

Асоціації рівня васкулоендотеліального фактора росту А з показниками гемодинаміки у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна, М.П. Копиця

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, васкулоендотеліальний фактор росту А, ремоделювання лівого шлуночка*

У відновленні серцевого м'яза після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), у процесі адаптивного та дезадаптивного ремоделювання міокарда беруть участь гормони ренін-ангіотензинової, симпатoadреналової систем, ендотеліальна функція, запалення імунної системи, фактори росту та інші патогенетичні механізми, серед яких важливе значення мають регулятори ангіогенезу. Термін ангіогенез означає формування нових капілярних судин з наявних мікросудин, він складається з кількох послідовних етапів: вазодилатація, міграція з адгезією та проліферацією ендотеліальних клітин, власне формування судинної стінки, нової тришарової судинної трубки, що розвивається впродовж відновлення мікроциркуляції [2].

Ключовим фактором регуляції ангіогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту А (ВЕФР-А), що продукується ендотеліальними клітинами, гладенькими м'язами судин, макрофагами, серцевими фіброblastами, лімфоцитами, моноцитами, тромбоцитами, поліморфноядерними клітинами, мегакаріоцитами [8–10]. ВЕФР-А позитивно впливає на ревазуляризацію ішемізованої тканини шляхом проліферації ендотеліальних клітин, неоревазуляризації, підвищення судинної проникності, розвитку коронарних колатералей, що запобігає ушкодженню кардіоміоцитів та розвитку патологічного ремоделювання міокарда [8, 10].

Кардіозахисні властивості ВЕФР-А підтвердилися при експериментальному ІМ у тварин: використання ВЕФР-А для терапевтичного ангіогенезу шляхом внутрішньосерцевого введення генів, що кодують ВЕФР, депротейнізованих ізоформ ДНК (pВЕФР-165), аденовірусних векторів (Ad ВЕФР-121), плазмід, що кодують ВЕФР-165 тощо показало, що спочатку в перинекротичній зоні, у віддалених ділянках, далі в зоні ІМ, відбувалося збільшення кількості капілярів, що функціонують, їх об'ємної поверхні, анастомозів, активація капілярного колатерального кровообігу, поліпшення регенерації серцевої функції, зменшення фіброзу та поліпшення скоротливої функції міокарда [2, 26, 29].

У більшості досліджень виявлено активацію експресії ВЕФР-А в плазмі/сироватці крові пацієнтів з ІМ [11–13, 21, 27], в одиничних – зниження його рівня [18].

Можливо припустити, що у хворих з гострим ІМ індукований збільшеним утворенням ВЕФР-А ангіогенез сприяє відновленню міокарда та позитивно впливає на динаміку його структурно-функціональних параметрів, але це питання недостатньо відображено в літературі.

Мета роботи – вивчити асоціації між рівнем васкулоендотеліального фактора росту А та показниками ремоделювання міокарда у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 62 пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST (51 (82,3 %) чоловік та 11 (17,7 %) жінок віком у середньому (58,63±8,90) року) та 15 осіб контрольної групи, відносно здорових, зіставних з хворими за віком та співвідношенням статей. Пацієнти були госпіталізовані у 2016–2017 рр. у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» після проведення селективної коронароангіографії (СКГ) зі стентуванням інфарктзалежної артерії, котре виконували в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева та КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф».

Діагноз ІМ з елевацією сегмента ST встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Критеріями вилучення вважали клапанні вади серця, гострі або хронічні інфекції, онкологічні захворювання, тяжку супутню коморбідну патологію (анемію, хронічні обструктивні захворювання легенів, хронічні гепатити, цироз печінки, ниркову недостатність).

Дослідження проводили згідно з положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Протокол № 8 від 29.08.2016 р.

Розподіл тактики реваскуляризації був таким: 36 (58,1 %) пацієнтам проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з використанням bare-metal coronary stent, 15 (24,2 %) – первинний тромболізис з наступною ЧКВ протягом 24 годин, 3 (4,8 %) – лише тромболізис, 8 (12,9 %) пацієнтів відмовилися від втручання з особистих причин. Тромболітичну терапію проводили з використанням препаратів тенектеплази (металізе, Берінгер Інгельхайм, Німеччина), доза якої була розрахована залежно від маси тіла та не перевищувала 50 мг, і альтеплази (актилізе, Берінгер Інгельхайм, Німеччина) в дозі 100 мг. Усі обстежені отримували ме-

дикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями: еноксапарин у лікувальній дозі 1 мг/кг маси тіла двічі на добу, дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель або тикагрелор) спочатку в навантажувальних дозах: 600 мг для клопідогрелю, 180 мг – тикагрелору, 150–300 мг для ацетилсаліцилової кислоти, далі – у підтримувальних – 75 мг на добу для клопідогрелю, 90 мг двічі на добу для тикагрелору, та 100 мг на добу для ацетилсаліцилової кислоти, розувастатин 40 мг або аторвастатин 40–80 мг 1 раз на добу, метопролол сукцинат 12,5–50 мг 1 раз на добу.

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея), оцінювали кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розміри ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення (А), їх відношення (Е/А).

