, p=0,000001, p <sub>1</sub> =0,000001, p <sub>2</sub> =0,000001	21,32±0,16, p=0,000001, p <sub>1</sub> =0,000001, p <sub>2</sub> =0,000001	39,10±1,47, p=0,000001 p <sub>1</sub> =0,00006, p <sub>2</sub> =0,000001
1 группа (n=75) через 6 месяцев после ИМ	0,87±0,01, p=0,000001, p <sub>1</sub> =0,000001	11,07±0,12, p=0,000001, p <sub>1</sub> =0,000001	21,59±0,66, p=0,00086, p <sub>1</sub> =0,000001
2 группа (n=42)	0,29±0,02, p=0,000006	9,77±0,15, p=0,000001	31,17±1,30, p=0,000001
Группа контроля (n=20)	0,20±0,01	3,89±0,35	16,92±1,59

Примечания:

p – показатель достоверности отличия от контрольной группы

p<sub>1</sub> – показатель достоверности отличия от 2-ой группыp<sub>2</sub> – показатель достоверности отличия между 1ой группой (1 месяц после ИМ) и 1ой группой (6 месяцев после ИМ)

По данным результатов корреляционного анализа у пациентов 1-ой группы для ТФР-β и ФРГ установлено достоверное умеренной силы отрицательное взаимодействие с размерами ЛЖ и положительное с ФВ ЛЖ. Для СРБ отмечается слабое взаимодействие данных признаков. Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязей исследованных кардиотропных ростовых факторов со структурными и функциональными характеристиками ЛЖ.

Динамическое изучение взаимоотношений структурно-функциональных показателей миокарда

и ТФР-β показало, что через 1 месяц после ИМ ТФР-β отрицательно коррелирует с КДР ЛЖ ( $r=-0,434$ ;  $p=0,0001$ ) и КСР ЛЖ ( $r=-0,593$ ;  $p=0,0000001$ ), а через 6 месяцев отмечается положительное взаимодействие данных показателей для КДР ЛЖ ( $r=0,810$ ;  $p=0,0000001$ ) и КСР ЛЖ ( $r=0,738$ ;  $p=0,0000001$ ). В раннем постинфарктном периоде ТФР-β положительно коррелирует с толщиной стенок для ЗС ЛЖ ( $r=0,487$ ;  $p=0,000015$ ), МЖП ( $r=0,406$ ;  $p=0,0004$ ) и ФВ ЛЖ ( $r=0,574$ ;  $p=0,0000001$ ), однако, через 6 месяцев достоверно взаимодействует только с ФВ ЛЖ ( $r=-0,426$ ;  $p=0,0001$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня ТФР- $\beta$  в динамике постинфарктного периода и, учитывая характер со структурно-функциональными показателями ЛЖ, можно сделать предположение об участии данного ростового фактора в формировании фиброзировании миокарда после перенесенного ИМ [13, 14]. В экспериментах на животных моделях было установлено увеличение ригидности и жесткости миокарда под влиянием ТФР- $\beta$ , что возможно может препятствовать дальнейшей дилатации полости ЛЖ [13, 15].

Изучение корреляционных взаимосвязей ФРГ и структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ показало умеренное отрицательное взаимовлияние для КДР ЛЖ ( $r=-0,439$ ;  $p=0,0001$ ), КСР ЛЖ ( $r=-0,580$ ;  $p=0,0000001$ ) и положительная связь для ФВ ЛЖ ( $r=0,438$ ;  $p=0,0001$ ). Однако, через 6 месяцев на фоне достоверного повышения уровня данного фактора положительное взаимовлияние сохранилось для ФВ ЛЖ ( $r=0,401$ ;  $p=0,0004$ ). Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными на животных моделях, которые через 1 месяц после ИМ выявили положительное взаимовлияние ФРГ и структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ, что может свидетельствовать об участии ФРГ в ремоделировании миокарда и влиянии на насосную функцию ЛЖ [12].

Изучение корреляционных связей СРБ и структурно-функциональных показателей ЛЖ отмечается слабое взаимовлияние с КСР ЛЖ ( $r=0,348$ ;  $p=0,002$ ), МЖП ( $r=-0,337$ ;  $p=0,003$ ) и ФВ ЛЖ ( $r=-0,360$ ;  $p=0,0017$ ). Через 6 месяцев достоверных взаимодействий СРБ и структурно-функциональных показателей ЛЖ выявлено не было.

