

ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗА РІВНЕМ ЕНДОСТАТИНУ Харківський національний медичний університет (м. Харків)

mardima2005@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ державної реєстрації 0118U000929), термін виконання 2017-2019 рр.

Вступ. Незважаючи на всі сучасні досягнення медицини та техніки, серцево-судинні захворювання в даний час займають лідируюче місце в світі по смертності населення [1].

Такі фактори, як: гіперліпідемія, дисліпідемія, цукровий діабет, метаболічний синдром, куріння, малорухливий спосіб життя, гіпертонія грають дуже важливу роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу [2].

У здорових людей ендотелій судин відіграє велику роль у підтримці гомеостазу, так як серед його функцій значиться інгібування згортання крові в просвіті судини, вазодилатація судинної стінки, регуляція процесів коагуляції, тромбозу і фібринолізу, імунні і запальні реакції, неоваскулогенез і запобігання проліферації гладких м'язів [3]. Однак, функція ендотелію може бути порушеною, через що відбувається дисбаланс факторів ангиогенезу, що призводить до стану, при якому виникає вазоконстрикція, тромбоз, проліферація судинних гладком'язових клітин і утворення атеросклеротичних бляшок [4].

Одним з таких факторів ангиогенезу є ендостатин. Ендостатин являє собою фрагмент С-кінцевий області колагену XVIII [5]. Ендостатин виявляється в стінках судин (еластичних волокон) і мембранах з сильним ефектом модулювання ангиогенезу і є компонентом багатьох епітеліальних та ендотеліальних мембран в організмі людини [6]. Згідно з відомими даними ендостатин індукуює апоптоз ендотеліальних клітин [7], грає важливу роль в адгезії ендотеліальних клітин [8] і погіршує дозрівання кровеносних судин при загостренні ран, що призводить до зменшення ангиогенезу [9].

Ожиріння, низька фізична активність, цукровий діабет можуть впливати на рівень ендостатина в сироватці крові [10,11]. Порушений рівень ендостатина в сироватці крові пов'язаний з цереброваскулярними захворюваннями, пошкодженням органів при гіпертонії [12]. Завдяки сироваткового рівня ендостатина, можна прогнозувати смертність від серцево-судинних захворювань у людей з ішемічною хворобою серця [13].

Мета дослідження: прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні брали участь 105 пацієнтів з гострим ІМ і супутнім

ожирінням, які лікувалися в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік $64,6 \pm 7,4$ роки). Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням ($n=61$), 2 групу – хворі на гострий інфаркт міокарда без ожиріння ($n=44$). Хворі обох груп були співставні за віком (середній вік – $65,58 \pm 1,17$ років та $61,04 \pm 1,55$ років відповідно, $p<0,05$) та статтю. Вивчені групи були порівнянні за статтю і віком. Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%). Середній вік склав $51,17 \pm 2,88$ років.

ІМ був діагностований відповідно до рекомендацій (рекомендації ESC з лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з підвищенням рівня ST-сегмента у 2017 році).

Визначали антропометричні показники: зростання (см), масу тіла (кг), індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зріст, м}^2$. Ожиріння було діагностовано відповідно до рекомендацій (Американська асоціація клінічних ендокринологів і Американський коледж ендокринологічної клінічної практики для всебічного медичного обслуговування пацієнтів з ожирінням, 2016). При показниках ІМТ від 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – нормальна вага, від 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – підвищена маса тіла і від 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ і більше – ожиріння. Ожиріння I ст. було виявлено у 35 осіб, ожиріння II ст. – у 21 особи, ожиріння III ст. – у 5 осіб. Індекс маси тіла у групі хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням склав $34,28 \pm 0,44 \text{ кг}/\text{м}^2$, тоді як у групі порівняння індекс маси тіла був на рівні $25,12 \pm 0,52 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь. Учасникам дослідження на першу добу гострого інфаркту міокарда було визначено рівень ендостатину з використанням комерційних тест-систем «Endostatin» ELISA BIOMEDICA (Austria) на імуноферментному аналізаторі «Labline – 90» (Austria).

