

ДИНАМИКА ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Л. Саламатина^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
И. Шепилова^{1,2},
А. Сеитов^{1,2},
В. Местецкий^{1,2}

¹Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут
²Сургутский государственный университет ХМАО-Югры
E-mail: salamatina48@mail.ru

В статье представлена динамика плацентарного фактора роста у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры с острым коронарным синдромом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, плацентарный фактор роста.

В настоящее время обсуждаются многочисленные теории возникновения и прогрессирования атеросклероза, в том числе с позиции хронической патологии артериальной стенки. Предполагается, что в патологический процесс вовлекаются как врожденные, так и адаптивные воспалительные механизмы, главную роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины [1]. Они являются элементами сложной регуляторной системы, обеспечивающей взаимодействие между клеточными участниками атерогенеза [2]. Доказано, что смещение равновесия в сторону преобладания деструктивных процессов посредством экспрессии и усиления активности провоспалительных цитокинов снижает прочность капсулы атеросклеротической бляшки и создает условия для атеротромбоза и развития острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Таким образом, повреждение атеросклеротической бляшки сосудов сердца в результате ее воспаления и разрыва с последующей агрегацией тромбоцитов является основным механизмом, приводящим к атеротромбозу и развитию острых коронарных событий [4].

Известно, что уровень ряда провоспалительных факторов выше у пациентов с нестабильной ИБС, чем при стабильных ее формах [5].

В последнее время внимание исследователей обращено на плацентарный фактор роста (PLGF). Этот фактор (открыт в 1991 г.) является одним из первых обнаруженных белков семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF). Сегодня его рассматривают как первичный стимулятор неоангиогенеза и потенциальный провоспалительный маркер острого коронарного синдрома (ОКС) [6], однако клиническое значение PLGF при ОКС изучено недостаточно.

Целью настоящей работы были определение референсных значений PLGF для жителей Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) – Югры и изучение динамики

указанного фактора у больных с ОКС в раннем послеоперационном периоде после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Референсные значения PLGF определяли в контрольной группе (здоровые), в которую вошли 83 обследованных: 24 (28,9%) мужчины и 59 (71,1%) женщин. Средний возраст обследуемых составил $37,5 \pm 9,6$ года. Отбор в контрольную группу проводили врачи-кардиологи, обязательным условием было отсутствие на момент обследования сердечно-сосудистой, почечной, печеночной патологии, нарушений углеводного обмена, острых респираторных заболеваний и гипертермии любой этиологии.

Динамика PLGF при ОКС изучена у 265 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) – ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, которым проведено ЧКВ. В данной группе было 216 (81,5%) мужчин и 49 (18,5%) женщин в возрасте от 32 до 74 лет.

Диагноз ОИМ основывался на выявлении клинических признаков (наличие болевого синдрома), оценке кардиомаркеров (тропонин I, высокочувствительный тропонин T, МВ-изофермент креатинфосфокиназы, миоглобин), а также выявлении характерных признаков ОИМ на ЭКГ. Исключались лица моложе 30 и старше 75 лет, с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, с патологией, требующей постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокаторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ2) или глюкокортикоидов, с хронической почечной и (или) печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями.

Пациенты с ОИМ были разделены на 3 группы в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена: 1-ю группу составили пациенты (n=121) без нарушений углеводного обмена (БНУО), во 2-ю вошли больные (n=73) с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), в 3-ю – пациенты (n=71) с сахарным диабетом типа 2 (СД2). В табл. 1 представлена общая характеристика больных. Анализ проводился в целом у больных ОИМ и в 3 группах в зависимости от степени нарушений углеводного обмена.

Наблюдение проводили в течение 1,5 мес с 4-кратным исследованием PLGF: до ЧКВ (в 1-е сутки – при поступлении), на 3-и сутки после проведения ЧКВ, на 7–10-е сутки после ЧКВ (выписка из стационара) и через 40–45 дней после ЧКВ (спустя 1 мес после выписки).

Уровень PLGF определяли на электрохемилюминесцентном анализаторе COBASE411 фирмы Roshe (чувствительность метода – 3 пг/мл).

