

Характер атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни трансформирующего фактора роста β и фактора роста гепатоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца

В.И. САДОВОЙ

/Центр сердца КРУ «КТМО «Университетская клиника», Симферополь/

Резюме

Характер атеросклеротического поражения коронарных артерий та рівнів трансформирующего фактора роста β та фактора роста гепатоцитов у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця

В.І. Садовий

Метою дослідження було вивчити характер атеросклеротичного ураження коронарних артерій залежно від концентрації трансформирующего фактора росту β і фактора росту гепатоцитів у хворих в ранній постінфарктний період. Було обстежено 75 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і 42 пацієнта зі стабільною стенокардією. Було встановлено взаємозв'язок рівнів кардіотропних ростових факторів і вираженість атеросклерозу коронарних артерій.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, атеросклероз коронарних артерій, фактор росту гепатоцитів, трансформирующий фактор росту β

Summary

Character of Coronary Atherosclerosis and Serum Levels Transforming Growth Factor β and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Different Forms Coronary Heart Disease

V.I. Sadovoy

The purpose of the study was to investigate the interrelationships of the severity of coronary atherosclerotic lesions and concentration of transforming growth factor β and hepatocyte growth factor in patients with early postinfarction period. 75 patients with prior myocardial infarction and 42 patients with stable angina without myocardial infarction were examined. An association between serum levels of cardiotropic growth factors and severity of coronary artery atherosclerosis has been found.

Key words: coronary heart disease, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hepatocyte growth factor, transforming growth factor β

Атеросклероз коронарных артерий является наиболее частой причиной ишемической болезни сердца (ИБС). В процессе атерогенеза важную роль играют активация вазоактивных и тромбогенных агентов в ответ на повреждение бляшки и/или различия в индивидуальной реактивности на протромбогенный стимул [19]. После того как было доказано участие активированных моноцитов в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов, об атеросклерозе начали говорить как о воспалительном заболевании [4, 8, 20, 26]. В последние годы особое значение приобрела воспалительная теория атерогенеза. И действительно, признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [2, 16, 18, 21].

Современные исследования свидетельствуют о том, что воспаление сосудов может быть уменьшено противовоспалительными ответными механизмами, которые поддерживают целостность и гомеостаз сосудистой стенки. Противовоспалительные механизмы включают внешние сигналы и реакции внутриклеточных медиаторов. Среди внешних сигналов рассматривают противовоспалительные цитокины, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β),

интерлейкин-10, антагонист рецептора интерлейкина-1, липопро- теиды высокой плотности, некоторые ангиогенные и ростовые факторы. Цитопротекторные гены и ядерные рецепторы, такие как рецепторы, активируемые фактором пролиферации пероксисом, могут также участвовать в ответе клеток сосудов на воспалительные стимулы с целью ограничить воспалительный процесс и повреждения. При этом известно, что ТФР- β обладает сильным противовоспалительным действием на клетки сосудов [5].

В экспериментах на животных было показано, что ТФР- β , который присутствует в норме в сосудистой стенке, уменьшает их чувствительность к атеросклеротическим изменениям [12, 24]. Этот цитокин ингибирует экспрессию рецептора липопро- теидов очень низкой плотности, что тормозит перерождение макрофагов в пенные клетки [6, 10, 25]. В эксперименте также было установлено значительное снижение концентрации ТФР- β в кардиомио- цитах через 1 час после развития ишемии и увеличение содержания ТФР- β через 24–48 часов [27]. При введении ТФР- β животным перед индукцией ишемии или непосредственно после нее наблюдали замедление патологических изменений миокарда, что может быть связано с ингибированием высвобождения фактора некро- за опухоли α в системе кровообращения [24]. Однако другие

исследователи это действие связывают с тем, что ТФР-β стабилизирует функции эндотелиальных клеток и блокирует адгезию нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов к эндотелию [11, 21].

Согласно результатам клинических исследований концентрация ТФР-β₁ в плазме крови больных с прогрессирующим атеросклерозом значительно снижена [9, 13]. Однако, по данным других авторов, была установлена позитивная корреляционная связь между повышением содержания ТФР-β₁ в периферической крови и выраженностью атеросклероза от одной до трех коронарных артерий (КА) по данным коронарографии [28]. Эти результаты свидетельствуют о разнонаправленности действия (как стимулирующего, так и ингибирующего) ТФР-β на разных стадиях атеросклеротического процесса. Другим фактором, влияющим на ангиогенез, является фактор роста гепатоцитов (ФРГ), представляющий из себя мультифункциональный цитокин, действующий как митоген, мотоген и морфоген, что объясняет его функцию в органогенезе и тканевой репарации. В эксперименте доказано стимулирующее влияние на ангиогенез в виде стимуляции формирования сосудов и клеточной пролиферации, уменьшение апоптоза кардиомиоцитов и подавление развития фиброза миокарда [7, 14, 15].

В связи с этим исследование взаимосвязей уровней ТФР-β и ФРГ у пациентов с ИБС, особенно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), и атеросклеротическим поражением КА представляет большой интерес.

