УДК: 616-07:616.15:616.12-005.8

Динамика уровней трансформирующего фактора роста β , фактора роста гепатоцитов и С-реактивного белка в раннем постинфарктном периоде

В.И. Садовой

*«КТМО» «Университетская клиника» Центр Сердца, отделение инвазивной кардиологии и ангиологии, Симферополь***Ключевые слова:** трансформирующий фактор роста β , фактор роста гепатоцитов, С-реактивный белок, постинфарктный период.

Наиболее часто постинфарктные сердечно-сосудистые осложнения возникают в течение первого полугодия после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и, особенно, в течение первого месяца. Так, в первые 6 месяцев после ИМ развиваются более 70% от общего числа нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, 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 [2, 3, 4].

Развитие осложнений в раннем постинфарктном периоде в значительной степени связано с ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ), что ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности, формированием аневризм сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости [5].

Ремоделирование ЛЖ сопровождается нарушением региональной сократимости, которая опосредована 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 постинфарктная реакция необходима для замещения погибших кардиомиоцитов соединительной тканью, а также для активации локального ангиогенеза. При

этом дополнительным эффектом воспалительного ответа является его кардиоповреждающее действие. Ряд исследователей отмечает связь постинфарктного ремоделирования и развития дисфункции ЛЖ с уровнем провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1β , 6 и 8, фактора некроза опухоли α ; влиянием на ангиогенез фактора роста гепатоцитов (ФРГ) и на пролиферацию трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и С-реактивного белка (СРБ). Результаты исследований последних лет показали большое значение длительного повышения уровня СРБ в острый период ИМ для развития и прогрессирования дилатации полости ЛЖ и его дисфункции [9, 13, 16].

ФРГ согласно данным литературы в экспериментах влияет на ремоделирование миокарда ЛЖ в виде антифиброзного, антиапоптозного действия на кардиомиоциты [12]. По результатам экспериментальных исследований ТФР- β обладает кардиопротекторным эффектом за счет ингибирования апоптоза и уменьшения размера ИМ [13,15].

Представляет интерес изучение динамики уровней ТФР- β , ФРГ, СРБ и их взаимосвязей со структурно-функциональными показателями сердца в постинфарктном периоде.

Цель работы

Изучить взаимосвязи сывороточных уровней ТФР- β , ФРГ, СРБ с ремоделированием миокарда че-

Табл. 1

Основные эхокардиографические показатели у пациентов с ИБС

Показатели ЭХОКГ	1 группа (n=75) через 1 месяц после ИМ	1 группа (n=75) через 6 месяцев после ИМ	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

* – 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 ($p < 0,001$)

рез 1 и 6 месяцев после перенесенного ИМ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 117 пациентов, которые были распределены на две группы. В первую группу 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 преобладание лиц мужского пола. Группу контроля составили 20 практически здоровых пациентов.

Диагноз ИМ был установлен согласно приказу МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. (Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)). При обстеженні застосовувалися стандартні методики: общепринятое физикальное обследование больных, стандартный набор лабораторных анализов, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография (КАГ). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате «Philips HDI 4000» (компания «Philips», Голландия). В ходе проведения ЭхоКГ оце-

нивались следующие показатели: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР 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 КВГ. Определение ТФР- β проводилось иммуноферментным анализом с помощью тест-системы TGF- β 1 ELISA фирмы «DRG International Inc.» (США), ФРГ 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 указанных факторов оценивали в сроки 1 и 6 месяцев после перенесенного ИМ.

