

Раннее постинфарктное ремоделирование сердца и сывороточные уровни С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста β , фактора роста гепатоцитов

А.В. Ушаков, В.И. Садовой, Е.М. Доля

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ремоделирование сердца, С-реактивный белок, трансформирующий фактор роста β , фактор роста гепатоцитов, постинфарктный период

Термин «ремоделирование сердца» был предложен N. Sharp в конце 70-х годов прошлого века для обозначения структурных и геометрических изменений [8]. Ишемическое ремоделирование – это динамический, обратимый процесс, предполагающий увеличение толщины стенок и размера миокарда, изменение формы камер сердца, появление дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Ремоделирование сердца после инфаркта миокарда (ИМ) может носить различный характер, определяемый степенью адаптации либо дезадаптации к функционированию в измененных вследствие выключения из механической деятельности части сократительного миокарда. При этом возможна как стабилизация размеров ЛЖ, поддержание его сократительной способности, с вероятным развитием компенсаторной гипертрофии, так и прогрессирующая дилатация полостей с переходом к сферической форме сердца и снижением глобальной насосной функции на фоне нарушений механики диастолической и систолической фаз сердечного цикла, что является мощным предиктором возникновения сердечно-сосудистой смерти [2]. Особенности структурно-морфологических изменений миокарда ЛЖ составляют основу нарушения его насосной функции и развития сердечной недостаточности [4].

В настоящее время все большее внимание уделяют патологическим процессам, связанным с развитием раннего ремоделирования ЛЖ: активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, активации локального и системного воспалительного ответа [12].

Большое влияние на ремоделирование сердца при ИМ оказывает хроническая воспалительная реакция, обусловленная воздействием провоспалительных цитокинов. Например, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в постинфарктный период связано с изменением структуры и функции ЛЖ, риском развития аневризмы ЛЖ [5]. Требуется более детальное изучение у пациентов, перенесших ИМ, роль трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и фактора роста гепатоцитов (ФРГ). ТФР- β является ключевым медиатором воспаления в патогенезе ремоделирования сердца, вызывая фиброз миокарда путем стимуляции роста кардиомиоцитов [13]. ФРГ оказывает антиапоптозный эффект и ингибирующее действие на развитие фиброза миокарда, что способствует уменьшению размеров полости и дисфункции ЛЖ. В литературе имеются единичные публикации об уровнях кардиотропных факторов роста в постинфарктный период и их связи со структурно-функциональным состоянием сердца [14]. При этом практически все исследования проведены на моделях животных. В связи с этим исследование содержания СРБ, ТФР- β и ФРГ у пациентов, перенесших ИМ, и их взаимосвязей со структурными и функциональными параметрами сердца является актуальным.

Цель работы – изучить взаимосвязь уровня С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста β , фактора роста гепатоцитов и ремоделирования миокарда левого желудочка у больных в ранний постинфарктный период.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 117 лиц, которые были распределены на две группы: 1-я – 75 больных, перенесших 1 мес тому назад ИМ с зубцом Q (63 мужчины и 12 женщин в возрасте 31–76 лет, в среднем $(56,0 \pm 1,2)$ года); 2-я – 42 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса, не имевших в анамнезе ИМ (30 мужчин и 12 женщин в возрасте 41–79 лет, в среднем $(59,7 \pm 1,5)$ года). Контрольную группу составили 20 лиц без сердечно-сосудистой патологии и других заболеваний, способных повлиять на изучавшиеся показатели (13 мужчин и 7 женщин в возрасте 34–59 лет, в среднем $(50,8 \pm 1,4)$ года).

Диагноз «ИМ и ИБС: стенокардия напряжения» был установлен в соответствии с «Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)». Всем пациентам проводили общепринятое физикальное обследование, стандартные лабораторные анализы, электрокардиографию, эхокардиографию, коронаровентрикулографию. Электрокардиограммы регистрировали с помощью аппарата Schiller (Швейцария). Структурно-функциональные параметры сердца определяли в ходе ультразвукового исследования на аппарате Philips HDI 4000 (Philips, Голландия). При эхокардиографии оценивали диаметр левого предсердия (ЛП), конечнодиастолический (КДР) и конечносистолический (КСР) размеры ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, диаметр правого желудочка (ПЖ). Нарушение сократительной функции миокарда оценивали как гипокинезию, акинезию и дискинезию. Наличие атеросклероза венечных артерий и аневризмы ЛЖ было подтверждено результатами коронаровентрикулографии на аппарате Philips Integris 3000 (Голландия).

