

УДК 616.12-005.8:616.15:616-07

© В.И. Садовой, 2012.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В И ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q

В.И. Садовой

PROGNOSTIC VALUE OF SERUMAL LEVELS OF THE FACTOR OF BODY HEIGHT β AND THE FACTOR OF BODY HEIGHT OF HEPATOCYTES AT THE PATIENTS WHO HAVE TRANSFERRED THE MYOCARDIAL INFARCTION WITH TOOTH Q

V.I. Sadovoy

SUMMARY

In the paper the results of the study of the dynamics of the relationship of levels of transforming growth factor β (TGF) β - and hepatocyte growth factor (HGF) in the early postinfarction period and the structural and functional parameters of left ventricular (LV). Were examined 75 patients with prior myocardial infarction with confirmed coronary artery atherosclerosis in coronary ventriculography data. Dynamic monitoring was carried out within 12 months. It was found that patients with prior myocardial infarction, levels of TGF β - and HGF linked to the remodeling of the left ventricular myocardium and is shown predictive value for progression of chronic heart failure.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВИХ РІВНІВ ФАКТОРА, ЩО ТРАНСФОРМУЄ, РОСТУ β І ФАКТОРА РОСТУ ГЕПАТОЦИТОВ У ХВОРИХ, ПЕРЕНЕСШИХ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q

В.І. Садовий

РЕЗЮМЕ

У досліджуваній роботі представлені результати взаємозв'язків динаміки рівнів трансформуючого фактора росту β (ТФР- β) і фактора росту гепатоцитів (ФРГ) в ранньому постінфарктному періоді і структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Було обстежено 75 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда з підтвердженим атеросклерозом коронарних артерій за даними коронарорентрокулографії. Проводилося динамічне спостереження протягом 12 місяців. Було виявлено, що у пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда рівні ТФР β - і ФРГ взаємопов'язані з ремоделюванням міокарда лівого шлуночка і показана прогностична значимість для прогресування хронічної серцевої недостатності.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фактор роста гепатоцитов, хроническая сердечная недостаточность.

Согласно данным статистических исследований заболевания сердечно-сосудистой системы в Украине занимают первое место по распространенности, являются причиной смерти в 50% случаях и способствуют инвалидности за счет развития инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений [2]. Лечение постинфарктного периода должно быть комплексным, включая изменения образа жизни и применения ряда препаратов различных фармакологических групп, проведение реваскуляризации миокарда. По данным многочисленных исследований доказано ограничение зоны некроза и предотвращение дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) методами реваскуляризации миокарда, применением β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), мембранопротекторов, нитратов, адекватной антикоагулянтной терапии, антитромбоцитарных препаратов, статинов, и при необходимости антиаритмических препаратов [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15].

Однако, несмотря на применение вышеуказанных методов лечения и профилактики частота разви-

тия хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертность у постинфарктных больных остается высокой. Поэтому большое значение приобретает индивидуализированная тактика, направленная на предотвращение развития и прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде. В основе такого подхода лежит понимание патофизиологических механизмов формирования ХСН после перенесенного ИМ, выявление факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и разработка новых методов профилактики патологического ремоделирования миокарда [3].

В последние годы проводятся научно-исследовательские работы по изучению влияния иммунологических механизмов на развитие ХСН в постинфарктном периоде таких как: интерлейкина-1b, интерлейкина-6 и интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ), трансформирующего фактора роста (ТФР- β), фактора роста гепатоцитов (ФРГ). Например, наличие патогенетической взаимосвязи ХСН и провоспалительных цитокинов продемонстрировано в исследовании SOLVD:

увеличение уровня в крови ФНО- α у пациентов с ХСН коррелирует с риском смерти, а уровень растворимой формы рецептора к ФНО- α обладает большим уровнем прогностической значимости, чем функциональный класс ХСН [13].

В экспериментальных исследованиях изучено ингибирующее действие ТФР- β на апоптоз кардиомиоцитов и уменьшение выраженности ремоделирования сердца в подострой стадии ИМ [16,17]. В клиническом исследовании при сравнительном анализе пациентов с высокими и низкими уровнями ТФР- β было установлено что низкая концентрация ТФР- β имела неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости без сердечно-сосудистых осложнений и без коронарных вмешательств [18]. Такой кардиотропный ростовой фактор как ФРГ в эксперименте показал влияние на развитие ИМ и усиление ХСН [19].

В этой связи, исследование кардиотропных ростовых факторов ТФР- β и ФРГ представляет интерес для оценки прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 75 пациентов, которые перенесли ИМ с зубцом Q, среди них 63 мужчин и 12 женщин в возрасте от 31 до 76 лет (средний возраст $56,0 \pm 1,2$ года).