Все пациенты в постинфарктном периоде получали стандартную сердечно-сосудистую терапию, которая включала нитраты – у 30 (40%) пациентов, β -блокаторы – у 68 (91%), антагонисты кальция – у 7 (9%), ингибиторы АПФ – у 57 (76%), статины – у 71 (95%), антиагреганты – у 75 (100%).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программы «Statistica 7,0». Для оценки достоверности различий между группами сравнения

Табл. 2

Сывороточные уровни 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, $p=0,000001$, $p1=0,000001$, $p2=0,000001$	21,32±0,16, $p=0,000001$, $p1=0,000001$, $p2=0,000001$	39,10±1,47, $p=0,000001$ $p1=0,0006$, $p2=0,000001$
1 группа (n=75) через 6 месяцев после ИМ	0,87±0,01, $p=0,000001$, $p1=0,000001$	11,07±0,12, $p=0,000001$, $p1=0,000001$	21,59±0,66, $p=0,00086$, $p1=0,000001$
2 группа (n=42)	0,29±0,02, $p=0,00006$	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

p – показатель достоверности отличия от контрольной группы

p1 – показатель достоверности отличия от 2-ой группы

p2 – показатель достоверности отличия между 1ой группой (1 месяц после ИМ) и 1ой группой (6 месяцев после ИМ)

Табл. 3

Корреляционные взаимосвязи структурно-функциональных показателей сердца с уровнями ФРГ, ТФР-β и СРБ в крови у пациентов с различными формами ИБС (по Spearman R)

Показатели	1 группа (n=75)		2 группа (n=42)
	через 1 месяц после ИМ	через 6 месяцев после ИМ	
ФРГ и СРБ	r=-0,168 (p=0,15)	r= -0,171 (p= 0,1)	r=0,539 (p=0,1)
ФРГ и ТФР-β	r=0,379 (p=0,00085)	r= -0,218 (p= 0,06)	r=-0,019 (p=0,9)
ФРГ и КДР ЛЖ	r=-0,439 (p=0,0001)	r= -0,159 (p= 0,18)	r=0,129 (p=0,45)
ФРГ и КСР ЛЖ	r=-0,580 (p=0,0000001)	r=-0,300 (p=0,01)	r=0,061 (p=0,7)
ФРГ и ФВ ЛЖ	r=0,438 (p=0,0001)	r= 0,401 (p= 0,0004)	r=0,015 (p=0,9)
СРБ и ТФР-β	r=-0,363 (p=0,0015)	r= 0,147 (p= 0,2)	-0,382 (p=0,2)
СРБ и КДР ЛЖ	r=0,283 (p=0,015)	r= 0,157 (p= 0,1)	r=0,600 (p=0,3)
СРБ и КСР ЛЖ	r=0,348 (p=0,002)	r=0,263129 (p=0,02)	r=0,667 (p=0,2)
СРБ и МЖП	r=-0,337 (p=0,003)	r= 0,086 (p= 0,47)	r=-0,632 (p=0,37)
СРБ и ФВ ЛЖ	r=-0,360 (p=0,0017)	r= -0,278 (p= 0,017)	r=-0,300 (p=0,6)
ТФР-β и КДР ЛЖ	r=-0,434 (p=0,0001)	r= 0,810 (p=0,0000001)	r=0,269 (p=0,1)
ТФР-β и КСР ЛЖ	r=-0,593 (p=0,0000001)	r= 0,738 (p=0,0000001)	r=0,122 (p=0,47)
ТФР-β и ЗС ЛЖ	r=0,487 (p=0,000015)	r= -0,076 (p= 0,5)	r=-0,140 (p=0,4)
ТФР-β и МЖП	r=0,406 (p=0,0004)	r= -0,076 (p= 0,5)	r=0,106 (p=0,537)
ТФР-β и ФВ ЛЖ	r=0,574 (p=0,0000001)	r= -0,426 (p= 0,0001)	r=0,124 (p=0,46)

применяли непараметрические методы статистики для независимых выборок по Манну-Уитни и метод согласованных пар по Вилконсону, и корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты

При проведении 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). Такая же тенденция сохранялась и через 6 месяцев, однако различия не достигали уровня статистической достоверности. Имело место снижение систолической функции ЛЖ в виде достоверного уменьшения ФВ ЛЖ до 48,1±1,23% (p=0,000001) через 1 месяц после ИМ и 46,87±1,33% (p=0,000001) через 6 месяцев после перенесенного ИМ (табл. 1). Аневризма ЛЖ диагно-

стирована у 18 пациентов, из которых у 10 её наличие сопровождалось снижением систолической функции ЛЖ (ФВ менее 50%).