Математическую обработку полученных данных осуществляли с помощью статистической программы в области биологии и медицины Biostat. Вычисляли среднее значение (X), стандартное отклонение (SD), для описания центральной тенденции распределений количественных и порядко-

Общая характеристика больных

Таблица 1

Показатель	Группа		
	1-я (БНУО)	2-я (НТГ)	3-я (СД2)
Число обследованных	121	73	71
Мужчины/женщины	110/11	65/8	41/30
Возраст, годы	$55,2 \pm 9,1$	$55,7 \pm 7,7$	$57,7 \pm 8,4$

Референсные значения PLGF (пг/мл) для жителей ХМАО-Югры

Таблица 2

Обследованные	Возраст, годы	Показатель PLGF		
		X	SD	Me (2,5; 97,5 процентиля)
Все больные (n=93)	37,5±9,6	10,97	1,66	11,08 (8,15; 13,86)
Мужчины (n=34)	35,7±10,9	10,98	1,86	11,09 (7,87; 14,04)
Женщины (n=59)	37,9±9,5	11,01	1,7	11,08 (8,15; 13,86)

вых признаков использовали медиану (Me). Достоверность различий количественных параметров в 2 группах определяли по t-критерию Стьюдента, корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

На 1-м этапе исследования оценивали PLGF в контрольной группе. Согласно полученным данным средняя концентрация PLGF у мужчин составила 10,98 пг/мл, у женщин – 11,01 пг/мл, значение 25-го перцентиля у мужчин было 7,87 пг/мл, у женщин – 8,15 пг/мл, 97-го перцентиля – соответственно 14,04 и 13,86 пг/мл (табл. 2).

Таким образом, средние значения PLGF у мужчин и женщин в контрольной группе достоверно не различались ($p=0,93$); не наблюдалось различий в концентрации PLGF и в зависимости от возраста ($r_s=0,173$, $p=0,098$).

На 2-м этапе была изучена динамика PLGF в раннем послеоперационном периоде. Установлено (рис. 1), что при развитии ОКС уже в 1-е сутки показатель PLGF повысился по сравнению с таковым в контроле, в том числе в 1-й группе – до $17,14 \pm 7,02$ пг/мл, во 2-й – до $17,76 \pm 7,14$ пг/мл и в 3-й – до $18,44 \pm 7,16$ пг/мл (в контрольной группе – $10,97 \pm 1,66$ пг/мл). Наиболее высокая концентрация PLGF (рост в 1,7 раза, т.е. на 68%) зафиксирована при СД2 (до 18,44 пг/мл).

В последующее сроки измерения (на 3-и, 7–10-е и 40–45-е сутки после ЧКВ) показатель PLGF у обследованных определялся в диапазоне от 6,43 до 53,4 пг/мл; средние его значения представлены на рис. 2. Самые высокие показатели зафиксированы на 3-и сутки после проведения ЧКВ у больных с СД2 (53,4 пг/мл, т.е. в 4,8 раза больше, чем в контрольной группе).

Оценивая динамику изменений уровня PLGF, мы отметили одинаковый характер изменений данного маркера во

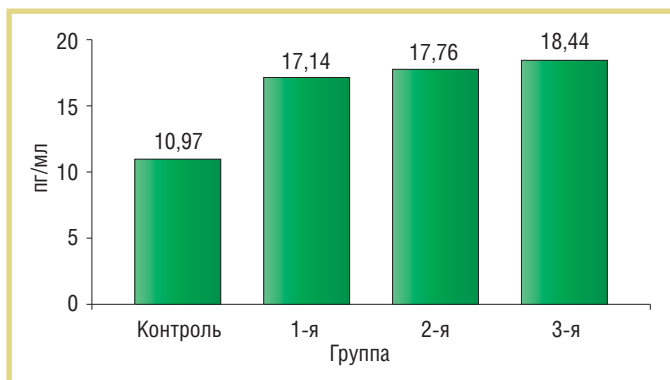


Рис. 1. Средние значения PLGF (пг/мл) в контроле и у пациентов с ОКС (1–3-я группы)