У 36 пациентов на момент включения в исследование имела место стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса. Все пациенты получали стандартную терапию в постинфарктном периоде: нитраты - 30 больных (40%), β -блокаторы - 68 (91%), антагонисты кальция - 7 (9%), и-АПФ - 57 (76%), статины - 71 (95%), антиагреганты - 75 (100%). 16 пациентам (21%) было проведено перкутанное коронарное вмешательство: ангиопластика (ПТКА) и стентирование коронарных артерий, 7 пациентам (9%) - аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, которые не имели клинических проявлений ИБС и не имели ангиографических признаков коронарного атеросклероза.

Диагноз ИМ был установлен на основании критериев, утвержденных приказом МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. (Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевациєю ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)). В исследование не включали пациентов, страдающие онкологическими, воспалительными, инфекционными заболеваниями и другой сопутствующей патологией, способной оказать влияние на показатели ТФР- β , ФРГ.

Наблюдение за включенными в исследование пациентами проводилось в течение 12 месяцев. Через 1 месяц после перенесенного ИМ пациентам проводилось общепринятое физикальное обследование, стандартный набор лабораторных анализов, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ),

коронаровентрикулография (КВГ). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате HDI-1500 (ATL). В ходе проведения ЭхоКГ оценивались следующие показатели: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), диаметр правого желудочка (ПЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Нарушение сократительной функции миокарда оценивали как гипокинезию, акинезию и дискинезию.

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и наличие аневризмы ЛЖ было подтверждено результатами коронароангиографического исследования. КВГ проводилась по стандартной методике Джадкинса М. на аппарате Philips Integris 3000 (Голландия). Согласно данным КВГ в зависимости от поражения коронарных артерий пациентам была рекомендована дальнейшая медикаментозная терапия и возможные варианты хирургического лечения.

Определение уровней ТФР- β 1 проводилось иммуноферментным анализом с помощью системы TGF- β 1 ELISA фирмы «DRG International Inc» (США), ФРГ с помощью тест-системы Biosource Europe S.A. (Бельгия).

Через 6 месяцев после перенесенного ИМ пациентам проводилось общепринятое физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, определение уровней сывороточных ТФР- β , ФРГ.

Через 12 месяцев после ИМ оценивалась частота развития сердечно-сосудистых событий, таких как летальный исход, ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), динамика выраженности клинических симптомов стенокардии и ХСН, проводилось общепринятое физикальное обследование больных, регистрация ЭКГ и ЭхоКГ.

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программы “Statistica 7,0” с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, пошагового регрессионного анализа. Для оценки корреляционных взаимоотношений между анализируемыми показателями использовали корреляционный анализ по Спирмену. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные динамики кардиотропных ростовых факторов ТФР- β 1 и ФРГ через 1 и 6 месяцев после перенесенного ИМ представлены в таблице 1. В раннем постинфарктном периоде было диагностировано достоверное повышение ($p=0,000001$) уровней ФРГ и ТФР- β 1 у всех пациентов. Через 6 месяцев после ИМ наблюдалось значительное снижение значений ТФР- β 1 на $51,9\%$ ($21,32 \pm 0,16$ нг/мл против $11,07 \pm 0,12$

нг/мл; $p=0,000001$). При изучении взаимосвязей изменений уровней ТФР- $\beta 1$ и структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ТФР- $\beta 1$ и КДР ЛЖ ($r = -0,434$, $p=0,0001$), и КСР ЛЖ ($r = -0,593$, $p=0,0000001$) через 1 месяц после ИМ, и отрицательная - через 6 месяцев для КДР ЛЖ ($r = 0,810$, $p=0,0000001$), и для КСР ЛЖ ($r = 0,738$, $p=0,0000001$). При оценке взаимосвязей ТФР- $\beta 1$ и ФВ ЛЖ через 1 месяц установлено положительное взаимодействие ($r = 0,487$, $p=0,00001$), через 6 месяцев отсутствие достоверной связи ($r = -0,076$, $p = 0,5$).

Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев за уровнем ФРГ после перенесенного ИМ показало повышение значений на 48,3% ($0,42 \pm 0,01$ нг/мл и $0,87 \pm 0,01$ нг/мл; $p=0,000001$).