Рівень креатинфосфокінази (КФК) та її МВ-фракції (МВ-КФК) серійно визначали в першу добу захворювання ферментативним методом. Дослідження рівня ВЕФР-А проводили імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL International GmbH (Німеччина) (діапазон концентрацій стандартів 0,0–1000 пг/мл, контрольні сироватки: низька концентрація – 100–200 пг/мл, висока – 600–1200 пг/мл) у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Кров для визначення ВЕФР-А в сироватці брали на 7-му добу ІМ з елевацією сегмента ST. Контрольну групу становили 20 здорових добровольців.

Гіперхолестеринемію (ГХЕ) встановлювали в разі рівня загального холестерину (ЗХС) > 5,2 ммоль/л, та/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 3,0 ммоль/л, та/або тригліцеридів (ТГ) > 1,7 ммоль/л згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016). Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) пацієнта становив > 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – > 90 мм рт. ст. згідно з

рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2013).

Рівень тривожності протягом 10–14 діб до ІМ оцінювали за допомогою опитувальника Тейлора, згідно з яким низький рівень діагностували в разі виявлення 14 балів і менше, високий – більше 14 балів [24].

Перебіг ІМ з елевацією сегмента ST був неускладненим у 32 (51,6 %) хворих, ускладненим – у 30 (48,4 %). Діагностовано такі ускладнення: гостру лівошлуночкову недостатність – у 6 хворих, кардіогенний шок – у 4, гостру анеризму ЛШ – у 8, ранню післяінфарктну стенокардію – у 2, порушення ритму і провідності – у 20 осіб.

Повторне обстеження здійснили через 6 міс 47 пацієнтам. Усі обстежені отримували медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями (β -адреноблокатори, дезагреганти, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину II) протягом 6 міс. Проведено загальноклінічний огляд, ехокардіографію, тест із 6-хвилинною ходьбою для визначення толерантності до фізичного навантаження.

Статистичне опрацювання отриманих даних виконано за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани і верхнього та нижнього квартилів вибірки, а також середнього та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосували метод ANOVA із визначенням U-критерію Манна – Уїтні та Вальда – Вольфовиця, χ^2 , кореляції за Спірменом. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Рівень ВЕФР-А у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST визначали на 7-му–10-ту добу захворювання (саме в цей період, за даними більшості авторів, відбувається його пікове підвищення в плазмі/сироватці крові) [11, 13, 15, 21]. При порівнянні медіанних значень рівня ВЕФР-А у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST спостерігали статистично значуще підвищення концентрації цитокіну відносно контролю (160,33 [83,82–299,62] та (112,30 [75,45–164,65] пг/мл відповідно; $P=0,05$), що свідчить про активацію

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні дані хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від рівня ВЕФР-А

Показник	ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл (n=31)	ВЕФР-А > 160 пг/мл (n=31)
Вік, роки	59,55 \pm 9,42	57,71 \pm 8,39
Чоловіки	29 (93,5 %)	22 (71,0 %)*
Жінки	2 (6,5 %)	9 (29,0 %)*
АГ	28 (90,3 %)	24 (77,4 %)
Цукровий діабет 2-го типу	10 (32,30 %)	8 (25,8 %)
Куріння	10 (32,3 %)	7 (22,6 %)
Обтяжена спадковість щодо ІХС	19 (61,3 %)	23 (74,2 %)
ГХЕ	22 (71,0 %)	20 (64,5 %)
Індекс маси тіла > 25 кг/м ²	27 (87,1 %)	24 (77,4 %)
Тривожність, середній бал	19,0 [9,0–26,0]	14,0 [7,5–22,0]*
Стабільна стенокардія до ІМ	11 (35,5 %)	16 (51,5 %)
Нестабільна стенокардія до ІМ	15 (48,4 %)	13 (41,9 %)
ІМ в анамнезі	9 (29,0 %)	6 (19,4 %)
Локалізація ІМ		
Передня	16 (51,6 %)	17 (54,8 %)
Задня	15 (48,4 %)	14 (45,2 %)
Кількість уражених судин (за даними СКГ)		
Одна	12 (38,7 %)	13 (41,9 %)
Дві та більше	19 (61,3 %)	18 (58,1 %)
Ускладнений ІМ	19 (61,3 %)	11 (35,4 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана [верхній – нижній квартилі] або $M \pm \sigma$. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з рівнем ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл ($P < 0,05$). ІХС – ішемічна хвороба серця.

утворення ВЕФР-А внаслідок гострого ІМ. Подальший аналіз результатів проводили в групах хворих, яких розділили залежно від медіанного значення показника – у першу групу увійшов 31 пацієнт з рівнем ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл, у другу групу – 31 пацієнт зі значенням показника > 160 пг/мл.

