

Уровень кардиотропных аутоантител у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка

В.Ю. Жаринова, В.А. Табакович-Вацеба, Н.Н. Пишель

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоантитела, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, β_1 -адренорецепторы, вариабельность ритма сердца, поздние потенциалы желудочков

Сердечная недостаточность (СН) – одно из наиболее неблагоприятных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), значительно сокращающих продолжительность жизни пациентов. Поэтому возможность раннего прогнозирования и диагностики доклинических стадий развития СН является важной задачей современной кардиологии. Известно, что основной механизм прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ИБС – длительная гиперактивация нейрорегуляторных систем, в том числе симпатoadреналовой. При этом ключевая роль в обеспечении взаимодействия катехоламинов с миокардом принадлежит β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР), от количества и структуры которых во многом зависит реализация как физиологических, так и патологических эффектов катехоламинов в сердечной мышце. Бета₁-АР являются рецепторами, экспрессирующимися в кардиомиоцитах, состоят из 7 трансмембранных доменов [2, 10, 14]. Стимуляция β_1 -АР катехоламинами реализуется через каскад β_1 -АР-аденилатциклаза – протеинкиназа А [14].

Согласно данным экспериментальных исследований, длительная симпатикотония приводит к уменьшению количества β_1 -АР. Клиническим проявлением этого эффекта служит снижение положительного влияния β_1 -агонистов на сердце, уменьшение инотропного резерва миокарда и развитие СН. В последние годы установ-

лено, что уменьшение количества функционирующих β -АР в миокарде при длительной симпатикотонии связано с изменением структуры последних и приобретением ними антигенных свойств. Наряду со снижением плотности рецепторов важным результатом этой трансформации является образование маркирующих аутоантител к измененным β_1 -АР, по повышению титра которых можно судить о степени деструкции рецепторного аппарата миокарда.

Развивающаяся на фоне прогрессирующего патологического процесса деструктивная трансформация миокарда приводит к усиленному синтезу кардиотропных аутоантител к изменяющимся морфологическим элементам миокарда. Указанные аутоантитела выступают неспецифическими маркерами его повреждения и могут участвовать в различных физиологических процессах, в том числе элиминации стареющих или патологически измененных клеток. Кроме того, учитывая наличие аутоиммунного компонента в патогенезе ИБС и ХСН, образование аутоантител может служить маркером активности аутоиммунных процессов и с этих позиций также быть критерием прогрессирования основного заболевания. О возможности такого диагностического подхода свидетельствует обнаружение в сыворотке крови пациентов циркулирующих органоспецифических аутоантител к митохондриям сердечных клеток, к мускариновым рецепторам,

к тяжелой цепи миозина, коллагену, мембранам и цитоплазме кардиомиоцитов и т. д.

Большой интерес клиницистов к аутоантителам к β_1 -АР обусловлен не только диагностической ценностью, но и активным их участием в патогенезе заболевания. Показано, что аутоантитела к β_1 -АР обладают катехоламиноподобными эффектами и оказывают стимулирующее действие на β_1 -АР [8, 9]. В эксперименте установлено, что аутоантитела к β_1 -АР повышают частоту сокращения кардиомиоцитов *in vitro*, не вызывая десенситизации, отсутствие которой может приводить к развитию адренергической гиперстимуляции, гипертрофии миокарда, СН [3, 5, 14, 15] и ассоциируется с риском возникновения внезапной сердечной смерти и опасных для жизни аритмий [5]. Эта гипотеза согласуется с положительным терапевтическим эффектом длительного применения β -адреноблокаторов и позволяет объяснить наличие функциональных нарушений у больных с нормальным уровнем катехоламинов [2, 15].

Не меньший интерес в рамках этой проблемы представляет изучение уровня аутоантител к коллагену и L-кардиомиозину, повышение титра которых ассоциируется, согласно данным литературы, с прогрессированием СН, а также аутоантител к мембране и цитоплазме кардиомиоцитов (Com-02, Cos-05), характеризующих наличие дистрофических деструктивных изменений в сердечной мышце у пациентов с различной кардиальной патологией [3, 11].

