

© Коллектив авторов, 2020

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Л.А. Хаишева, Е.В. Хоролец, В.А. Суроедов, А.С. Самакаев, С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить в остром периоде инфаркта миокарда и через 6 месяцев после события в зависимости от наличия медикаментозной реваскуляризации уровень ангиогенных и провоспалительных факторов. **Материалы и методы:** в исследование включены пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Больные ОИМ были разделены на группы: в I группу вошли пациенты, которым была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), во II — пациенты, которым ТЛТ не проводилась. III группу составили относительно здоровые добровольцы. Изучались показатели ангиогенеза (эндостатин, фактора роста фибробластов и тромбоцитов), а также фактор некроза опухоли альфа в зависимости от шкалы TIMI, осложнений на госпитальном и амбулаторном этапах лечения. **Результаты:** независимо от проведения ТЛТ и восстановления коронарного кровотока у пациентов с ОИМ выявлено усиление процессов ангиогенеза, проявляющееся в повышение уровня факторов, стимулирующих ангиогенез. Через шесть месяцев отмечается сохранение активности процессов ангиогенеза, при этом уменьшается воспаление (снижение фактора некроза опухоли альфа). **Выводы:** у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в остром периоде наблюдается усиление процессов ангиогенеза, независимо от наличия или отсутствия проведения ТЛТ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ангиогенез, тромболитическая терапия.

Для цитирования: Хаишева Л.А., Хоролец Е.В., Суроедов В.А., Самакаев А.С. Шлык С.В. Изучение факторов ангиогенеза у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(2):38-45.

Контактное лицо: Лариса Анатольевна Хаишева; katelnitskay@mail.ru.

STUDY OF ANGIOGENESIS FACTORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

L.A. Khaisheva, E.V. Khorolets, V.A. Suroedov, A.S. Samakaev, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the level of angiogenesis factors (fibroblast growth factor, platelet growth factor, endostatin), as well as tumor necrosis factor alpha in the acute period of myocardial infarction 6 months after the event, depending on the presence of drug revascularization. **Materials and methods:** patients with AMI of the anterior wall of the left ventricle with ST segment elevation were included. AMI patients were divided into groups: I group included patients who received thrombolytic therapy (TLT), II - patients who did not receive TLT. Group III was composed of relatively healthy volunteers. Angiogenesis indicators were studied depending on the TIMI scale and complications at the hospital and outpatient stages of treatment. **Results:** In AMI patients, an increase in angiogenesis processes was detected, regardless of the presence or absence of thrombolytic therapy, and an increase in the level of angiogenesis inducers. Six months after the activity of angiogenesis processes is maintained, while inflammation decreases – a decrease in the tumor necrosis factor alpha. **Conclusions:** In patients with AMI with ST segment rise in the acute period, there is an increase in angiogenesis processes, regardless of the presence or absence of TLT.

Keywords: myocardial infarction, angiogenesis, thrombolytic therapy.

For citation: Khaisheva L.A., Khorolets E.V., Suroedov V.A., Samakaev A.S., Shlyk S.V. Study of Angiogenesis Factors in Patients with Acute Myocardial Infarction. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(2):38-45.

Corresponding author: Larisa A. Khaisheva, katelnitskay@mail.ru.

Введение

Смерть от острого инфаркта миокарда (ОИМ), входящая в структуру смерти от ишемической болезни сердца, по-прежнему занимает ведущее место среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Федеральная служба государственной статистики считает социально-значимыми болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, которые за 2017 г. составили 966,3 на 100 000 населения (по сравнению с 2016 г. — 954,1 на 100 000 населения) имея тенденцию к увеличению¹. Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям, известны факторы риска развития ССЗ, в том числе, острого коронарного синдрома [1]. Большую роль играет соотношение взаимовлияния факторов риска ССЗ. Трансдисциплинарная биопсихокультуральная модель позволяет внедрять различные (и при этом единые) аспекты первичной и вторичной профилактики ССЗ [2].

Пусковым механизмом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST является нестабильная атеросклеротическая бляшка, разрыв покрышки бляшки, при этом тромбообразование приводит к формированию окклюзии коронарной артерии, развитию ишемии миокарда и некрозу [3]. Несмотря на совершенствование и внедрение все более эффективных методов лечения, госпитальная летальность при ОИМ все равно остается довольно высокой, причем показатели ее увеличиваются с возрастом, составляя у пациентов старше 60 лет более 30 %. Поэтому выявление факторов, влияющих на эффективность лечения, предотвращение осложнений, будет несомненно актуальным в ближайшее десятилетие.