У табл. 1 наведено результати аналізу клініко-анамнестичних даних у порівнюваних групах. Визначено більшу частоту зниження рівня ВЕФР-А у чоловіків, хворих на ІМ з елевацією сегмента ST ($P=0,023$), та високого рівня ВЕФР-А у жінок ($P=0,023$). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ВЕФР-А та чоловічою статтю: $r=0,204$, $P=0,019$. Поширеність інших традиційних чинників ризику (вік, АГ,

Таблиця 2

Біохімічні показники хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від рівня ВЕФР-А

Показник	ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл (n=31)	ВЕФР-А > 160 пг/мл (n=31)
КФК (пікове значення), од/л	659,9 [389,0–951,9]	2296,6 [1094,8–4115,2]*
МВ-КФК, од/л	81,8 [34,0–153,9]	196,9 [123,3–359,0]*
Кліренс креатиніну, мл/хв	70,00 [59,00–93,00]	76,00 [64,00–97,00]
Глюкоза крові, ммоль/л	8,03±3,79	8,47±3,68
Гемоглобін, г/л	135,40±18,11	133,77±15,08
ЗХС, ммоль/л	4,96±1,20	4,88±1,15
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,98±0,98	2,90±1,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,19	1,20±0,32
ТГ, ммоль/л	1,71±0,81	1,73±0,76
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77±0,41	0,78±0,35

Примітка. Показники наведено як медіана [верхній – нижній кuartилі] або $M \pm \sigma$. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з рівнем ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл ($P < 0,01$). ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності.

цукровий діабет, куріння, індекс маси тіла $\geq 25 \text{ кг/м}^3$, ГХЕ, обтяжена спадковість) залежно від рівня ВЕФР-А при ІМ з елевацією сегмента ST статистично значуще не відрізнялася, що збігається з результатами інших авторів [13, 16, 18, 21]. Привертає увагу, що тривожно-депресивні розлади, які розглядаються як значний чинник ризику ІМ [28], частіше реєстрували в пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та рівнями ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл. Останніми роками представлено переконливі докази участі ВЕФР-А в патогенезі всіх фаз нейрогенезу та нейроангіогенезу, виявлені його нейротрофічні та нейропротективні властивості [1], визначено асоціацію між ступенем вираження тривожно-депресивних розладів та збільшенням експресії ВЕФР-А [7, 25]. Разом з цим при поєднанні гострої ішемії та психологічного стресу відбувалося зниження експресії ВЕФР та його сигнальних молекул (P44-P42, MAPK, Akt), що автори пов'язують з активацією оксидативного стресу внаслідок ішемічного ушкодження та пригнічення експресії ВЕФР-А вільними радикалами [14]. Можна вважати, що у хворих з ІМ діють аналогічні механізми, внаслідок яких більший ступінь вираження тривожно-депресивних розладів спостерігається при значенні ВЕФР-А нижче від медіанного рівня.

Частота клінічних виявів ішемічної хвороби серця до виникнення гострого ІМ – стабільної, нестабільної стенокардії, раніше перенесеного ІМ у першій і другій групах статистично значуще не відрізнялася. За результатами СКГ, частота ураження однієї, двох та більше вінцевих судин, що досягало $\geq 50 \%$, у пацієнтів порівнюваних груп не відрізнялася. Аналогічні результати от-

римано А. Kranz та співавторами і Н. Shimokawahara та співавторами [13, 21]. Водночас W. Wojakovski та співавтори продемонстрували вищий вміст ВЕФР-А у хворих з гострим ІМ з багатосудинним ураженням порівняно з односудинним [27].

Не зафіксовано статистично значущої різниці між частотою виявлення передньої та задньої локалізації ІМ залежно від рівнів ВЕФР-А. Частота ускладненого ІМ з елевацією сегмента ST мала тенденцію до більшого значення в групі хворих з ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл.

Привертає увагу статистично значуще збільшення кардіомаркерів КФК, МВ-КФК у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST з підвищеним рівнем ВЕФР-А порівняно з низьким рівнем цього цитокіну ($P < 0,012$; $P < 0,01$ відповідно; табл. 2), виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ВЕФР-А та КФК ($r = 0,527$; $P = 0,023$), що свідчить про більший об'єм ушкодженого міокарда у пацієнтів з рівнем ВЕФР-А > 160 пг/мл. Позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ВЕФР-А та КФК отримано в роботах У. Ноґо та співавторів, Н. Оґава та співавторів; дослідники пов'язують підвищення утворення ВЕФР-А з поширенням зони інфаркту [11, 17]. Водночас А. Kranz та співавтори і Н. Shimokawahara та співавтори не виявили зв'язку між рівнями ВЕФР-А та КФК у хворих з гострим ІМ [13, 21]. Інші клініко-лабораторні показники (кліренс креатиніну, глюкоза, гемоглобін, ліпідний спектр) у порівнюваних групах не відрізнялися.

У табл. 3 наведено дані про стан гемодинаміки в обстежених пацієнтів у гостру фазу ІМ та через 6 міс спостереження. Аналіз результатів

Таблиця 3

Показники серцевої гемодинаміки у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, протягом 6 місяців спостереження