Исследования, посвященные изучению уровня кардиотропных аутоантител при ХСН, посвящены в основном идиопатическим кардиомиопатиям либо ухудшению сократительной способности миокарда вследствие специфических воспалительных процессов. Вместе с тем, представленные выше данные о диагностических возможностях, а также патогенетически значимая роль аутоиммунного воспаления в прогрессировании ИБС и ее осложнений свидетельствуют о целесообразности изучения уровня аутоантител к различным структурным компонентам миокарда у больных с ИБС и ишемической кардиомиопатией.

Цель исследования – изучить титр кардиотропных аутоантител у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка.

Материал и методы

Обследован 71 больной в возрасте (69,5±7,9) года, из них 45 лиц с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса, СН IIА–IIБ стадии и 26 пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) – фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 45\%$. В качестве контроля обследовано 10 здоровых лиц в возрасте (25,0±9,7) года.

На начальном этапе всем пациентам проводили электрокардиографию высокого разрешения с регистрацией поздних потенциалов желудочков (ППЖ), показателей variability ритма сердца (ВРС), выполняли эхокардиографическое исследование, а также определяли уровень кардиотропных аутоантител методом иммуноферментного анализа. Параметры центральной гемодинамики, систолической и диастолической функции, структурно-функциональных особенностей ЛЖ и массы миокарда ЛЖ оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии и доплерэхокардиографии на аппарате XarioSSA-660A (Toshiba, Япония) по стандартной методике с использованием датчика PST-30BT с частотой 3,0 МГц. Определяли конечносистолический (КСР) и конечнодиастолический (КДР) размеры и конечносистолический (КСО) и конечнодиастолический (КДО) объемы ЛЖ, а также индексы КСО и КДО, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, рассчитывали ФВ ЛЖ, массу миокарда ЛЖ, диаметр левого предсердия (ЛП). Наряду со стандартной ЭКГ использовали ЭКГ высокого разрешения – выполняли на аппарате Megacard (Siemens, Германия) по методике M.B. Simson в положении пациента лежа на спине в трех ортогональных отведениях по Франку – X, Y, Z. Также у всех обследованных изучали уровень кардиотропных аутоантител методом иммуноферментного анализа на анализаторе StatFax 2100 (США). Определяли уровни аутоантител к β_1 -АР, Com-02 (анионный компонент мембран клеток миокарда), Cos-05 (анионный компонент цитоплазмы клеток миокарда), L-myosin (органоспецифическая изоформа миозина, кардиомиозин), Coll (коллаген, белковый компонент межклеточного соединительнотканного матрикса).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 8,0.

Результаты и их обсуждение

Сравнение показателей в группах больных ИБС с различной ФВ ЛЖ свидетельствует о выраженных процессах патологического ремоделирования ЛЖ у больных со сниженной ФВ. Так, у больных с систолической дисфункцией миокарда наблюдали достоверно большие размеры ЛП и ЛЖ, утолщение стенок ЛЖ, по сравнению с группой без систолической дисфункции миокарда (табл. 1). У больных с сохраненной систолической функцией гипертрофия ЛЖ носила преимущественно концентрический характер, а у больных со сниженной – эксцентрический, что характерно для постинфарктного ремоделирования, сочетающего различные патогенетические механизмы, когда растяжение и увеличение зоны поврежденной ткани приводит к возрастанию объема ЛЖ с сочетанной перегрузкой объемом и давлением не поврежденных инфарктом участков миокарда.

Согласно данным литературы, при гипертрофии и растяжении полостей ЛЖ, наряду с изменением размеров и структуры кардиомиоцитов, увеличивается количество коллагеновых волокон в периваскулярной зоне и интерстициальном пространстве миокарда [1, 15], что нарушает гомогенность проведения импульса в сердечной мышце и является основой развития потенциально аритмогенного субстрата [6, 7, 10]. О наличии таких зон в миокарде обследованных пациентов свидетельствует высокая (по сравнению с группой без признаков дисфункции миокарда) частота выявления ППЖ (соответственно 67 и 26 %), являющихся доказанным маркером нарушения гомогенности распространения импульса в миокарде больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Выявлена зависимость частоты диагностирования ППЖ от объема ЛЖ: ППЖ регистрировали у 34,5 % пациентов с нормальной величиной КДО (до 147 мл), у 41,6 % – с расширенной полостью ЛЖ (КДО 147–180 мл) и у 50,1 % – с выраженной дилатацией полости ЛЖ (КДО более 180 мл).