Реперфузионная терапия — наиболее важная составляющая стратегии лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. В настоящее время не стоит вопрос выбора между чрескожным вмешательством (ЧКВ) или тромболитической терапией (ТЛТ). Предпочтение отдается первому. Однако, учитывая большую географию России, доступность инвазивной помощи существует не везде, поэтому именно ТЛТ остается быстрым, эффективным и доступным способом восстановления коронарного кровотока в любом уголке страны, соответственно, при отсутствии противопоказаний. [3; 4]. Возможность проведения быстрой реперфузии в течение первых часов от начала клинических проявлений есть практически на любой территории, при этом проведение ТЛТ при невозможности выполнения механической реперфузии остается

основным методом восстановления коронарного кровотока и спасения миокарда от гибели [3].

Все усилия направлены на предотвращение осложнений при ОИМ и снижение смертности от них. Современная кардиология изучает механизмы развития новых сосудов, влияние тромбоцитов и реологии крови, факторы, влияющие на развитие резистентности и ведущие к тромбообразованию, чтобы предотвратить осложнения и снизить смертность при ОИМ.

Ангиогенез — это процесс образования сосудистой сети путем пролиферации клеток эндотелия и образования из них сосудистой стенки в результате воздействия активаторов или ингибиторов ангиогенеза, которые имеют сложную систему взаимодействия, а также находятся под воздействием нервной и гуморальной систем, реологии крови, сосудистого тонуса и медикаментозных препаратов [3; 4]. Изучение воспалительного статуса является перспективным для оценки неблагоприятных исходов у пациентов, по достижению пожилого и старческого возраста которых планируется аортокоронарного шунтирования [5]. Ангиогенез активируется ишемией или воспалением, но вновь возникшие капилляры могут восстанавливать эффективную перфузию лишь в незначительном объеме. На сегодняшний день не была изучена взаимосвязь факторов ангиогенеза и микроциркуляции у пациентов с ОИМ, которым реперфузия проведена с помощью тромболитической терапии, при этом представляет интерес также изучение динамики ангиогенных факторов у данных пациентов.

Цель исследования — изучить в остром периоде инфаркта миокарда и через 6 месяцев после события, в зависимости от наличия медикаментозной реваскуляризации уровень ангиогенных и провоспалительных факторов.

Материалы и методы

Из 106 пациентов, включенных в исследование, 78 пациентов имели диагноз ОИМ (61,5 % мужчин), 28 человек были относительно здоровыми.

Критерии включения: пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), поступившие в течение первых 24 часов от момента развития ангинозного приступа; диагноз был поставлен согласно современным рекомендациям по лечению и диагностике больных с ОИМ и подъемом сегмента ST [6].

Средний возраст пациентов составил $63,25 \pm 5,43$ года. Учитывая, что все пациентки были в

¹ Статистические материалы. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#

постменопаузе, гендерные различия не учитывались.

Больные ОИМ были разделены на группы: в I группу вошли пациенты, поступившие в стационар в среднем через 6,1 час после развития симптомов, которым была проведена ТЛТ ($n=39$). Во II группу, такую же по численности, были включены пациенты с ОИМ, которым не проводили реперфузионную терапию, так как их поступление в стационар произошло более чем через 12 часов (в среднем, через 14,4 часа) от начала симптомов, когда ТЛТ уже не показана. III группу составили относительно здоровые добровольцы для более четкого определения референсных значений показателей ангиогенеза. В нее вошли 28 человек, средний возраст — $57,82 \pm 5,19$ лет, количество мужчин и женщин было сопоставимо.

Критерии исключения из исследования — рефрактерная или симптоматическая артериальная гипертензия (АГ); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса, имеющая по NYHA III-IV функциональный класс; тяжелые нарушения ритма, требующие постановки водителя ритма или назначения антитромботической терапии; любой тип сахарного диабета; фибрилляция предсердий; любые хронические заболевания в стадии субклинической декомпенсации, любая установленная онкологическая патология.