Показник	ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл (n=31)	ВЕФР-А > 160 пг/мл (n=31)
Частота скорочень серця, за 1 хв Гостра фаза ІМ Через 6 міс	79,19±19,22 68,12±11,54*	78,13±11,43 67,55±10,09***
САТ, мм рт. ст. Гостра фаза ІМ Через 6 міс	135,81±28,17 132,65±16,12	138,84±19,40 134,75±15,09
ДАТ, мм рт. ст. Гостра фаза ІМ Через 6 міс	82,42±15,10 80,59±12,61	81,58±10,26 83,75±12,02
КДР ЛШ, см Гостра фаза ІМ Через 6 міс	5,47±0,45 5,69±0,38*	5,12±0,76° 5,29±0,78°°
КСР ЛШ, см Гостра фаза ІМ Через 6 міс	3,89±0,49 4,15±0,53*	3,64±0,44° 3,87±0,65
КДО ЛШ, мл Гостра фаза ІМ Через 6 міс	141,37±30,43 156,87±28,82*	126,08±29,09° 141,15±26,6°
КСО ЛШ, мл Гостра фаза ІМ Через 6 міс	70,17±26,65 73,05±18,09	65,13±28,26 72,25±25,51
ММ ЛШ, г Гостра фаза ІМ Через 6 міс	241,14±31,96 262,27±59,91*	235,63±90,93 276,35±85,80*
ФВ ЛШ, % Гостра фаза ІМ Через 6 міс	53,26±7,60 52,21±6,00	53,17±8,51 52,00±8,43
Е/А Гостра фаза ІМ Через 6 міс	0,80±0,36 1,20±0,42***	0,99±0,41 1,09±0,49
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м	477,35±73,34	545,44±151,09°°

Примітка. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у гостру фазу ІМ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з рівнем ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$.

показав відсутність відмінностей між групами щодо показників частоти скорочень серця, САТ і ДАТ. За даними ехокардіографії у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST з рівнями ВЕФР-А ≤ 160 пг/мл порівняно з > 160 пг/мл реєстрували вищі показники КДР ЛШ, КСР ЛШ, КДО ЛШ ($P=0,031$; $P=0,039$; $P=0,047$). За результатами доплерехокардіографії в гостру фазу ІМ відзначено закономірне порушення розслаблення ЛШ зі зниженням Е/А в обох групах. Через 6 міс після ІМ відмінності між показниками розмірів та об'ємів ЛШ зберігалися – у хворих першої

групи порівняно з пацієнтами другої групи в пізній післяінфарктний період зафіксовано вищі величини КДР ЛШ, КДО ЛШ ($P=0,013$, $P=0,027$). Аналіз змін структурно-функціональних параметрів міокарда протягом 6 міс після ІМ з елевацією сегмента ST показав, що в пацієнтів першої групи відбулося статистично значуще збільшення значень КДР ЛШ ($P=0,042$), КСР ЛШ ($P=0,049$), КДО ЛШ ($P=0,044$), ММ ЛШ ($P=0,044$), Е/А ($P=0,001$). Отримані результати демонструють, що у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST з нижчим рівнем ВЕФР-А існують передумови для розвитку раннього та пізнього післяінфарктного ремоделювання, яке виявляється прогресуванням дилатації порожнини ЛШ, збільшенням його об'єму, ММ ЛШ, а також збільшенням показника Е/А, що можна зазначити як перехід до II типу діастолічної дисфункції – псевдонормалізації. Привертає увагу відсутність змін ФВ ЛШ у поєднанні з дилатацією порожнини ЛШ, що відповідає закону гетерометричної авторегуляції Франка – Старлінга та свідчить про компенсовану систолічну функцію. У пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST з рівнем ВЕФР-А > 160 пг/мл через 6 міс після події (за винятком статистично значущого збільшення ММ ЛШ) показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічної функції змінювалися статистично незначуще, що можна розцінювати як внесок підвищеного ангіогенезу для адаптивної відповіді на ушкодження міокарда. Відрізнялися показники тесту з 6-хвилинною ходьбою – в першій групі дистанція виконання тесту становила (477,35±73,34) м, у другій – (545,44±51,09) м ($P=0,014$). Вищі показники толерантності до фізичного навантаження в другій групі в поєднанні з позитивною динамікою структурно-функціональних параметрів міокарда підтверджують сприятливу асоціацію підвищеного рівня ВЕФР-А у гостру фазу ІМ з подальшим функціональним станом серцево-судинної системи.

Додаткову інформацію про зв'язок рівня ВЕФР-А в гостру фазу ІМ з перебігом післяінфарктного ремоделювання надав аналіз різниці (дельти) відмінностей між показниками гемодинаміки (табл. 4). Рівень ВЕФР-А був визначений у гостру фазу в групі хворих з негативними змінами показників, тобто – дезадаптивним ремоделюванням (Δ КДР ЛШ > 0, Δ КДО ЛШ > 0, Δ ФВ ЛШ < 0, Δ ММ ЛШ > 0), та в пацієнтів або з відсутністю їх динаміки, або з позитивним адап-

Таблиця 4

Рівні ВЕФР-А при відмінностях між показниками гемодинаміки у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Δ показника	ВЕФР-А, пг/мл
ΔКДР ЛШ ≤ 0	204,20 [102,54–299,62]
ΔКДР ЛШ > 0	160,72 [80,08–479,00]
ΔКДО ЛШ ≤ 0	208,86 [102,54–361,64]
ΔКДО ЛШ > 0	128,34 [80,08–198,86]*
ΔФВ ЛШ ≥ 0	223,66 [95,68–398,86]
ΔФВ ЛШ < 0	146,45 [105,04–238,44]*
ΔММ ЛШ ≤ 0	221,28 [115,02–440,84]
ΔММ ЛШ > 0	125,73 [99,11–225,15]

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з показником, наведеним вище, – у хворих порівнюваної групи ($P < 0,05$).