всех 3 группах. Так, независимо от степени нарушения углеводного обмена при развитии ОКС еще до ЧКВ происходило увеличение PLGF в среднем в 1,7 раза. После проведения ЧКВ показатель продолжал увеличиваться и становился максимальным на 3-и сутки реваскуляризации. К 7–10-м суткам после ЧКВ отмечено снижение уровня PLGF, хотя

он оставался выше, чем в 1-е сутки заболевания (в 1,1 раза) и в контрольной группе (в 1,8 раза). Только на 40–45-е сутки после ЧКВ уровень PLGF снизился до значений, определявшихся в 1-е сутки (до проведения ЧКВ).

Дальнейший анализ показал, что, несмотря на одинаковый характер изменений концентрации PLGF во всех 3 группах, показатель значительно отличался в зависимости от степени нарушения углеводного обмена. Так, если в 1-е сутки развития ОКС не выявлено достоверных различий уровня PLGF в 3 группах, то уже на 3-и сутки после проведения ЧКВ эти различия становились значимыми между 1-й и 2-й ($p=0,044$), а также между 1-й и 3-й группами ($p=0,01$). На 7–10-е сутки во 2-й и 3-й группах уровень PLGF оставался выше, чем на момент включения в исследование, и достигал первоначального значения только на 40–45-е сутки. В то же время в 1-й группе (пациенты без нарушений углеводного обмена) уже на 7–10-е сутки уровень PLGF был меньше исходного.

На 7–10-е и 40–45-е сутки после ЧКВ сохранялось достоверное различие PLGF между 1-й и 2-й группами ($p=0,013$; $p=0,049$) и между 1-й и 3-й группами ($p=0,002$; $p=0,006$) за счет замедления темпов нормализации показателя у пациентов с НТГ и особенно – с СД2.

Все формы ОКС связаны с единым морфологическим субстратом – нестабильной атеросклеротической бляшкой. Необходимо отметить, что причины и механизмы дестабилизации атеросклеротической бляшки до конца еще не изучены. Более 20 лет рассматривается вопрос о воспалительной природе атеросклероза и его клинических проявлениях. Считается, что воспаление лежит не только в основе возникновения и развития атеросклероза, но и способствует

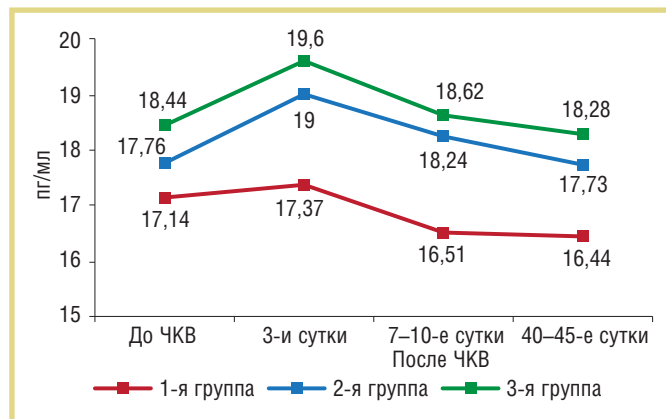


Рис. 2. Динамика PLGF (пг/мл) у пациентов с ОКС: без нарушений углеводного обмена (1-я группа), с НТГ (2-я группа) и больных СД2 (3-я группа)

ет дестабилизации атеросклеротической бляшки. В качестве одного из маркеров нестабильного течения атеросклероза в последнее время рассматривается медиатор первичного воспаления и неоангиогенеза – плацентарный фактор роста (PLGF). По полученным нами данным, концентрация PLGF в группах с ОКС была достоверно выше, чем в контрольной группе, что совпадает с данными других авторов [7] и подтверждает участие PLGF в патофизиологических процессах течения ОКС.

На наш взгляд, это связано с участием PLGF в активации и привлечении моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, поскольку известно действие PLGF на моноцитарно-макрофагальное звено, описанное S. Selvaraj и соавт. [8]. Активированные макрофаги под действием PLGF синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов, ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, коллаген, что приводит к ослаблению фиброзной оболочки и, как следствие, – к дестабилизации атеросклеротической бляшки [9].