На госпитальном этапе все включенные в исследование пациенты были обследованы в первые 48 часов от момента поступления. Назначенная терапия соответствовала Национальным рекомендациям по ведению больных острым коронарным синдромом и включала следующее:

- двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель в нагрузочных дозах при поступлении, далее в стандартных) и низкомолекулярные гепарины получали все пациенты (100 %);
- гиполипидемическую терапию получали 100 % больных;
- бета-адреноблокаторы (БАБ) - 91,05 % пациентов;
- блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — 76,9 % пациентов.

Амбулаторный этап был проведен через 6 месяцев после индексного события, все пациенты были приглашены на повторное обследование, которое прошли 73 из 78 пациентов. Все пациенты получали стандартную терапию (двойную антитромбоцитарную терапию, гиполипидемическую терапию, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), бета-адреноблокаторы (БАБ)).

С помощью иммуноферментного анализа (ELISA) проводили определение человеческо-

го эндостатина в плазме, использовали R- and D-Systems, INC., Quantikine, Human Endostatin Immunoassay кат. № DNST0 (США). Норма для эндостатина в ЭДТА-плазме составляет не более 0,26 нг/мл. В контрольной группе уровень эндостатина составил $0,23 \pm 0,05$ нг/мл. Для определения FGFb и PDGF-AA, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) проводили твердофазный иммуноферментный анализ типа «сендвич» основной формулы в плазме крови — R- and D-Systems, INC., HumanFGFb, PDGF-AA Immunoassay кат. № DFB50 (США) по той же схеме, что и определение человеческого эндостатина в плазме крови.

Статистический анализ проводился с помощью прикладного пакета программ Statistica 11.0 и MatLab. Тест Шапиро – Уилка применялся для проверки нормального распределения переменных. Т-тест парных образцов использовался для сравнения двух средних значений популяции в случае двух выборок, которые коррелируют (до – после анализа). Достоверность по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (в случае ненормального). При непараметрическом распределении для сравнения трех групп пациентов использовали критерий Краскела-Уоллиса, а также рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи статистически достоверны при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов с ОИМ на двух этапах исследования (стационарный и через 6 месяцев — амбулаторный) были изучены уровни факторов ангиогенеза (фактор роста тромбоцитарный (PDGF) и фактор роста фибробластов (FGF), усиливающие ангиогенез, и эндостатин, ингибирующий ангиогенез), а так же фактор воспаления (провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)). Результаты исследования уровня факторов ангиогенеза в зависимости от наличия реперфузии на госпитальном этапе, а также сравнение их со здоровыми пациентами представлены в табл. 1.

Согласно представленным в табл. 1 данным, у пациентов с ОИМ уровень факторов, стимулирующих ангиогенез, статистически значимо выше, чем у практически здоровых добровольцев, при этом наблюдаются сопоставимые значения уровня ингибитора ангиогенеза как у здоровых, так и у больных ОИМ.

При оценке влияния ТЛТ на изучаемые показатели выявлено, что уровень тромбоцитарного фактора роста среди пациентов с традиционной терапией ОИМ варьировался от 28,91 нг/мл до

Таблица 1

Уровень факторов ангиогенеза на госпитальном этапе у пациентов с ОИМ и практически здоровых добровольцев

Показатели	Группы		
	ОИМ с ТЛТ (n=39) I группа	ОИМ без ТЛТ (n=39) II группа	Здоровые (n=28)
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	274,66±203,74	273,92±158,51	56,8±10,4 ^a
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	8,11±3,67	9,76±6,72	0,901±0,64 ^a
Эндостатин, пг/мл	4,17±4,13	3,46±2,22	9,7±0,75
Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), пг/мл	12,75±4,73	27,01±6,70 ^a	1,5±0,05 ^a

Примечание: ^a — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах.

934,47 нг/мл и был сопоставим с уровнем PDGF у пациентов, имевших восстановление коронарного кровотока в остром периоде инфаркта миокарда.

При анализе уровня фактора роста фибробластов наблюдалась аналогичная ситуация, показавшая отсутствие влияния ТЛТ на уровень данного фактора в ближайшие часы развития ОИМ. Так, в группе без ТЛТ фактор роста фибробластов варьировался от 4,23 пг/мл до 37,14 пг/мл при среднем уровне в $9,76 \pm 6,72$ пг/мл, а в группе с ТЛТ колебания фактора роста фибробластов составили 4,80 пг/мл – 19,31 пг/мл, а среднее значение фактора — $8,11 \pm 3,67$ пг/мл.