Учитывая высокую патогенетическую и диагностическую значимость кардиотропных аутоантител в развитии СН и нарушений сердечного ритма, нами изучен уровень аутоантител к β_1 -АР, а также к коллагену (Coll), кардиомиозину (L-myos), мембране (Com-02), цитоплазме (Cos-05) кардиомиоцитов у пациентов с различной сократительной способностью миокарда.

Таблица 1

Структурно-функциональное состояние миокарда по данным эхокардиографии у пациентов пожилого возраста с ИБС в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка

Показатель	Величина показателя (M±m) у пациентов	
	с ФВ ЛЖ ≥ 45 %	с ФВ ЛЖ < 45 %
ЛП, см	3,47±0,07	4,40±0,81*
КДР, см	4,63±0,49	5,86±0,63*
КСР, см	3,18±0,23	4,72±0,31*
ТМЖП, см	1,14±0,07	1,21±0,11*
КДО, мл	101,4±9,7	175,0±11,4*
КСО, мл	38,4±5,3	99,3±7,3*
ТЭС ЛЖ, см	1,03±0,04	1,07±0,11*
ФВ ЛЖ, %	64,3±5,7	39,4±4,8*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у больных с ФВ ЛЖ ≥ 45 % (P<0,05). То же в табл. 2.

По данным исследования, повышение титра аутоантител к β_1 -АР миокарда выявлено у 68 % больных с нарушением сократительной способности миокарда и только у 18,4 % пациентов с сохраненной систолической функцией миокарда. Полученные результаты подтверждают данные литературы о важной роли изменений рецепторного аппарата симпатической регуляции миокарда в развитии деструктивных процессов в сердечной мышце. В пользу этого свидетельствует и высокая частота патологического отклонения уровня аутоантител к Cos-05 (45,0 %) и Com-02 (42,6 %), характеризующих деструктивные изменения кардиомиоцитов, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (рисунок), а также наличие выраженной прямой достоверной корреляции КДО ЛЖ с титром аутоантител к β_1 -АР (r=0,78; P<0,05), Cos-05 (r=0,58; P<0,05), Coll (r=0,67; P<0,05).

Значительное увеличение полостей сердца у пациентов с СН является результатом выраженных деструктивных изменений в миокарде, что приводит к уменьшению количества функционирующих кардиомиоцитов. В этот процесс вовлекаются не только мышечные клетки сердца, но и фибробласты, фибриллярный коллаген и гладкие мышцы сосудов. Пролиферация данных клеток вызывает ремоделирование экстрацеллюлярного пространства и является главным компонентом патологической гипертрофии. Для этого процесса характерно увеличение содержания коллагена в миокарде, что подтверждается высокими титрами аутоантител к коллагену