При изучении уровней ФРГ, ТФР-β и СРБ у пациентов 1-ой группы через 1 месяц после ИМ выявлено достоверное повышение всех факторов в сравнении с группой контроля и 2-ой группой (табл. 2). Через 6 месяцев после ИМ наблюдалось достоверное повышение уровня ФРГ по сравнению с 1-м месяцем (0,87±0,01 против 0,42±0,01 нг/мл; p=0,000001). Уровень ТФР-β через 6 месяцев после ИМ по сравнению с 1-м месяцем напротив достоверно снизился на 51,9% (21,32±0,16 против 11,07±0,12 нг/мл; p=0,000001). Через 6 месяцев после ИМ также отмечалось достоверное уменьшение уровня СРБ.

Согласно результатам корреляционного анализа, приведенным в таблице 3, у пациентов 1-ой группы для ТФР-β и ФРГ установлено достоверное умеренной силы отрицательное взаимодействие с разме-

рами 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.

С целью изучения взаимоотношений ТФР- β и структурно-функциональных показателей миокарда в динамике был проведен корреляционный анализ полученных результатов, который установил, что через 1 месяц после ИМ ТФР- β отрицательно коррелирует с КДР ЛЖ ($r=-0,434$; $p=0,0001$) и КСР ЛЖ ($r=-0,593$; $p=0,000001$), а через 6 месяцев отмечается положительное взаимодействие данных показателей для КДР ЛЖ ($r=0,810$; $p=0,000001$) и КСР ЛЖ ($r=0,738$; $p=0,000001$). 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 ($r=0,574$; $p=0,000001$), однако, через 6 месяцев достоверно взаимодействует только с ФВ ЛЖ ($r=-0,426$; $p=0,0001$).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня ТФР- β в динамике постинфарктного периода и, учитывая характер со структурно-функциональными показателями ЛЖ, можно сделать предположение об участии данного ростового фактора в формировании фиброобразования миокарда после перенесенного ИМ [13, 14]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях было продемонстрировано увеличение ригидности и жесткости миокарда под действием ТФР- β , что возможно препятствует дальнейшей дилатации полости ЛЖ [13, 15].

При изучении корреляционных взаимосвязей ФРГ и структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ были выявлены умеренное отрицательное взаимовлияние для КДР ЛЖ ($r=-0,439$; $p=0,0001$), КСР ЛЖ ($r=-0,580$; $p=0,000001$) и положительная связь для ФВ ЛЖ ($r=0,438$; $p=0,0001$). 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].

При изучении 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 уровней СРБ, ТФР- β и ФРГ со структурно-функциональными показателями сердца не было установлено.

Выводы

1. Через 1 месяц после развития инфаркта миокарда наблюдается увеличение размеров левого желудочка с систолической дисфункцией на фоне повышения уровней С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста β и фактора роста гепатоцитов в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда и группой контроля.

2. Через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда по сравнению с 1-м месяцем имеет место повышение уровней трансформирующего фактора роста β и снижение концентрации фактора роста гепатоцитов и С-реактивного белка.

3. Через 1 месяц после инфаркта миокарда имеет место отрицательная корреляция уровней фактора роста гепатоцитов и трансформирующего фактора роста β с размерами полости 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 β с размерами полости левого желудочка.