Показатели ингибитора ангиогенеза эндостатина имели схожую с активаторами ангиогенеза динамику, и значение показателей данного фактора не зависело от наличия реперфузионной терапии у пациентов в первые 48 часов развития ОИМ. Так, без ТЛТ значения показателей колебались от 0,50 нг/мл до 9,83 нг/мл и, в среднем, по группе составили $3,46 \pm 2,22$ нг/мл, что статистически не отличается от средней величины данного показателя у пациентов с ТЛТ, однако в этой группе имеется больший разброс значений (минимальное — 0,50 нг/мл, а максимальное — 17,11 нг/мл).

Острая коронарная катастрофа, в данном случае — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), приводит к повышению уровня факторов, стимулирующих ангиогенез, но не наблюдается различий между данными показателями в зависимости от проведения реваскуляризации в первые 48 часов от развития индексного события. Уровень ингибитора ангиогенеза по своим средним показателям статистически сопоставим на госпитальном этапе у всех обследованных пациентов.

Совсем иная ситуация наблюдается при анализе концентрации провоспалительного цито-

кина (TNF-α). Здоровые добровольцы имеют статистически значимо самые низкие показатели данного фактора, что подтверждает отсутствие патологии в коронарном русле и, соответственно, отсутствие воспалительных процессов. Максимальные значения TNF-α регистрируются в группе пациентов, не получивших ТЛТ, вместе с тем у пациентов с восстановленным коронарным кровотоком показатели, в среднем, в 2 раза ниже, что дополнительно позволяет судить об успешности проведения реканализации.

Оценка изучаемых показателей в зависимости от количества баллов по шкале TIMI показала, что все группы риска имеют статистически сопоставимые значения провоспалительного цитокина, фактора роста фибробластов, однако имеют статистически значимое различие по уровню тромбоцитарного фактора роста, который демонстрирует прогрессивное увеличение по мере возрастания класса TIMI с 114,19 нг/мл до 407,05 нг/мл (табл. 2).

Таким образом, при оценке уровня факторов ангиогенеза и провоспалительного цитокина у пациентов в зависимости от риска по шкале TIMI, позволяющей определить вероятность летального исхода в течение 30 дней от индексного события, самым чувствительным оказался активатор ангиогенеза — тромбоцитарный фактор роста. Вероятнее всего, он также вносит вклад в рестенозы и сердечно-сосудистые осложнения у данной категории пациентов.

Исходные уровни факторов ангиогенеза были проанализированы в разрезе наличия у пациентов осложнений основного заболевания во время госпитализации. Среди 78 обследованных пациентов осложнения на госпитальном этапе были зафиксированы у 27 пациентов, тогда как 51 пациент был отнесен к группе без осложнений. Результаты данного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 2

Характеристика уровней факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли-альфа у обследованных пациентов с ОИМ в зависимости от классификации по шкале TIMI

Показатели	Группы					
	TIMI 1 (n=6)	TIMI2 (n=25)	TIMI3 (n=30)	TIMI4 (n=14)	TIMI5 (n=2)	TIMI6 (n=1)
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	114,19± 47,50*	230,11± 10,11*	261,91± 17,13*	332,21± 22,7*	379,28± 18,59*	407,05± 17,91*
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	13,23±13,68	9,09±4,21	7,99±3,86	9,02±4,28	6,35±1,63	10,82± 2,31
Эндостатин, пг/мл	4,42±0,53	4,24±4,07	3,73±3,48	2,96±2,66	2,34±0,55	5,65± 1,06
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	17,77±19,77	11,05±10,73	10,89±5,74	18,97±20,96	11,55±2,40	9,61±1,15

Примечание: * — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах. Сравнения групп по значениям количественных характеристик проводилось с помощью теста Краскела-Уоллиса.

Таблица 3

Уровень факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с ОИМ в зависимости от наличия сердечно-сосудистых осложнений во время стационарного лечения

Показатели	Группы	
	ОИМ без ССО (n=51)	ОИМ с ССО (n=27)
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), пг/мл	245,94±107,33	330,99±149,23 ^a
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	7,40±3,67	13,09±2,99 ^a
Эндостатин, пг/мл	3,72±3,06	3,96±3,75
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	13,06±13,87	22,68±9,68

Примечание: ^a — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с уровнем значимости $p < 0,05$.