тивним процесом ($\Delta\text{КДР ЛШ} \leq 0$, $\Delta\text{КДО ЛШ} \leq 0$, $\Delta\text{ФВ ЛШ} \geq 0$, $\Delta\text{ММ ЛШ} \leq 0$).

Рівень ВЕФР-А сироватки крові у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST виявився статистично значуще вищим у пацієнтів з $\Delta\text{ФВ ЛШ} \geq 0$, ніж у пацієнтів з $\Delta\text{ФВ ЛШ} < 0$ ($P=0,041$), у хворих з $\Delta\text{КДО ЛШ} \leq 0$ порівняно з $\Delta\text{КДО ЛШ} > 0$ ($P=0,044$), $\Delta\text{КДР ЛШ} \leq 0$ – з $\Delta\text{КДР ЛШ} > 0$ ($P=0,676$), $\Delta\text{ММ ЛШ} \leq 0$ порівняно з $\Delta\text{ММ ЛШ} > 0$ ($P=0,095$). Позитивні асоціації між збільшенням експресії ВЕФР-А при гострому ІМ та подальшим сприятливим перебігом післяінфарктного періоду і навпаки – нижчими рівнями цього цитокіну та дезадаптивним ремоделюванням міокарда вказує на його роль для індукції ангиогенезу в ішемізованому міокарді.

ROC-аналіз був застосований для з'ясування рівня ВЕФР-А, що є прогностичним для розвитку патологічного ремоделювання ($\Delta\text{КДО ЛШ} > 0$ розцінили як несприятливий варіант). Виявилось, що з чутливістю 57,9 % та специфічністю 85,7 % (площа під ROC-кривою 0,711; 95 % довірчий інтервал 0,513–0,908; $P=0,036$) рівень ВЕФР-А $\leq 201,86$ пг/мл у гостру фазу ІМ з елевацією сегмента ST має прогностичне значення для підвищення рівня КДО ЛШ, що є основним параметром дезадаптивного ремоделювання після перенесеного ІМ (рисунки).

Експресія ВЕФР-А та його рецепторів у серцевих фібробластах та неендотеліальних клітинах з властивостями фібробластів, що виконують функцію росту та регенерації тканин, припускає участь цитокіну в процесі ремоделювання міокарда в зоні ішемії та некрозу [5]. При експериментальному ІМ у щурів введення ВЕФР А-165 та ВЕФР В-167 у міокард зменшувало зону ураження міокарда, поліпшувало його скоротливу

функцію, життєздатність, показники ремоделювання ЛШ [29]. Введення анти-Р-селектин кон'югованих ліпосом, що містять ВЕФР, щурам з експериментальним ІМ супроводжувалося зниженням на 37 % відкладення колагену в міокарді, значним покращенням тиску наповнення ЛШ, при цьому через 4 тиж після ІМ відбувалося значне поліпшення серцевої функції – зменшення КДР ЛШ, збільшення фракції скорочення, водночас збільшувалася кількість анатомічних і перфузованих судин [19, 26]. Ін'єкція колаген-зв'язаного домена ВЕФР приводила до зменшення зони інфаркту, поліпшення процесів ремоделювання ЛШ через 3 міс, а через 12 міс у зоні ІМ спостерігалася зріла судинна мережа та міокард-подібні тканини, таким чином відбувався захист кардіоцитів від апоптозу і залучення клітин-попередників до зони інфаркту [20].

Результати клінічних досліджень, присвячені зв'язку ВЕФР-А та післяінфарктного ремоделювання, неоднозначні. Так, у хворих з гострим ІМ індекси об'ємів ЛШ, визначені завдяки вен-трикулографії на 14-ту добу гострого ІМ, були підвищені в групі з високим піковим рівнем ВЕФР порівняно з групою з низькими показниками ВЕФР, пік плазмового рівня ВЕФР пози-

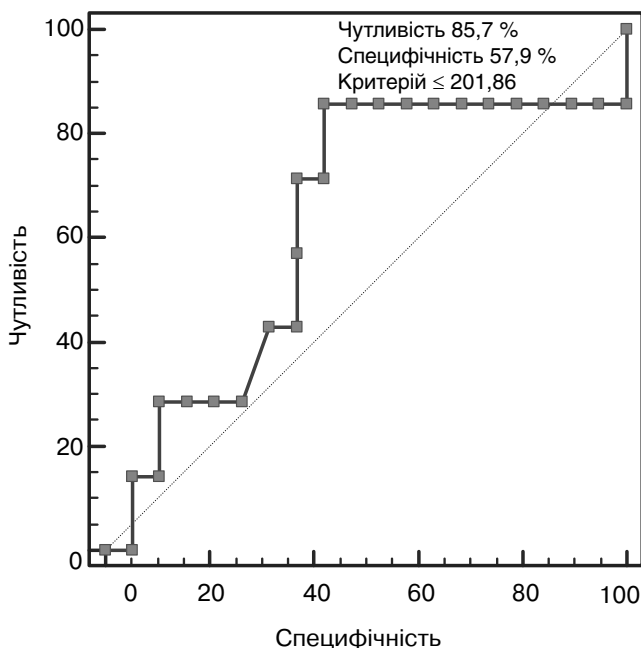


Рисунок. ROC-крива, що показує прогностичне значення ВЕФР-А в гостру фазу інфаркту міокарда для розвитку патологічного ремоделювання лівого шлуночка через 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST.