Для лікування хворих використовувалася стандартна терапія, відповідно до протоколів лікування гострого інфаркту міокарда: тромболітична терапія, антикоагулянти, дезагреганти, β -блокатори, а також інгібітори АПФ.

Статистична обробка здійснювалася з використанням програми STATISTICA 10.0. (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, вірогідності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовували U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували кое-

фіцієнт кореляції (r). Статистично значимі відмінності були розглянуті при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння рівні ендостатину були нижче ніж у хворих без ожиріння на 19,14% ($p < 0,05$). Тобто у хворих на гострий інфаркт міокарда без ожиріння спостерігається гіперактивність маркера ангиогенезу ендостатину.

Виявлено, що 29,52% хворих мали в анамнезі повторні події у вигляді нестабільної стенокардії та/або повторного гострого інфаркту міокарда. У даній виборці нестабільну стенокардію було виявлено у 80,65%, а повторний гострий інфаркт міокарда – у 19,35% хворих.

Таблиця.

Характеристика показників ендостатину та індексу маси тіла згідно наявності повторної кардіоваскулярної події після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння

Показник	Повторна КВ-подія (НС та/або ГИМ), n=20	Без повторної КВ-події, n=41	p
	1	2	
Ендостатин, пмоль/л	194,95 ± 19,37	137,61 ± 33,29	$p_{1и2} < 0,05$
ІМТ, кг/м ²	32,18 ± 1,17	34,11 ± 1,82	$p_{1и2} = 0,08$

З таблиці видно, що у групі хворих з повторною кардіоваскулярною подією рівень ендостатину вірогідно перевищував такий у групі без повторної кардіоваскулярної події протягом півроку після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння, а індекс маси тіла виявив тенденцію до зростання що не досягала рівня вірогідності ($p = 0,08$).

За допомогою ROC-аналізу було встановлено прогностичну цінність ендостатину щодо розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного інфаркту міокарда на тлі супутнього ожиріння (рис.).

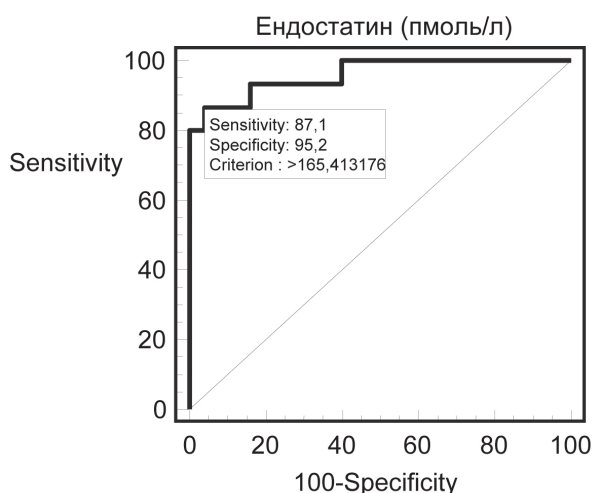


Рис. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину.

Ендостатин мав високу прогностичну цінність щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді нестабільної стенокардії та/або гострого інфаркту міокарда протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного інфаркту міокарда, так при рівні $> 165,41$ пмоль/л він володів як високою специфічністю (95,2%), так і чутливістю (87,1%), АУС склала 0,96.

В Україні, як і в усьому світі, серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною патологією і провідною причиною смертності пацієнтів [1]. Поєднання патології серцево-судинної системи і ожиріння ще більше погіршує стан пацієнта і підвищує ризик розвитку ускладнень і смертності таких хворих [14].

Проведені дослідження маркерів ангиогенезу у хворих з гострим ІМ і отримані дані дають нам привід говорити про їх вплив на прогресування серцево-судинних захворювань. За думкою вчених діагностична роль ендостатина при гострому ІМ не підлягає сумніву [15], втім інші вчені не підтверджують користь від визначення рівня ендостатина для прогнозування ІМ та його рецидиву в клінічній практиці [16].