По результатам нашего наблюдения, уровень PLGF у пациентов с ОКС на момент поступления в стационар не отличается в группах с нарушениями углеводного обмена и без таковых, что отмечено и другими авторами [7]. Но нами установлено, что на 3-и сутки после ЧКВ во всех 3 группах происходит повышение концентрации маркера, что, скорее всего, обусловлено усилением воспалительной реакции в дилатированном сегменте коронарной артерии. Поскольку при проведении ЧКВ у больных с ОКС отмечается дополнительное механическое повреждение сосудистой стенки, происходит дальнейшее разрушение атеросклеротической бляшки, вследствие чего атероматозное содержимое контактирует с кровью. Данный процесс представляет собой механизм, сочетающий стимуляцию факторов роста, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию гемостаза. Кроме того, проведение ЧКВ сопровождается выбросом биоактивных веществ, в том числе фактора некроза опухоли- α , который также способствует активации синтеза PLGF эндотелиоцитами [10].

При дальнейшем анализе полученных данных нами обнаружено достоверное различие концентраций PLGF в группах с нарушениями углеводного обмена (в отличие от 1-й группы) на 3-и сутки после оперативного вмешательства, на 7–10-е сутки и через 1 мес после выписки. Можно предположить, что повышение уровня PLGF в группах больных с НТГ и СД2 связано с более активным воспалительным процессом, вызванным проведением ЧКВ. Известно и то, что высокая концентрация глюкозы оказывает токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов [11], поскольку метаболические и гемодинамические нарушения, имеющиеся при СД2, подавляют синтез молекулы NO и ускоряют ее распад, стимулируют синтез вазоконстрикторов

(эндотелин-1, ангиотензин). Хроническая гипергликемия стимулирует провоспалительную активность иммунной системы, а рост цитокинов в циркулирующей крови вызывает дальнейшую активацию эндотелиальных клеток, которые в свою очередь способствуют повышенному синтезу PLGF. Следовательно, патофизиологические сдвиги в наибольшей степени выражены у больных с нарушениями углеводного обмена.

Литература

1. Libby, P., Ridker M., Hansson K. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009; 54 (23): 2129–38.
2. Залеский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекторная и терапия / Киев: Віпол, 2008; 592.
3. Иоселиани Д.Г., Сельцовский А.П. Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и среднеотдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (клинико-патофизиологические и фармакологические аспекты) / М., 2009; 130.
4. Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений // Врач. – 2003; 3: 3–7.
5. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюл. СО РАМН. – 2006; 2: 132–8.
6. Шевченко А.О. Эль-Бустани С. Плацентарный фактор роста – маркер неоартериогенеза у больных ИБС // Лаборатория. – 2007; 4: 3–5.
7. Туликов М.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О. и др. Плацентарный фактор роста в диагностике и прогнозировании течения ишемической болезни сердца // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012; 7 (3): 86–90.
8. Selvaraj S., Giri R., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatorycytochemokines by placenta growth factor // Blood. – 2003; 102: 1515–24.
9. Felmeden D., Blann A., Lip G. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease // Eur. Heart J. – 2003; 24: 586–603.
10. Herrmann J., Lerman L., Rodriguez-Porcel M. et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia // Cardiovasc. Res. – 2001; 51: 762–6.
11. Lorenzi M., Cagloero E., Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death // Diabetes. – 1985; 34: 621–7.

TIME COURSE OF CHANGES IN PLACENTAL GROWTH FACTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Professor L. Salamatina^{1,2}, MD; I. Shepilova^{1,2}; A. Seitov^{1,2}; V. Mestetsky^{1,2}

¹Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery, District Cardiology Dispensary, Surgut

²Surgut State University, Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra

The paper gives the time course of changes in placental growth factor in Khanty-Mansi Okrug-Yugra dwellers with acute coronary syndrome in relation to the degree of carbohydrate metabolic disturbances.

Key words: acute coronary syndrome, placental growth factor.