тивно корелював з КДО та КСО ЛШ. Цих відмінностей не було у хронічну фазу ІМ. Автори вважають, що ендogenous ВЕФР виконує важливу роль у дилатації ЛШ у хворих з гострим ІМ [21]. Т. Soeki та співавтори відносили до групи з ремоделюванням хворих, в яких через 3 міс після гострого ІМ індекс КДО зростав більш ніж на 5 мл/м²; автори не виявили відмінностей рівня ВЕФР між хворими з наявністю патологічного ремоделювання та без нього [22]. Разом з тим пацієнти з гострим ІМ та поліпшенням систолічної функції порівняно з хворими без поліпшення мали високі рівні ВЕФР у мононуклеарах периферичної крові; автори вважають, що ВЕФР, котрий утворюється в мононуклеарах, які інфільтрують ушкоджений інфарктом міокард, відіграє важливу роль в ангиогенезі, реендотелізації, відновленні систолічної функції ЛШ після гострого ІМ [11]. Y. Devaux та співавтори визначали ремоделювання ЛШ за динамікою КДО між госпіталізацією та через 6 міс після ІМ; першу групу становили хворі з ΔКДО, котрий не мав суттєвих змін або знижувався, другу групу – пацієнти, в яких ΔКДО збільшувався. Рівень ВЕФР-В був на 69 % вищим у хворих з ΔКДО ≤ 0, ніж у пацієнтів з ΔКДО > 0. Автори виявили, що низький рівень ВЕФР-В у крові при гострому ІМ асоціюється з високим ризиком розвитку патологічного ремоделювання ЛШ та є його предиктором [6].

Слід зазначити, що з низькими рівнями ВЕФР-А асоціюються й інші тяжкі вияви серцево-судинної патології: наявність вираженої ГЛШ у пацієнтів з АГ [4], високий функціональний клас хронічної серцевої недостатності та її несприятливий перебіг [3], віддалений прогноз великих серцево-судинних подій у хворих, що перенесли ІМ [15, 16]. Висувають таке пояснення асоціації між рівнем ВЕФР-А та тяжкістю захворювання серця. У хворих зі зниженим рівнем ВЕФР-А можливе тяжче атеросклеротичне ушкодження вінцевих судин, уповільнене відновлення ендотелію ушкодженої бляшки, існують дані про пригнічення експресії ВЕФР активованими вільними радикалами. Підвищена експресія ВЕФР, зокрема в інфарктній та періінфарктній зонах, сприяє вазодилатації шляхом стимуляції продукції NO, поліпшує ендотеліальну регенерацію ушкодженої бляшки, стимулює ангиогенез, стабілізує наново утворені судини та кардіоміоцити шляхом зниження апоптозу, що приводить до поліпшення кровопостачання міокарда та підвищення доставки кисню [15, 23].

Таким чином, підвищення рівня ВЕФР-А при ІМ та індукована ним активація ангиогенезу є важливим адаптивним процесом у відповідь на ішемію міокарда, що впливає також і на репаративні процеси. Оптимальна динаміка структурно-функціональних показників міокарда у хворих з високим рівнем ВЕФР-А в гостру фазу ІМ та негативні зміни в пацієнтів з початково низькими рівнями ВЕФР-А свідчать про протективне значення цитокіну для процесу прогресування фіброзу міокарда та розвитку серцевої недостатності.

Висновки

1. У хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST порівняно зі здоровими виявлено статистично значуще підвищення рівня васкулоендотеліального фактора росту А в сироватці крові, що корелює з маркером ушкодженого міокарда – креатинфосфокіназою.

2. Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST з рівнем васкулоендотеліального фактора росту А нижче медіани 160 пг/мл порівняно з рівнем цитокіну вище медіани 160 пг/мл асоціюється з більшою частотою інфаркту міокарда в чоловіків (P=0,023), наявністю тривожності до інфаркту (P=0,019), збільшенням кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного розміру, кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка в гостру фазу інфаркту, кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного розміру, кінцеводіастолічного об'єму, маси міокарда лівого шлуночка, відношення E/A, нижчою толерантністю до фізичного навантаження через 6 міс спостереження. Це свідчить про негативну асоціацію зниженого рівня васкулоендотеліального фактора росту А зі станом внутрішньосерцевої гемодинаміки після перенесеного інфаркту та позитивну – з його підвищеним рівнем.

3. Рівень васкулоендотеліального фактора росту А ≤ 201,86 пг/мл з чутливістю 57,9 % та специфічністю 85,7 % (площа під ROC-кривою 0,711; 95 % довірчий інтервал 0,513–0,908; P=0,036) має прогностичне значення для розвитку несприятливого ремоделювання лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистична обробка даних, опрацювання висновків – О.П., М.К.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – О.П.