При изучении взаимосвязей уровней ФРГ и структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ, через 1 месяц после ИМ была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь уровней ФРГ и КДР ЛЖ ($r = -0,439$, $p=0,0001$) и КСР ЛЖ ($r = -0,580$, $p=0,0000001$), через 6 месяцев имело место ослабление взаимовлияния вышеперечисленных показателей с потерей достоверности корреляций. Взаимотно-

Таблица 1

Значение ФРГ и ТФР- β у пациентов в постинфарктном периоде

Группы исследования	ФРГ (нг/мл) ($M \pm m$)	ТФР- $\beta 1$ (нг/мл) ($M \pm m$)
Пациенты через 1 месяц после ИМ ($n=75$)	$0,42 \pm 0,01$ $p=0,000001$ $p_1=0,000001$	$21,32 \pm 0,16$ $p=0,000001$ $p_1=0,000001$
Пациенты через 6 месяцев после ИМ ($n=75$)	$0,87 \pm 0,01$ $p=0,000001$	$11,07 \pm 0,12$ $p=0,000001$
Группа контроля ($n=20$)	$0,20 \pm 0,01$	$3,89 \pm 0,35$

Примечание: p – показатель достоверности отличия от контрольной группы

p_1 – показатель достоверности различия между группами через 1 и 6 месяцев

Таблица 2

Основные эхокардиографические показатели у пациентов в постинфарктном периоде

Показатели ЭхоКГ	Пациенты с перенесенным ИМ ($n=75$)			Группа контроля ($n=20$) ($M \pm m$)
	1 месяц после ИМ ($n=75$) ($M \pm m$)	6 месяцев после ИМ ($n=75$) ($M \pm m$)	12 месяцев после ИМ ($n=66$) ($M \pm m$)	
ЛП (см)	$4,2 \pm 0,07^*$	$4,3 \pm 0,09^*$	$4,3 \pm 0,07^*$	$3,7 \pm 0,06$
КДР ЛЖ (см)	$5,8 \pm 0,08^{*\circ}$	$5,78 \pm 0,08^*$	$5,49 \pm 0,11^*$	$5,1 \pm 0,08$
КСР ЛЖ (см)	$4,4 \pm 0,08^{*\circ}$	$4,39 \pm 0,08^*$	$4,06 \pm 0,10^*$	$3,4 \pm 0,11$
ЗСЛЖ (см)	$1,1 \pm 0,03^*$	$1,03 \pm 0,02^*$	$1,05 \pm 0,02^*$	$0,9 \pm 0,02$
МЖП (см)	$1,1 \pm 0,03^*$	$1,06 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,03$
ФВ ЛЖ (%)	$48,1 \pm 1,23^*$	$46,87 \pm 1,33^*$	$50,9 \pm 1,40^*$	$63,5 \pm 1,70$
ПЖ (см)	$3,4 \pm 0,68^*$	$2,49 \pm 0,04$	$2,5 \pm 0,04$	$2,3 \pm 0,06$
ММЛЖ (г)	$300,04 \pm 10,4^*$	$297,78 \pm 10,4^*$	$284,4 \pm 12,3^*$	$214,1 \pm 7,9$
ИММЛЖ ($г/м^2$)	$146,42 \pm 5,15^*$	$145,27 \pm 5,12^*$	$138,4 \pm 6,1^*$	$118,3 \pm 4,3$

Примечание: * – показатель достоверности отличия от контрольной группы ($p < 0,05$);

\circ – показатель отличия от группы через 12 месяцев после ИМ ($p < 0,05$).

шения ФРГ с ФВ ЛЖ не поменяли свой характер в течение 6 месяцев: через 1 месяц ($r=0,438$, $p=0,0001$) и через 6 месяцев ($r=0,401$, $p=0,0004$). Данный факт может быть связан со снижением систолической функции ЛЖ в течение 6 месяцев, особенно у пациентов с аневризмой ЛЖ.

По завершению 12-месячного наблюдения за пациентами с перенесенным ИМ зафиксировано 9 (12%) летальных исходов. Причиной смерти явились ИМ (3 пациента), внезапная коронарная смерть (у 6 больных).

За период наблюдения у 5 (6,7%) пациентов развился повторный ИМ. У 10 (13%) исследуемых зафиксированы эпизоды ОКС в виде нестабильной стенокардии. У 6 (8%) – согласно клиническим данным и результатам ЭКГ проб с дозированной физической нагрузкой (велозергометрия) имел место переход стабильной стенокардии напряжения в более высокий функциональный класс.

Динамическое наблюдение в течение 12 месяцев показало усиление функционального класса ХСН по данным клинического обследования у 33 пациентов.

Для определения возможностей использования определения уровней ТФР- β 1 и ФРГ для прогнозирования течения характера течения и исходов заболевания у пациентов, перенесших ИМ, был проведен пошаговый регрессионный анализ.

В результате было установлено, что имеет место взаимосвязь усиления функционального класса ХСН и концентрации в крови уровней ТФР- β 1. Наличие сывороточной концентрации ТФР- β 1 менее 22,1 нг/мл через 1 месяц после ИМ имеет чувствительность 88% и специфичность 79% в плане риска увеличения функционального класса ХСН в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ (положительная и отрицательная прогностическая значимость соответственно 72,5% и 85%).