Цель работы: изучить характер атеросклеротического поражения КА в зависимости от концентрации ТФР-β и ФРГ у больных в ранний постинфарктный период.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 117 пациентов, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 75 пациентов, которые 1 месяц назад перенесли ИМ с зубцом Q (63 мужчины и 12 женщин в возрасте от 31 до 72 лет; средний возраст – 56,0±1,2 года). Вторую группу составили 42 пациента с диагнозом хронической ИБС (стенокардия напряжения II–IV функционального класса), не имевшие в анамнезе ИМ (30 мужчин и 12 женщин в возрасте от 45 до 79 лет; средний возраст – 59,7±1,5 года). Двадцать практически здоровых пациентов составили группу контроля (13 мужчин и 7 женщин в возрасте от 34 до 59 лет; средний возраст 50,8 года).

Диагноз инфаркт миокарда был установлен согласно приказу МЗ Украины от 03.07.2006 г. №436 (Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевациєю ST [інфарктом міокарда з зубцем Q]). При обследовании проводилось стандартное обследование: общепринятое физикальное обследование больных, стандартный набор лабораторных анализов, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), коронаровентрикулография (КВГ). КВГ проводилась по стандартной методике М. Джаджкина на аппарате Philips Integris 3000 (Голландия). КВГ позволила диагностировать атеросклеротическое поражение КА, определить локализацию пораженных сосудов и степень сужения просвета артерии.

Определение сывороточных уровней ТФР-β и ФРГ проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы TGF-β, ELISA фирмы «DRG International Inc.» (США) для ТФР-β и тест-системы Biosource Europe S.A. (Бельгия) для ФРГ. У пациентов первой группы концентрация данных факторов регистрировалась в ранний постинфарктный период (через 1 месяц после развития ИМ).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программы «Statistica 7,0». Для оценки достоверности различий между группами сравнения использовали непараметрические методы статистики для независимых выборок по Манну–Уитни и корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

Согласно результатам КВГ у всех пациентов с ИБС выявлено наличие атеросклеротических поражений КА.

Данные о распределении частоты гемодинамически значимых одно-, двух- и многососудистых (трех и более) поражений КА представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характер поражения коронарных артерий у обследованных больных по данным коронаровентрикулографии

Группа исследования	Однососудистое поражение КА	Двухсосудистое поражение КА	Трех и более сосудистое поражение КА	Поражение КА отсутствует
Первая группа (n=75)	11 (14,7%)	18 (24,0%)	46 (61,3%)	0 (0,0%)
Вторая группа (n=42)	7 (16,7%)	8 (19,1%)	24 (57,1%)	3 (7,1%)

Примечание: КА – коронарные артерии.

Как видно из представленных данных, соотношение по количеству стенозов КА сопоставимо в обеих группах, и только во 2-й группе у трех пациентов отсутствовало поражение КА. Согласно данным КВГ аневризма левого желудочка диагностирована у 18 (24%) пациентов первой группы.

В обеих группах по локализации поражения КА значимых отличий не отмечалось. Гемодинамически значимые стенозы КА (более 50%) были выявлены у более половины пациентов обеих групп в виде поражения передней межжелудочковой и огибающей ветви левой КА и правой КА.

При изучении сывороточных уровней изучавшихся ростовых факторов было выявлено достоверное повышение уровней ФРГ и ТФР-β у пациентов обеих групп в сравнении с группой контроля. У пациентов первой группы было отмечено достоверно более значительное повышение уровней данных факторов (табл. 2).

Таблица 2. Сывороточные уровни ФРГ, ТФР-β и СРБ у пациентов с ишемической болезнью сердца

Группа исследования	ФРГ (нг/мл)	ТФР-β (нг/мл)	СРБ (мг/л)
Первая группа (n=75)	0,42±0,01 p=0,000001 p ₁ =0,000001	21,32±0,16 p=0,000001 p ₁ =0,000001	39,10±1,47 p=0,000001 p ₁ =0,00006
Вторая 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

Примечания: p – показатель достоверности отличия от контрольной группы; p₁ – показатель достоверности различия между группами 1 и 2.

При изучении взаимосвязей ФРГ с выраженностью атеросклеротического поражения КА (количество пораженных КА) выявлена отрицательная умеренная корреляционная связь (r=-0,33; p=0,0045) у пациентов, перенесших ИМ. Полученные данные свидетельствуют

ют в пользу ингибирующего действия ФРГ на рост атеросклеротических бляшек. ТФР- β , как известно, оказывает противоположный эффект в виде стимуляции роста атеросклеротических бляшек [28], что подтверждает выявленная в настоящем исследовании положительная умеренная корреляционная связь с распространенностью коронарного атеросклероза ($r=0,45$; $p=0,003$). При стабильной ИБС отмечается подобная тенденция в виде стимулирующего влияния на развитие атеросклеротического поражения КА ($r=0,41$; $p=0,05$). По рассматриваемому вопросу в литературе имеются противоречивые данные. Согласно результатам одних исследований концентрация ТФР- β в крови пациентов с прогрессирующим атеросклерозом значительно снижалась [9, 13]. Однако другие авторы установили позитивную корреляционную связь между повышенным содержанием ТФР- β в периферической крови и выраженностью атеросклероза КА [26]. Учитывая известные физиологические эффекты ТФР- β , можно предположить, что у лиц с низким уровнем данного фактора имеет место торможение пролиферации клеток мышечного слоя сосудистой стенки и соединительнотканного матрикса атеросклеротических бляшек [12, 27, 28]. При гиперпродукции ТФР- β , сопровождающейся активацией пролиферативных процессов, и продукции внеклеточного матрикса происходит более активное прогрессирование атеросклероза с увеличением размера бляшек.

Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленном действии на атерогенез изучаемых ростовых факторов, превалирование стимулирующего или ингибирующего действия которых может оказывать влияние на характер развития атеросклероза КА у пациентов с различными формами ИБС.

Выводы

1. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, в ранний постинфарктный период с подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий по данным коронарорентрокулографии регистрируется достоверное повышение уровней фактора роста гепатоцитов и трансформирующего фактора роста β .
2. Имеет место разнонаправленный характер взаимосвязей фактора роста гепатоцитов и трансформирующего фактора роста β с распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий: отрицательный – для фактора роста гепатоцитов и положительный – для трансформирующего фактора роста β .

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2. – С. 76–83.
2. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма // Журнал АМН України. – 1998. – №1. – С. 78–87.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн. – 2004. – №1. – С. 22–34.
4. Пархоменко А.Н. Патопфизиология острого тромбоза: представления о патогенезе острого коронарного синдрома // Укр. кардіол. журн. – 2002. – Додаток 3. – С. 4–14.
5. Alain Tedgui, Ziad Mallat. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall // Circulation Research. – 2001. – Vol. 88. – P. 877–887.
6. Argmann C.A., Van Den Diepstraten C.H., Sawyez C.G. et al. Transforming growth factor-beta 1 inhibits macrophage cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 2011–2018.
7. Azuma J, Taniyama Y, Takeya Y et al. Angiogenic and antifibrotic actions of hepatocyte growth factor improve cardiac dysfunction in porcine ischemic cardiomyopathy // Gene Therapy. – 2006. – Vol. 13. – P. 1206–1213.
8. Berk B.C., Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease // Amer. J. Cardiology. – 1992. – Vol. 65. – P. 168–172.
9. Erren M., Reinecke H., Junker R. et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2355–2363.
10. Fischer J.W., Kinsella M.G., Levkau B. et al. Retroviral overexpression of decorin differentially affects the response of arterial smooth muscle cells to growth factors // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 777–784.
11. Gamble J.R., Vadas M.A. Endothelial cell adhesiveness for human T-lymphocytes is inhibited by transforming growth factor-beta 1 // J. Immunology. – 1991. – Vol. 146. – P. 1149–1154.
12. Grainger D.J., Kemp P.R., Liu A.C. et al. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice // Nature. – 1994. – Vol. 370. – P. 460–462.
13. Grainger D.J., Kemp P.R., Metcalfe J.C. et al. The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis // Nat. Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 74–79.
14. Guo Y., He J., Wu J. et al. Locally overexpressing hepatocyte growth factor prevents post-ischemic heart failure by inhibition of apoptosis via calcineurin-mediated pathway and angiogenesis // Arch Med Res. – 2008. – Vol. 39. – P. 179–188.
15. Halloran B.G., Prorok G.D., So B.J., Baxter B.T. Transforming growth factor-beta 1 inhibits human arterial smooth-muscle cell proliferation in a growth-rate-dependent manner // Am. J. Surg. – 1995. – Vol. 170. – P. 193–197.
16. Hojo Y., Ikeda U., Ueno S. et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction // Jpn. Circ. J. – 2001. – Vol. 65. – P. 71–75.
17. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. I). – P. 10–15.
18. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1 (Suppl. T). – P. 19–26.
19. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2844–2850.
20. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 417–424.
21. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 4. (Suppl. B). – P. 8–13.
22. Lefer A.M., Ma X.L., Weyrich A.S., Scalia R. Mechanism of the cardioprotective effect of transforming growth factor beta 1 in feline myocardial ischemia and reperfusion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – P. 1018–1022.
23. Metcalfe J.C., Grainger D.J. Transforming growth factor-beta and the protection from cardiovascular injury hypothesis // Biochem. Soc. Trans. – 1995. – Vol. 23. – P. 403–406.
24. Lefer A.M., Tsao P., Aoki N., Palladino M.A. Jr. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta // Science. – 1990. – Vol. 249. – P. 61–64.
25. McCaffrey T.A., Consigli S., Du B. et al. Decreased type II/type I TGF-beta receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF-beta1 // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96. – P. 2667–2675.
26. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
27. Thompson N.L., Bazoberry F., Speir E.H. et al. Transforming growth factor beta-1 in acute myocardial infarction in rats // Growth Factors. – 1988. – Vol. 1. – P. 91–99.
28. Wang X.L., Liu S.X., Wilcken D.E. Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 34. – P. 404–410.