У нашому дослідженні чітко видно, що якщо рівень ендостатину в сироватці крові підвищувався більш ніж 165,41 пмоль/л це було вірогідною ознакою повторної кардіоваскулярної події у хворих протягом 6-місячного терміну спостереження.

Хоча ангиогенез вважається потенційною терапевтичною мішенню ожиріння, інгібуючу дію ендостатину на адипогенез і ожиріння вивчено ще не дуже добре. В дослідженнях світових вчених було надано докази, що ендостатин пригнічує адипогенез та ожиріння, має потенційну можливість застосування в терапії проти ожиріння та профілактики метаболічних синдромів, пов'язаних з ожирінням [17]. Ці дані не суперечать нашим дослідженням, у яких ми бачимо, що у хворих на гострий інфаркт міокарда без ожиріння спостерігалась гіперактивність маркера ангиогенезу ендостатину, а у хворих з ожирінням рівень ендостатину був нижчим.

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда за відсутності ожиріння спостерігається гіперактивність маркера ангиогенезу ендостатину.

Отримані результати підтверджують, що можливо використовувати визначення рівня ендостатину сироватки крові для прогнозування розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворого протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння у широкій клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень цього маркера полягають у вдосконаленні прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих на гострий інфаркт міокарду та широке поширення цієї методики, що надасть змогу покращити діагностику та виживаність людей з кардіоваскулярними подіями з відсутністю та наявністю ожиріння.

Література

1. World Health Organization. Health statistics and information systems. Geneva: Global Health Estimates World Health Organization; 2015.
2. John R. Petrie, Tomasz J. Guzik, Rhian M. Touyz. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical insights and vascular mechanisms. Canadian journal of cardiology. 2018 May;34(5):574-84. DOI: [10.1016/j.cjca.2017.12.005]
3. Polonetsky OL, Polonetsky LZ. Disfunktsiya endoteliya i ateroscleroz. Meditsinskiye novosti. 2012;6:6-11. [in Russian].
4. Hebert C, Siavash H, Norris K, Nikitakis NG, Sauk JJ. Endostatin inhibits nitric oxide and diminishes VEGF and collagen XVIII in squamous carcinoma cells. Int J Cancer. 2005;114(2):195-201. DOI: 10.1002/ijc.20692
5. Sasaki T, Larsson H, Tisi D, Claesson-Welsh L, Hohenester E, Timpl R. Endostatins derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution, and antiangiogenic activity. J Mol Biol. 2000;301:1179-90.
6. Zatterstrom UK, Felbor U, Fukai N, Olsen BR. Collagen XVIII/endostatin structure and functional role in angiogenesis. Cell Struct Funct. 2000;25:97-101.
7. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell. 1997;88:277-85.
8. Dixelius J, Cross M, Matsumoto T, Sasaki T, Timpl R, Claesson-Welsh L. Endostatin regulates endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization. Cancer Res. 2002;62:1944-7.
9. Bloch W, Huggel K, Sasaki T, Grose R, Bugnon P, Addicks K. The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. FASEB J. 2000;14:2373-6.
10. Sponder M, Dangl D, Kampf S, Fritzer-Szekeres M, Strametz-Juranek J. Exercise increases serum endostatin levels in female and male patients with diabetes and controls. Cardiovasc Diabetol. 2014;13:6.
11. Sponder M, Sepiol K, Lankisch S, Priglinger M, Kampf S, Litschauer B. Endostatin and physical exercise in young female and male athletes and controls. Int J Sports Med. 2014;35:1138-42. DOI: 10.1055/s-0034-1375692
12. Carlsson AC, Ruge T, Sundström J, Ingelsson E, Larsson A, Lind L. Association between circulating endostatin, hypertension duration, and hypertensive target-organ damage novelty and significance. Hypertension. 2013;62:1146-51. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02250
13. Årnlöv J, Ruge T, Ingelsson E, Larsson A, Sundström J, Lind L. Serum endostatin and risk of mortality in the elderly significance. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(11):2689-95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301704
14. Ruth McPherson. Obesity and Ischemic Heart Disease. Circulation Research. 2015;116(4):570-1.
15. Chenlong Zheng, Panchu Yang, Lu Zhang, Zhiyong Wang, Kun Chen, Yue Lan, et al. Angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor and endostatin protein in myocardial infarction rat model. Bangladesh journal pharmacology. 2016;11:1-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3329/bjp.v11i0.26416>
16. Toralph Ruge, Axel C. Carlsson, Jan-Hakan Jansson, Stefan Soderberg, Anders Larsson, Johan Arnlov. The association between circulating endostatin levels and incident myocardial infarction. Scandinavian cardiovascular journal. 2018. DOI: 10.1080/14017431.2018.1547839
17. Wang H, Chen Y, Lu X, Liu G, Fu Y, Luo Y. Endostatin Prevents Dietary-Induced Obesity by Inhibiting Adipogenesis and Angiogenesis. Diabetes. 2015 Jul;64(7):2442-56. DOI: 10.2337/db14-0528

ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗА РІВНЕМ ЕНДОСТАТИНУ

Мартовицький Д. В., Шелест О. М., Кравчун П. Г.

Резюме. *Актуальність:* серцево-судинні захворювання загалом та гострий інфаркт міокарда зокрема займає провідне місце серед захворювань та смертності у всьому світі.

Мета: прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем показника ангиогенезу – ендостатину.

Об'єкт і методи: у дослідженні брали участь 105 пацієнтів з гострим інфарктом міокарду і супутнім ожирінням. Учасникам дослідження на першу добу гострого інфаркту міокарда було визначено рівень ендостатину.

Результати: за результатами дослідження було встановлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння рівні ендостатину були нижче ніж у хворих без ожиріння на 19,14% ($p < 0,05$). Ендостатин має високу прогностичну цінність щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного інфаркту міокарда, так при рівні $> 165,41$ пмоль/л він володіє як високою специфічністю (95,2%), так і чутливістю (87,1%), АУС склала 0,96.

Висновки: ендостатин має високу прогностичну цінність розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворого протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння у широкій клінічній практиці.

Ключові слова: ендостатин, гострий інфаркт міокарда, ожиріння, ангиогенез.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИИ 6-МЕСЯЧНОГО СРОКА НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ ПО УРОВНЮ ЭНДОСТАТИНА

Мартовицкий Д. В., Шелест А. Н., Кравчун П. Г.

Резюме. *Актуальность:* сердечно-сосудистые заболевания вообще и острый инфаркт миокарда в частности занимает ведущее место среди заболеваний и смертности во всем мире.

Цель: прогнозирование повторных кардиоваскулярных событий в течении 6-месячного срока наблюдения у больных после перенесенного инфаркта миокарда в сочетании с ожирением по уровню показателя ангиогенеза – эндостатина.

Объект и методы: в исследовании принимали участие 105 пациентов с острым инфарктом миокарда и сопутствующим ожирением. Участникам исследования в первые сутки острого инфаркта миокарда был определен уровень эндостатина.

Результаты: по результатам исследования было установлено, что у больных острым инфарктом миокарда и ожирением уровень эндостатина был ниже, чем у больных без ожирения на 19,14% ($p < 0,05$). Эндостатин имеет высокую прогностическую ценность относительно прогноза повторных кардиоваскулярных

событий в течении 6-месячного срока наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда, так при уровне > 165,41 пмоль/л он обладает как высокой специфичностью (95,2%), так и чувствительностью (87,1%), AUC составила 0,96.

Выводы: эндостатин имеет высокую прогностическую ценность развития повторных сердечно-сосудистых событий у больного в течении 6-месячного срока наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда на фоне ожирения в широкой клинической практике.

Ключевые слова: эндостатин, острый инфаркт миокарда, ожирение, ангиогенез.

PREDICTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS DURING A 6-MONTH OBSERVATION PERIOD IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN COMBINATION WITH OBESITY IN TERMS OF ENDOSTATIN

Martovitskiy D., Shelest A., Kravchun P.

Abstract. Relevance: cardiovascular diseases in general and acute myocardial infarction in particular, occupies a leading place among diseases and deaths worldwide, and scientists from all countries pay attention to its study. Consider such a factor of angiogenesis in acute myocardial infarction as endostatin, the effect of which on prediction in acute myocardial infarction is still rather contradictory.