Сывороточные уровни исследуемых факторов определяли методом иммуноферментного анализа: для ТФР- β использовали тест-систему TGF- β_1 Elisa (DRG International Inc., США), для ФРГ – тест-систему Biosource Europe S.A. (Бельгия), для СРБ – тест-систему ООО «Микрофлора» (Россия).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программы Statistica 7,0. Для

оценки достоверности различий между группами сравнения использовали непараметрические методы статистики, критерий Манна – Уитни и корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование (табл. 1).

Таблица 1

Основные структурно-функциональные показатели сердца обследованных пациентов

Показатель	Величина показателя ($M \pm m$) в группах		
	контрольной (n=20)	1-й (n=75)	2-й (n=42)
ЛП, см	$3,70 \pm 0,06$	$4,20 \pm 0,07^*$	$4,00 \pm 0,08^*$
КДР ЛЖ, см	$5,10 \pm 0,08$	$5,80 \pm 0,08^*$	$4,90 \pm 0,07$
КСР ЛЖ, см	$3,40 \pm 0,11$	$4,40 \pm 0,08^{*\circ}$	$3,30 \pm 0,07$
ТЗС ЛЖ, см	$0,90 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,03^*$	$1,00 \pm 0,02$
ТМЖП, см	$0,90 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,03^*$	$1,20 \pm 0,04^*$
ФВ ЛЖ, %	$63,50 \pm 1,70$	$48,10 \pm 1,23^{*\circ}$	$60,90 \pm 1,02$
ПЖ, см	$2,30 \pm 0,06$	$3,40 \pm 0,68^{*\circ}$	$2,30 \pm 0,06$

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – у лиц контрольной группы ($P < 0,001$); \circ – у больных 2-й группы ($P < 0,001$). То же в табл. 2.

У пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы отмечали расширение полости ЛЖ, что проявлялось достоверным увеличением размеров ЛЖ – КСР ($P = 0,000001$) и КДР ЛЖ ($P = 0,000001$). Выявленные изменения сопровождались изменением насосной функции ЛЖ: достоверным уменьшением ФВ ЛЖ у лиц 1-й группы – на 19,4 %, 2-й – на 6,6 % по сравнению с этим показателем в контрольной группе ($P = 0,000001$). Аневризму ЛЖ диагностировали у 18 пациентов, из них у 11 – со снижением систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ – менее 50 %). Полученные результаты подтверждаются данными других исследователей о ремоделировании сердца в постинфарктный период [1, 3].

При проведении корреляционного анализа структурно-функциональных показателей сердца в обеих группах (по Спирмену) были выявлены достоверные положительные корреляционные связи: между КСР ЛЖ и КДР ЛЖ в 1-й ($r = 0,856$; $P = 0,0000001$) и во 2-й ($r = 0,708$; $P = 0,000001$) группах; между ТЗС ЛЖ и ТМЖП в 1-й ($r = 0,691$; $P = 0,0000001$) и во 2-й ($r = 0,608$; $P = 0,000084$) группах, а также отрицательные корреляционные связи между КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ в 1-й ($r = -0,774$; $P = 0,0000001$) и во 2-й ($r = -0,758$;

Таблиця 2
Уровни ФРГ, β -ТФР и СРБ у обследованных пациентов

Показатель	Величина показателя (M \pm m) в группах		
	контрольной (n=20)	1-й (n=75)	2-й (n=42)
ФРГ, нг/мл	0,20 \pm 0,01	0,42 \pm 0,01* \circ	0,29 \pm 0,02*
ТФР- β , нг/мл	3,89 \pm 0,35	21,32 \pm 0,16* \circ	9,77 \pm 0,15*
СРБ, мг/л	16,92 \pm 1,59	39,10 \pm 1,47* \circ	31,17 \pm 1,30*