Изучение значений ФРГ через 1 месяц после перенесенного ИМ показало взаимосвязь с усилением клинических симптомов ХСН. Наличие сывороточного уровня ФРГ ниже 0,47 нг/мл ассоциировалось с прогрессированием ХСН в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ. Диагностическая чувствительность показателя 79%, специфичность 61%, положительная и отрицательная прогностическая значимость 67% и 79% соответственно.

Развитие ОКС и ИМ было связано с уровнями ТФР- β 1 через 1 месяц после перенесенного ИМ. У пациентов с более низким уровнем ТФР- β дестабилизация ИБС происходила чаще в сравнении с пациентами с более высокими уровнями данного показателя, но разница не достигала статистической достоверности, что может быть обусловлено относительно небольшим количеством наблюдений.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что кардиотропные ростовые факторы могут оказывать влияние на ремоделирование миокарда в постинфарктном периоде. Дилатация по-

лостей ЛЖ и нарушение систолической функции ЛЖ взаимосвязаны с показателями ТФР- β и ФРГ, что обусловлено влиянием на апоптоз кардиомиоцитов, развитие фиброза и изменение ригидности миокарда ЛЖ. В экспериментальных исследованиях доказано, что уровень ТФР- β 1 имеет большое значение для течения постинфарктного периода, так как он доказал свое влияние на увеличение ригидности, жесткости миокарда и препятствия дальнейшей дилатации полости ЛЖ [13, 15]. В свою очередь, ФРГ вызывает антиапоптозный и антифиброзный эффекты, которые способствуют уменьшению размеров полости и дисфункции ЛЖ [19].

ВЫВОДЫ

1. Сывороточные уровни трансформирующего фактора роста в и фактора роста гепатоцитов взаимосвязаны с характером и выраженностью ремоделирования сердца, клиническим течением и исходами заболевания у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q.

2. Показатели сывороточной концентрации трансформирующего фактора роста в менее 22,1 нг/мл и фактора роста гепатоцитов ниже 0,47 нг/мл у пациентов через месяц после развития инфаркта миокарда с зубцом Q ассоциируются с прогрессированием сердечной недостаточности в течение 12 месяцев после инфаркта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрий А.Э. Стратегия лечения постинфарктных больных с клинической и доклинической ХСН // Здоров'я України. – 2011. – № 2. – С. 5.
2. Лущик У.Б., Алексеева Т.С. Чому сьогодні не зменшуються показники захворюваності та смертності, пов'язані із серцево-судинною патологією // Практична ангіологія. – 2010. – № 3. – С. 5-11.
3. Пархоменко А.Н., Іркин О.І. Постинфарктное ремоделирование сердца: патогенез и подходы к оптимизации терапии // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 6. – С. 29-37.
4. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І. та ін. Гостра серцева недостатність у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST на ЕКГ: клінічний перебіг та прогноз // Український медичний часопис. – 2008. – № 4. – С. 48-53.
5. Arnold J.M., Yusuf S., Young J. et al. HOPE Investigators Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1284-1290.
6. Belenkie I., Knudtson M.L., Roth D.L. et al. Relation between flow grade after thrombolytic therapy and the effect of angioplasty on left ventricular function: a prospective randomized trial // Amer. Heart J. – 1991. – Vol. 121. – P. 407-416.
7. Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be

expanded? // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79. – P. 441-444.

8. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 208-225.

9. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.

10. Nikfardjam M., Mullner M., Schreiber W. et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 341-345.

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

12. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1537-1546.

13. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G., et al. Enalapril reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2926-2931.

14. Wierchowicki M., Poprawski K., Krzys T. et al. Left ventricular dysfunction and dilatation after myocardial infarction. Effects of captopril treatment // *Kardiol. Pol.* – 2000. – Vol. 53. – P. 202-207.

15. Willenheimer R. Postinfarction myocardial remodeling: current treatment // *Heart and Metabolism*. – 2001. – Vol. 13. – P. 21-27.

16. Mikami A., Minatoguchi S., Fujiwara T. et al. Postinfarction Gene Therapy Against Transforming Growth Factor- β Signal Modulates Infarct Tissue Dynamics and Attenuates Left Ventricular Remodeling and Heart Failure // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2430-2437.

17. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta (1) // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 71. – P. 418-435.

18. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatu K., Yamamoto K. Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor-beta in patients with coronary artery disease // *Coron. Artery Dis.* – 2002. – Vol. 13. – P. 139-143.

19. Jin H., Wyss J.M., Yang R., Schwall R. The therapeutic potential of hepatocyte growth factor for myocardial infarction and heart failure // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2525-2533.