Как видно из табл. 3, концентрация фактора некроза опухоли-альфа и уровень эндостатина сопоставимы между изучаемыми группами. Однако выявляются различия в уровне факторов, стимулирующих ангиогенез, которые имеют статистически значимо более высокие значения у пациентов с ОИМ при наличии сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Тромбоцитарный фактор роста в группе с ССО оказался на 35 % выше соответствующего уровня в группе без осложнений, а фактор роста фибробластов у тех же пациентов — на 50 % выше.

Через полгода после индексного события включенные в исследования пациенты были повторно приглашены на обследование, причем из 78 пациентов получены данные у 73

человек в связи со смертью двух пациентов на госпитальном этапе и четырех пациентов — после выписки. Результаты уровня факторов ангиогенеза представлены в табл. 4.

Через 6 месяцев после индексного события наблюдаются статистически значимые отличия при сравнении концентрации фактора некроза опухоли-альфа. Его значения оказались выше у пациентов, которым ТЛТ не проводилась, а следовательно, у которых коронарный кровоток был не восстановлен. Уровень же показателей ангиогенеза в сравниваемых группах был сопоставим.

Особый интерес представляет динамика уровней факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли альфа в группах пациентов с

Таблица 4

Уровень факторов ангиогенеза и провоспалительного цитокина у пациентов, перенесших ОИМ, через 6 месяцев после события

Факторы	Группы	
	ОИМ с ТЛТ (n=36) II группа	ОИМ без ТЛТ (n=37) I группа
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	318,71±183,17	354,71±173,30
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	15,90±1,79	15,26±1,16
Эндостатин, пг/мл	4,76±2,52	3,98±2,29
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	6,69±4,61 ^a	16,17±3,65 ^a

Примечание: ^a — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 5

Динамика уровней факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли альфа в группах пациентов с ОИМ на госпитальном и амбулаторном этапах

Показатели	ОИМ с ТЛТ		ОИМ без ТЛТ		Сравнение повторных измерений, р	
	При поступлении	Через 6 месяцев	При поступлении	Через 6 месяцев	без ТЛТ	с ТЛТ
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	274,7±203,7	318,7±183,2	273,9±158,5	354,7±173,3	0,045	0,007
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	8,11±3,67	15,90±1,79 ^a	9,76±6,72 ^a	15,26±1,16 ^a	<0,001	0,045
Эндостатин, пг/мл	4,17±4,13	4,76±2,52	3,46±2,22	3,98±2,29	0,67	0,15
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	12,75±4,73	6,69±4,61 ^a	27,01±6,70	16,17±3,65 ^a	0,05	0,042

Примечание: ^a — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с уровнем значимости $p < 0,05$.

ОИМ при сравнении показателей на амбулаторном этапе с показателями, полученными на госпитальном этапе (табл. 5).

Динамика уровня тромбоцитарного фактора роста показала, что через 6 месяцев от индексного события наблюдается статистически значимое повышение его уровня. Причем, как в начале исследования (в первые 48 часов), так и через 6 месяцев значения данного показателя не зависят от наличия или отсутствия ТЛТ. Необходимо отметить, что другой стимулятор ангиогенеза — фактор роста фибробластов — имеет аналогичную динамику: через 6 месяцев наблюдается статистически его значимое повышение более чем на 150 %, которое не зависит от тромболитической терапии.

Уровень ингибитора ангиогенеза в остром периоде инфаркта миокарда был сопоставим с показателем у здоровых добровольцев, через 6 месяцев значения остались сопоставимы.

Провоспалительный цитокин (TNF-α) имеет тенденцию к снижению, через 6 месяцев его концентрация — на 52 % ниже, чем в остром периоде инфаркта миокарда. Следует отметить статистически значимо большие значения данного показателя в группе пациентов без восстановления коронарного кровотока.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в остром периоде инфаркта миокарда наблюдается повышение активаторов ангиогенеза (факторов роста тромбоцитов и фибробластов), причем тенденция к повышению сохраняется и в дальнейшем. Через 6 месяцев значения данных показателей оказались более высокими по сравнению с результатами, полученными в первые 48 часов развития острого инфаркта миокарда, что, однозначно, свидетельствует о

длительной и постоянной стимуляции ангиогенеза. Важно подчеркнуть, что на уровень этих факторов не влияет восстановление коронарного кровотока, по крайней мере, посредством тромболитической терапии.