Таблиця 3
Корреляционный анализ эхокардиографических показателей и уровней СРБ, ФРГ, ТФР- β у пациентов с ИБС (по Спирмену)

Показатели	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=42)	
	r	P	r	P
ФРГ и СРБ	-0,168	0,1	0,539	0,1
ФРГ и ТФР- β	0,379	0,0008	-0,019	0,9
ФРГ и КДР ЛЖ	-0,439	0,0001	0,129	0,4
ФРГ и КСР ЛЖ	-0,580	0,0000001	0,061	0,7
ФРГ и ФВ ЛЖ	0,438	0,0001	0,015	0,9
СРБ и ТФР- β	-0,363	0,001	-0,382	0,3
СРБ и КДР ЛЖ	0,283	0,01	0,600	0,3
СРБ и КСР ЛЖ	0,348	0,003	0,667	0,2
СРБ и ТМЖП	-0,337	0,003	-0,632	0,4
СРБ и ФВ ЛЖ	-0,361	0,002	-0,300	0,6
ТФР- β и КДР ЛЖ	-0,434	0,0001	0,269	0,1
ТФР- β и КСР ЛЖ	-0,593	0,0000001	0,122	0,3
ТФР- β и ТЗС ЛЖ	0,487	0,00001	-0,140	0,409
ТФР- β и ТМЖП	0,406	0,0004	0,106	0,5
ТФР- β и ФВ ЛЖ	0,574	0,0000001	0,123	0,5

P=0,0000001) группах. Полученные результаты подтверждаются данными других исследований, посвященных процессам раннего постинфарктного ремоделирования миокарда [4, 6, 11].

У пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с лицами контрольной группы регистрировали достоверное повышение уровней СРБ, ФРГ и ТФР- β , при этом у больных в ранний постинфарктный период эти показатели были значительно выше, чем у пациентов без ИМ (табл. 2).

Для изучения взаимосвязи ТФР- β и структурно-функциональных показателей миокарда был проведен корреляционный анализ, в ходе которого установлено, что ТФР- β отрицательно умеренно коррелирует с размерами ЛЖ: $r=-0,434$ (P=0,0001) для КДР ЛЖ и $r=-0,593$ (P=0,0000001) для КСР ЛЖ (табл. 3). Обращает на себя внимание положительная корреляция между уровнем ТФР- β и толщиной стенок ЛЖ (ТЗС ЛЖ, ТМЖП), а также ФВ ЛЖ. Полученные

результаты согласуются с данными экспериментальных исследований на моделях животных, в которых показано, что ТФР- β инициирует и завершает восстановление тканей миокарда, участвуя в развитии фиброзной ткани после перенесенного ИМ [8, 9].

В свою очередь ФРГ также отрицательно коррелирует с размерами ЛЖ (КДР и КСР) и положительно – с ФВ ЛЖ (см. табл. 3). Однако, согласно данным литературы, в экспериментах показано влияние ФРГ на ремоделирование миокарда в виде антифиброзного, антиапоптозного действия на кардиомиоциты и положительного влияния на ангиогенез сосудов [10].

При анализе взаимосвязей между уровнями СРБ и структурно-функциональными параметрами сердца достоверных значимых корреляционных связей не выявлено (см. табл. 3).

Во 2-й группе, у пациентов с ИБС без ИМ, достоверных взаимосвязей между уровнями исследованных кардиотропных факторов и структурно-функциональными параметрами сердца не было установлено.

Таким образом, у больных в ранний постинфарктный период (через 1 мес после ИМ), в отличие от пациентов с ИБС без ИМ в анамнезе и лиц контрольной группы, наблюдают ремоделирование миокарда ЛЖ, сопровождающееся снижением систолической функции ЛЖ. По данным экспериментальных исследований, ремоделирование сердца после перенесенного ИМ происходит не только под воздействием ишемии, гемодинамической перестройки, но и вследствие локального и системного воспалительного ответа. Развитие воспалительной реакции связано с формированием гранулоцитарной инфильтрации зоны инфарктирования вследствие контролируемого высвобождения ранних цитокинов с последующей продукцией и накоплением внеклеточного коллагена. Предполагают, что именно локальная активация ТФР- β во многом опосредует фазовый характер иммуновоспалительных изменений в ранний постинфарктный период [7].