Література

1. Рославцева В.В., Салмина А.В., Прокопенко С.В. и др. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в регуляции развития и функционирования мозга: новые таргетные молекулы для фармакотерапии // Биомедицинская химия.– 2016.– Т. 62, № 2.– С. 124–133. doi: 10.1809/РВМС20166202124.
2. Сисакян А.С., Оганян В.А., Семерджян А.Б. и др. Влияние фактора ангиогенеза на морфофункциональное состояние миокарда у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда // Рос. кардиол. журн.– 2008.– № 2.– С. 63–66.
3. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности // Кардиология.– 2017.– № 57 (10).– С. 20–28. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10039.
4. Чумакова О.С., Типтева Т.А., Резниченко Н.Е., Затеищников Д.А. Ассоциация артериальной гипертензии, осложненной гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью, с более низкими уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-165) в сыворотке крови // Кардиология.– 2015.– № 10.– С. 14–18. doi: 10.18565/Cardio.2015.10.14-18.
5. Chintalgattu V., Nair D.M., Katwa L.C. Cardiac myofibroblasts: a novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR // J. Mol. Cell Cardiol.– 2003.– Vol. 35 (Suppl. 3).– P. 277–286. PubMed PMID: 12676542.
6. Devaux Y., Vausort M., Azuaje F. et al. Low levels of vascular endothelial growth factor B predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // J. Card. Fail.– 2012.– Vol. 18 (4).– P. 330–337. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.01.010.
7. Elfving B., Buttenschen H.N., Foldager L. et al. Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level // Intern. J. Neuropsychopharmacology.– 2014.– Vol. 17 (9).– P. 1409–1417. doi: 10.1017/S1461145714000273.
8. Ferrara N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing. Two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action // Mol. Biol. Cell.– 2010.– Vol. 21 (5).– P. 687–690. doi: 10.1091/mbc.E09-07-0590.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2009.– Vol. 29 (6).– P. 789–791. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663.
10. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // Pharmacological Reviews.– 2004.– Vol. 56 (4).– P. 549–580. doi:10.1124/pr.56.4.3.
11. Hojo Y., Ikeda U., Zhu Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 35 (4).– P. 968–973. PMID: 10732896
12. Korybalska K., Pyda M., Kawka E. et al. Interpretation of elevated serum VEGF concentration in patients with myocardial infarction // Cytokine.– 2011.– Vol. 54 (1).– P. 74–78. doi: https://doi.org/10.1016/j.jccard.2012.05.103
13. Kranz A., Rau C., Kochs M. et al. Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction. Evidence for its origin and functional significance // J. Mol. Cell. Cardiol.– 2000.– Vol. 32 (1).– P. 65–72. doi:10.1006/jmcc.1999.1062
14. Maingrette F., Dussault S., Dhahri W. et al. Psychological stress impairs ischemia-induced neovascularization: protective effect of fluoxetine // Atherosclerosis.– 2015.– Vol. 241 (2).– P. 569–578. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.010.
15. Matsudaira K., Maeda K., Okumura N. et al. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month outcome. Results from Nagoya Acute Myocardial Infarction Study // Circulation J.– 2012.– Vol. 76.– P. 1509–1516. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1127.
16. Niu J., Han X., Qi H. et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction // Experimental and Therapeutic Medicine.– 2016.– Vol. 12 (1).– P. 475–479. doi: 10.3892/etm.2016.3286.
17. Ogawa H., Suefuji H., Soejima H. et al. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction // Cardiology.– 2000.– Vol. 93 (1–2).– P. 93–99. doi: 7008.
18. Ramos K., Napoleao P., Selas M. et al. Prognostic value of VEGF in patients submitted to percutaneous coronary intervention // Hindawi Publishing Corporation.– 2014. Article ID: 135357, 7 pages. doi: 10.1155/2014/135357.
19. Rosano J.M., Cheheltani R., Wang B. et al. Targeted delivery of VEGF after a myocardial infarction reduces collagen deposition and improves cardiac function // Cardiovasc. Eng. Technol.– 2012.– Vol. 3 (2).– P. 237–247. doi: 10.1007/s13239-012-0089-3.
20. Shi C., Zhao Y., Yang Y., Chen C., Hou X., Shao J. et al. Collagen-binding VEGF targeting the cardiac extracellular matrix promotes recovery in porcine chronic myocardial infarction // Biomater. Sci.– 2018.– Vol. 6 (2).– P. 356–363. doi: 10.1039/c7bm00891k. PubMed PMID: 29266144.
21. Shimokawahara H., Jougasaki M., Setoguchi M. et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction // J. Cardiol.– 2014.– Vol. 64(5).– P. 360–365. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.017.
22. Soeki T., Tamura Y., Shinohara H. et al. Serum hepatocyte growth factor predicts ventricular remodeling following myocardial infarction // Circ. J.– 2002.– Vol. 66.– P. 1003–1007.
23. Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure // Nat. Rev. Cardiol.– 2013.– Vol. 10 (9).– P. 519–530. doi: 10.1038/nrcardio.2013.94. Epub 2013 Jul 16.
24. Taylor J.A. A personality scale of manifest anxiety // J. Abnormal and Social Psych.– 1953.– Vol. 48 (2).– P. 285–290.
25. Wallenstein J., Asberg M., Nygen A. et al. Possible biomarkers of chronic stress induced exhaustion – a longitudinal study // Plos one.– 2016.– Vol. 11 (5).– P. e0153924. doi:10.1371/journal.pone.0153924
26. Wang B., Cheheltani R., Rosano J. et al. Targeted delivery of VEGF to treat myocardial infarction // Adv. Exp. Med. Biol.– 2013.– Vol. 765.– P. 307–314. doi: 10.1007/978-1-4614-4989-8_43. PubMed PMID: 22879049.
27. Wojakowski W., Maslankiewicz K., Ochala A. et al. The pro- and anti-inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction and chronic stable angina // Int. J. Mol. Med.– 2004.– Vol. 14 (2).– P. 317–322. doi: 10.3892/ijmm.14.2.317.
28. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet.– 2004.– Vol. 364 (9438).– P. 937–952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
29. Zentilin L., Puligadda U., Lionetti V. et al. Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction // FASEB J.– 2010.– Vol. 24 (5).– P. 1467–1478. doi: 10.1096/fj.09-143180. Epub 2009 Dec 17. PubMed PMID: 20019242.