Заслуживают внимания выявленные изменения уровня тромбоцитарного фактора роста в значимости от количества баллов, набранных по шкале TIMI. Это объясняется тем, что тромбоцитарный фактор роста является сильным стимулятором репарации поврежденных тканей [7]. Таким образом, активность PDGF тем выше, чем больше зона повреждения миокарда, что, как известно, ведет к развитию осложнений у данной категории пациентов. Тромбоциты первыми оказываются в месте повреждения, поэтому PDGF является первым фактором роста, который попадает в зону повреждения, вызывая реваскуляризацию. Следует отметить, что PDGF появляется в месте повреждения в результате дегрануляции тромбоцитов [8].

Ингибитор ангиогенеза эндостатин на протяжении всего исследования оставался статистически сопоставимым с соответствующим показателем у здоровых добровольцев.

При анализе провоспалительного цитокина (фактора некроза опухоли альфа) выявлена определенная закономерность. У пациентов в острейшем периоде инфаркта миокарда наблюдались статистически значимо более высокие значения данного показателя по сравнению со здоровыми добровольцами, причем самые высокие значения его концентрации, практически в 10 раз превышающие у здоровых, определялись у пациентов, которым не проводилось восстановление коронарного кровотока, что может служить косвенным показателем отсутствия реканализации тромба. Через 6 месяцев значения данного цитокина

снизились, оставаясь при этом более высокими в группе без ТЛТ.

Как известно, при некрозе миокарда в ответ на поступление в кровь миокардиальных антигенов развивается асептическое воспаление, которое проявляется активацией цитокинов, образованием аутоантител, перестройкой клеточного звена иммунитета. Активация системы миокардиальных цитокинов характеризуется «долговременными» эффектами.

Выводы

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в остром периоде наблюдается усиление процессов ангиогенеза, о чем свидетельствует, независимо от наличия или отсутствия проведения тромболитической терапии, повышенный уровень индукторов ангиогенеза (фактора роста фибробластов — в 10 раз и тромбоцитарного фактора роста — в 5 раз). Уровень эндостатина на протяжении всего исследования статистически сопоставим со значением у здоровых добровольцев.
2. Тромбоцитарный фактор роста увеличивается с увеличением количества баллов по шкале TIMI.
3. Через 6 месяцев после индексного события отмечается сохранение усиленного ангиогенеза, о чем свидетельствует повышение активаторов ангиогенеза в 1,5 раза, которое происходит на фоне сохраняющегося, но менее выраженного воспаления, — снижение фактора некроза опухоли альфа, в среднем, на 52 %.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pineda E, Sanchez-Romero M, Brown M, Jaccard A, Webber L, Jewell J, et al. Achieving the 2025 WHO global health body-mass index targets: a modelling study on progress of the 53 countries in the WHO European region. *The Lancet*, 2016;388:90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32326-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32326-1).
2. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *The Lancet*, 2017; 389 (10075):1229-37. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32380-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32380-7).
3. Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):28-33. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-28-33>.
4. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;2(118):5-81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>.
5. Хмельницкий А.В., Белоусова О.Н., Седова Е.В. Особенности нейроэндокринного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца старших возрастных групп, которым планируется аортокоронарное шунтирование. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2:60. eLIBRARY ID: 29036122
6. Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Староверов И.И. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(8):415-500. eLIBRARY ID: 26119749
7. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Хоролец Е.В., Бекетов П.А., Девришбекова З.М., Глова С.Е. Оценка факторов ангиогенеза

у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1062. eLIBRARY ID: 22878326

8. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:246. eLIBRARY ID: 32664133

Информация об авторах

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

Хоролец Екатерина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-7693-9634, e-mail: kata_maran@mail.ru.

Суроедов Владислав Александрович, аспирант кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Самакаев Азат Сафаевич, аспирант кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

Information about the authors

Larisa A. Khaishева, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

Ekaterina V. Khorolets, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-7693-9634, e-mail: kata_maran@mail.ru.

Vladislav A. Suroedov, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Azat S. Samakaev, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.