У пациентов с наличием ИБС без ИМ достоверных взаимосвязей структурно-функциональных показателей сердца и уровней ТФР- $\beta$ , ФРГ и СРБ установлено не было.

#### ВЫВОДЫ

1. В раннем постинфарктном периоде наблюдается увеличение размеров левого желудочка с систолической дисфункцией на фоне повышения уровня фактора роста гепатоцитов, трансформирующего фактора роста в и С-реактивного белка в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда и группой контроля.

2. Наблюдение через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда по сравнению с 1-м месяцем показало повышение уровней фактора роста гепатоцитов и снижение концентрации трансформирующего фактора роста в и С-реактивного белка.

3. Через 1 месяц после инфаркта миокарда регистрируется отрицательная корреляция уровней фактора роста гепатоцитов и трансформирующего фактора роста в с размерами полостей левого желудочка и положительная корреляция с фракцией выброса левого желудочка.

4. Через 6 месяцев после развития инфаркта миокарда наблюдается положительная корреляция уровней трансформирующего фактора роста в с размерами полости левого желудочка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.О. Вплив амлодипіну (норваску) на прогноз виживання хворих із постінфарктною ішемією міокарда / Бобров В.О., Долженко М.М., Шершньов В.Г. // Український кардіологічний журнал – Київ, 2001. – № 2. – С. 33–36.

2. Бортный Н.А. Лучевая диагностика сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда в разные стадии ремоделирования левого желудочка / Бортный Н.А., Крамной И.Е., Бортная Т.Н. и др. // Международный медицинский журнал / Харьковская медицинская академия последипломного образования [та ін.]. – Харьков, 2005. – Том 11, №1. – С.121-123.

3. Никитин Н.П. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю. и др. // Кардиология / М.: ОАО «Издательство «Бионика», 1999. – № 1. – С. 54-58

4. Пархоменко О.М. Неінвазивні електрофізіологічні маркери віддаленого прогнозу у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда / Пархоменко О.М., Іркін О.І., Бриль Ж.В. та ін. // Український кардіологічний журнал – Київ, 2001. – № 1. – С. 11-16.

5. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.; М.: «Издательство БИНОМ», 2007. – 856 с.

6. Ellmers L.J. Transforming growth factor-beta blockade down-regulates the renin-angiotensin system and modifies cardiac remodeling after myocardial infarction / Ellmers L.J., Scott N.J., Medicherla S. et al. // Endocrinology. – 2008. – №149. – P. 5828-5834.

7. Ferrari R. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance / Ferrari R., La Canna G., Giubbini R. et al. // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1992. – №6. – P. 287–293.

8. Fox K.F. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population / Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et al. // Eur. Heart J. – 2001. – №22. – P. 228–236.

9. Griselli M. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction / Griselli M., Herbert J., Hutchinson W.L. et al. // J. Exp. Med. – 1999. – № 190. – P. 1733-1740.

10. Guo Z. The dynamic change of TGF-beta1 in the myocardial remodeling of rat after myocardial infarction / Guo Z., Liao Y., Cheng X. et al. // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2006. – № 26. – P. 417-420.

11. Hellermann J.P. Heart failure after myocardial infarction: a review / Hellermann J.P., Jacobsen S.J.,

Gersh B.J. et al. // *Am. J. Med.* – 2002. – № 113. – P. 324–330.

12. Li Y. Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice / Li Y., Takemura G., Kosai K. et al. // *Circulation.* – 2003. – № 107. – P. 2499-2506.

13. Nikfardjam M. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction / Nikfardjam M., Mullner M., Schreiber W. et al. // *J. Intern. Med.* – 2000. – № 247. – P. 341–345.

14. Okada H. Postinfarction gene therapy against transforming growth factor-beta signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure / Okada H., Takemura G., Kosai K. et al. // *Circulation.* – 2005. – № 111. – P. 2416-2417.

15. Solomon S.D. Recovery of ventricular function in the reperfusion era: the healing and early after load reducing therapy study / Solomon S.D., Glynn R.J., Greaves S. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 451–458.