Литература

1. Амосова К.М., Безродний А.Б., Прудкий І.В. та ін. Особливості клінічного перебігу, прогнозу та морфофункціонального стану міокарда у хворих на Q-інфаркт міокарда з ранньої систолическої дисфункцією лівого шлуночка в сучасних умовах лікування // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 4. – С. 56-60.
2. Бобров В.О., Далуженко М.М., Шериньов В.Г. Вплив амлодіпін (норваску) на прогноз виживання хворих із постінфарктною ішемією міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 33-36.
3. Никитин Н.П., Аляви А.А., Голоскокова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54-58.
4. Пархоменко О.М., Іркін О.І., Бриль Ж.В. та ін. Независимі електрофізіологічні маркери віддаленого прогнозу у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 1. – С. 11-16.
5. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: «Издательство БИНОМ». – 2007. – 856 с.
6. Ellmers L.J., Scott N.J., Medicherla S. et al. Transforming growth factor-beta blockade down-regulates the renin-angiotensin system and modifies cardiac remodeling after myocardial infarction // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P. 5828-5834.
7. Ferrari R., La Canna G., Giubbini R. et al. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1992. – Vol. 6. – P. 287-293.
8. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 228-236.
9. Griselli M., Herbert J., Hutchinson W.L. et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction // J. Exp. Med. – 1999. – Vol. 190. – P. 1733-1740.
10. Guo Z., Liao Y., Cheng X. et al. The dynamic change of TGF-beta1 in the myocardial remodeling of rat after myocardial infarction // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. – 2006. – Vol. 26. – P. 417-420.
11. Hellermann J.P., Jacobsen S.J., Gersh B.J. et al. Heart failure after myocardial infarction: a review // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 113. – P. 324-330.
12. Li Y., Takemura G., Kosai K. et al. Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2499-2506.
13. Niksfardjam 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.

14. Okada H., Takemura G., Kosai K. et al. Postinfarction gene therapy against transforming growth factor-beta signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2416-2417.
15. Solomon S.D., Glynn R.J., Greaves S. et al. Recovery of ventricular function in the reperfusion era: the healing and early after load reducing therapy

study // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 451–458.

16. Tommasi S., Carluccio E., Bentivoglio M. et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology*. – 1999. – Vol. 83. – P. 1595-1599.

Динаміка рівнів трансформуючого фактора росту β , фактора росту гепатоцитів і С-реактивного білка в ранньому постінфарктному періоді.

В.І. Садовий

Метою роботи було вивчення рівнів трансформуючого фактора росту β , фактора росту гепатоцитів і С-реактивного білка у пацієнтів через 1 і 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда. Обстежено 75 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і 42 пацієнта зі стабільною стенокардією напруги без інфаркту в анамнезі. Через 1 місяць після інфаркту міокарда на тлі збільшення концентрації кардіотропних ростових факторів і С-реактивного білка спостерігається збільшення розмірів порожнини лівого шлуночка. У динаміці через 6 місяців зберігається підвищення рівня трансформуючого фактора росту β позитивно корелюючого з розмірами порожнини лівого шлуночка і реєструється зниження рівнів фактора росту гепатоцитів і С-реактивного білка.

Ключові слова: трансформуючий фактор росту β , фактор росту гепатоцитів, С-реактивний білок, постінфарктний період.

The dynamics of the levels of transforming growth factor β , hepatocyte growth factor and C-reactive protein in the early postinfarction period.

V.I. Sadovoy

The aim of the work was to study the levels of transforming growth factor- β , hepatocyte growth factor and C-reactive protein in patients at 1 and 6 months after myocardial infarction. We examined 75 patients with prior myocardial infarction and 42 patients with stable angina without history of infarction. 1 month after myocardial infarction, with increased concentrations of growth factors and cardiotropic C-reactive protein, an increase the size of the cavity of the left ventricle. The dynamics of 6 months remains improving the transforming growth factor β is positively correlated with the size of the cavity of the left ventricle and recorded lower levels of hepatocyte growth factor and C-reactive protein.

Key words: transforming growth factor- β , hepatocyte growth factor, C-reactive protein, postinfarction period.