Objective: prediction of repeated cardiovascular events during the 6-month observation period in patients after myocardial infarction combined with obesity by the level of angiogenesis index - endostatin.

Object and methods: the study involved 105 patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity. All patients were divided into 2 groups: 1 group consisted of patients with acute myocardial infarction with concomitant obesity (n = 61), group 2 - patients with acute myocardial infarction without obesity (n = 44).

The participants in the study on the first day of acute myocardial infarction were determined to have endostatin levels. Statistical processing was carried out using the program STATISTICA 10.0. (StatSoft Inc, USA).

Results: according to the study, it was found that in patients with acute myocardial infarction and obesity, endostatin level was lower than in non-obese patients by 19.14% (p < 0.05). It has also been established that endostatin has a high prognostic value regarding the prediction of repeated cardiovascular events in the form of unstable angina and/or acute myocardial infarction during a 6-month follow-up period after a myocardial infarction, so at a level of > 165,41 pmol/L it has as high specificity (95.2%) and sensitivity (87.1%), AUC was 0.96.

Conclusions: in patients with acute myocardial infarction in the absence of obesity, hyperactivity of the endostatin angiogenesis marker is observed. Endostatin has a high prognostic value for the development of repeated cardiovascular events in a patient during a 6-month follow-up period after a myocardial infarction on the background of obesity in a wide clinical practice.

Key words: endostatin, acute myocardial infarction, obesity, angiogenesis.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 05.04.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-163-167

УДК 616.89-008.454-053.6:159.922.73

Михайлова Е. А., Багацька Н. В., Матковська Т. М., Беляєва О. Е., Мітельов Д. А.

КЛІНІЧНИЙ, ПСИХОЛОГІЧНИЙ, ГЕНЕТИЧНИЙ, НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИЙ ТА СОЦІАЛЬНИЙ ПРОГНОЗ ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ У ПІДЛІТКІВ

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України» (м. Харків)

emiliam2013@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота виконується у межах комплексної науково-дослідної теми ДУ «ЮЗДП НАМН» «Вивчити особливості порушень поведінки у підлітків із депресивними розладами та удосконалити системи медико-профілактичної допомоги» (2019-2021 рр.), № державної реєстрації 0119U100057, шифр НАМН 102/19.

Вступ. Депресія залишається одним із найпоширеніших розладів психіки, на який, за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі страждає понад 350 млн. осіб, що, в свою чергу, посилює глобальний тягар хвороб і стає однією з основних причин інвалідності [1]. Депресія – це міжнародна проблема, яка є серйозною загрозою соціальному розвитку будь-якої нації. На сьогоднішній день, незважаючи на велику кількість досліджень, проблема депресивних розладів у дітей та підлітків залишається і актуалізується в зв'язку з тим, що збільшується число дітей з особистісними і поведінковими відхиленнями, неуспішністю в навчанні, агресією,

суїцидальною поведінкою [2,3]. Депресивні розлади погіршують шкільні проблеми, які проявляються в зниженні інтелектуальної активності, падінні інтересу до навчання, скруті в спілкуванні, порушенні зв'язку з однолітками, поглибленні почуття неповноцінності, концентрації на власних хворобливих переживаннях, зниженні можливості реалізації своїх здібностей [4]. Захисні реакції уникнення, заперечення, гіперкомпенсації, сором'язливості, сенситивності, рефлексії, образливості негативно впливають на особистість дитини, роблячи її ще більш крихкою, вразливою і конфліктною [5].

Особливої значущості набуває проблема депресивних розладів у дитячо-підлітковій когорті, що обумовлено тим, що більш ніж у 70% пацієнтів із депресією вона відрізняється рекурентним перебігом [6]. При цьому розвиток кожного депресивного епізоду підвищує ризик наступного, стає для нього тригером внаслідок запуску ланки нейробіологічних порушень, які відповідно до «гіпотези розкачування» зумовлюють зростання уразливості організму, поступо-