В свою очередь ФРГ вызывает антиапоптозный и антифиброзный эффекты, которые способствуют уменьшению размеров полости и дисфункции ЛЖ [14, 15]. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь между уровнями СРБ, ФРГ, ТФР- β и структурно-функциональными показателями миокарда ЛЖ в ран-

ний постинфарктный период. Можно предположить, что указанные факторы играют определенную роль в патогенезе ремоделирования сердца в ранний постинфарктный период.

Выводы

1. Ранний постинфарктный период характеризуется дилатацией левого желудочка, снижением насосной функции миокарда и повышением уровней С-реактивного белка и кардиотропных факторов роста (трансформирующего фактора роста β и фактора роста гепатоцитов).

2. Уровни фактора роста гепатоцитов и трансформирующего фактора роста β в сыворотке отрицательно коррелируют с размерами полости левого желудочка и положительно – с фракцией выброса левого желудочка у больных через 1 мес после перенесенного инфаркта миокарда.

3. Не выявлено достоверной связи уровней фактора роста гепатоцитов и трансформирующего фактора роста β со структурными и функциональными показателями сердца у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца без перенесенного инфаркта миокарда.

Литература

1. Бортный Н.А., Крамной И.Е., Бортная Т.Н. и др. Лучевая диагностика сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда в разные стадии ремоделирования левого желудочка // Межд. мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 121-123.
2. Журавлева Н.В., Поворинская О.А. Инфаркт миокарда: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С. 6-8.

3. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кушнир С.П. Клинические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Доктор. – 2001. – № 4. – С. 36-40.
4. Пархоменко А.Н., Иркин О.И. Постинфарктное ремоделирование сердца: патогенез и подходы к оптимизации терапии // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6 (Додаток). – С. 29-37.
5. Antman E.M., Fox K.M. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. International Cardiology Forum // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 139. – P. 461-475.
6. Batista R.J., Santos J.L., Takeshita N. et al. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in endstage heart disease // J. Card. Surg. – 1996. – Vol. 11. – P. 96-97.
7. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1286-1292.
8. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P. 569-582.
9. 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.
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. Technology. Med Sci. – 2006. – Vol. 26 (4). – P. 417-420.
11. Kramer C.M., Rogers W.J., Theobald T.M. et al. Remote non-infarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 660-666.
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 (19). – P. 2499-2506.
13. Navin K. Transforming growth factor- β : governing the transition from inflammation to fibrosis in heart failure with preserved left ventricular function // Circ. Heart Fail. – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 5-7.
14. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // Physiol. Rev. – 1999. – Vol. 79. – P. 215-262.
15. Wang Y., Ahmad N., Wani M.A. et al. Hepatocyte growth factor prevents ventricular remodeling and dysfunction in mice via Akt pathway and angiogenesis // J. Mol. Cell. Cardiology. – 2004. – Vol. 37 (5). – P. 1041-1052.

Поступила 21.10.2011 г.

Early postinfarction cardiac remodeling and serum levels of C-reactive protein, transforming growth factor β and hepatocyte growth factor

A.V. Ushakov, V.I. Sadovoi, Ye.M. Dolia

The purpose of the work was to study left ventricular remodeling and serum levels of C-reactive protein, transforming growth factor β , hepatocyte growth factor in early postinfarction period. We examined 75 patients in 1 month after myocardial infarction and 42 patients with stable angina pectoris without history of myocardial infarction. It has been revealed that the early postinfarction period is characterized by left ventricular dilatation and reduced left ventricular pump function. Serum levels of C-reactive protein, hepatocyte growth factor and transforming growth factor β were increased in all postinfarction subjects. It has been shown that the levels of hepatocyte growth factor and transforming growth factor β negatively correlated with size of left ventricle and positively correlated with left ventricular ejection fraction in one month after myocardial infarction.