Надійшла 11.07.2018 р.

Ассоциации уровня васкулоэндотелиального фактора роста А с показателями гемодинамики у больных, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST

О.В. Петюнина, Н.П. Копица

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Цель работы – исследовать ассоциации между уровнем васкулоэндотелиального фактора роста А (ВЭФР-А) и показателями ремоделирования миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST.

Материал и методы. Обследовано 62 пациента с ИМ с элевацией сегмента ST (51 (82,3 %) мужчина и 11 (17,7 %) женщин в возрасте в среднем $(58,63 \pm 8,90)$ года). Пациенты были госпитализированы в 2016–2017 гг. в отделение интенсивной терапии ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» после проведения селективной коронароангиографии со стентированием инфарктзависимой артерии, которое проводили в Институте общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева и Областной клинической больнице. Эхокардиографию осуществляли при поступлении пациента в стационар. Исследование ВЭФР-А в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом на 7-е сутки ИМ с элевацией сегмента ST. Уровень тревожности в течение 10–14 суток до ИМ с элевацией сегмента ST оценивали с помощью опросника Тейлора. Повторное обследование выполнено через 6 мес наблюдения 47 пациентам.

Результаты. У больных ИМ с элевацией сегмента ST по сравнению с пациентами контрольной группы выявлено статистически значимое повышение уровня ВЭФР-А в сыворотке крови, что коррелирует с маркером повреждения миокарда – креатинфосфокиназой. ИМ с элевацией сегмента ST с уровнем ВЭФР-А ниже медианы 160 пг/мл по сравнению с уровнем цитокина больше медианы 160 пг/мл ассоциируется с большей частотой ИМ у мужчин ($P=0,023$), наличием тревожности до ИМ ($P=0,019$), увеличением конечнодиастолического и конечносистолического размера, конечнодиастолического объема левого желудочка в острую фазу инфаркта, конечнодиастолического и конечносистолического размера, конечнодиастолического объема, массы миокарда левого желудочка, отношения E/A, более низкой толерантностью к физической нагрузке через 6 мес наблюдения. Это свидетельствует о негативной ассоциации сниженного уровня ВЭФР-А с состоянием внутрисердечной гемодинамики после перенесенного ИМ и о позитивной ассоциации с его повышенным уровнем. Уровень ВЭФР-А $\leq 201,86$ пг/мл с чувствительностью 57,9 % и специфичностью 85,7 % (площадь под ROC-кривой 0,711; 95 % доверительный интервал 0,513–0,908; $P=0,036$) имеет прогностическое значение для развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

Выводы. Уровень ВЭФР-А – важный показатель, который используется для оценки тяжести повреждения миокарда левого желудочка и прогнозирования развития его патологического ремоделирования.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, васкулоэндотелиальный фактор роста А, ремоделирование левого желудочка.

Associations of vascular endothelial growth factor-A with hemodynamic data in patients after ST-elevation myocardial infarction

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya

L.T. Mala Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The aim – to research associations between vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) level and left ventricular remodeling after ST elevation myocardial infarction (MI).

Material and methods. 62 patients with MI, 51 (82.3 %) male and 11 (17.7 %) female at average age 58.63 ± 8.90 years were enrolled into the study. VEGF-A level was determined on the 7th day of MI by enzyme-linked immunoassay. Anxiety level was assessed by Taylor questionnaire during the period of 10–14 days before MI. After 6-month observation 47 patients were assessed.

Results. In patients with MI in comparison with the control group significant rise of serum VEGF-A level was observed, showing positive correlation with creatine kinase level. The level of VEGF-A below median 160 pg/ml in comparison with its level above the median 160 pg/ml was associated with higher frequency of MI in men ($P=0.023$), anxiety before MI ($P=0.019$), end diastolic diameter (EDD), end systolic diameter (ESD), end diastolic volume (EDV) increase in acute phase, EDD, ESD, EDV, left ventricular myocardial mass, E/A, lower exercise tolerance after 6-month observation. This processes indicates unfavorable role of low VEGF-A levels and protective – of high VEG-A levels for intracardiac hemodynamic after myocardial infarction. The level of VEGF-A ≤ 201.86 pg/ml with sensitivity 57.9 % and specificity 85.7 % (AUC 0.711; 95 % CI 0.513–0.908; $P=0.036$) have prognostic significance for adverse remodeling development.

Conclusions. VEGF-A level – important indicator to estimate the extent of myocardial injury and pathologic remodeling development.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, vascular endothelial growth factor-A, left ventricular remodeling.