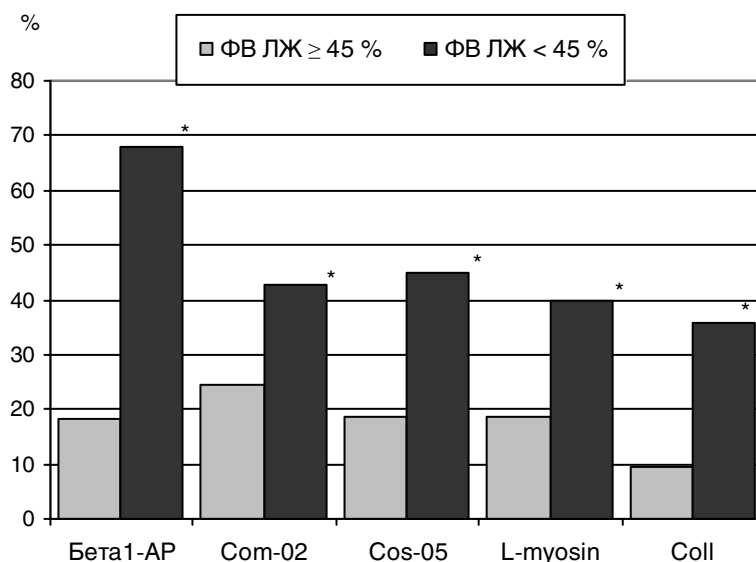


Рисунок. Частота выявления повышенного титра кардиотропных аутоантител к β_1 -АР, Com-02, Cos-05, L-myosin, Coll у пациентов пожилого возраста с ИБС в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка. * $P < 0,05$.

(Coll) у 35,71 % пациентов с систолической дисфункцией миокарда, при 9,61 % в группе сравнения. Возникшие в результате этих процессов зоны негомогенности миокарда могут стать анатомическим субстратом электрической нестабильности сердца, как было указано выше [1, 6]. Соответственно у 45,32 % пациентов с повышенным титром аутоантител к коллагену при проведении ЭКГ высокого разрешения выявлено наличие ППЖ.

Наряду со структурно-функциональными характеристиками миокарда нами изучено состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы методом оценки ВРС. Отмечено снижение общей ВРС и сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической активности у пациентов пожилого возраста с ИБС и ФВ ЛЖ < 45 % (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о нарушении вегетативной регуляции миокарда у больных с ХСН, что является, в том числе, результатом деструктивных изменений миокардиальных адренорецепторов, подтвержденных повышенным титром аутоантител к β_1 -АР миокарда, а также наличием прямой корреляционной связи титра аутоантител к β_1 -АР с показателями ВРС, характеризующими уровень симпатической активности: VF/HF ($r=0,48$; $P < 0,05$), VF ($r=0,52$; $P < 0,05$), и обратной – с показателем парасимпатической регуляции – SDNN ($r=-0,42$; $P < 0,05$).

Таким образом, исходя из полученных данных установлено, что в основе снижения сокра-

Таблица 2

Показатели ВРС у пациентов пожилого возраста с ИБС в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка

Показатель	Величина показателя (M±m) у пациентов	
	ФВ ЛЖ ≥ 45 %	ФВ ЛЖ < 45 %
RR, мс	836,61±1,56	926,16±43,70*
SDNN, мс	89,5±3,7	50,30±10,20*
RMSSD, мс	21,83±0,78	53,60±10,95*
pNN 50 %	3,54±0,06	4,95±0,48*
VLF, мс	941,03±21,38	823,15±28,94*
LF, мс	336,6±4,0	189,54±26,97*
HF, мс	211,45±1,89	137,37±6,13*
LF/HF	1,70±0,05	1,20±0,07*

тительной способности миокарда у больных ИБС лежат системные деструктивные изменения сердечной мышцы, включающие нарушение адренорецепторного аппарата миокарда, деструкцию кардиомиоцитов, сократительных волокон, изменение соединительнотканного каркаса миокарда. Об этом свидетельствуют повышенный титр аутоантител, маркирующих соответствующие структурные компоненты сердечной мышцы, и наличие достоверной прямой корреляционной связи размера полости ЛЖ с титром аутоантител к β_1 -АР, Cos-05, Coll. Это подтверждают также системные односторонние изменения титра аутоантител,

характеризующие состояние отдельных структур миокарда. В результате проведенного корреляционного анализа показано наличие достоверной положительной корреляции между титром аутоантител к Com-02 и титрами аутоантител к Coll ($r=0,42$; $P<0,05$), L-myosin ($r=0,55$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,34$; $P<0,05$), уровнем аутоантител Com-02 с β_1 -AP ($r=0,43$; $P<0,05$); уровнем аутоантител к Coll и Com-02 ($r=0,39$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,42$; $P<0,05$), L-myosin ($r=0,51$; $P<0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о диагностической значимости определения титра аутоантител к различным структурам миокарда для диагностики характера повреждения сердечной мышцы и коррекции терапии с учетом выявленных особенностей.

Выводы

1. У больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается системными деструктивными изменениями в миокарде, о чем свидетельствует повышение титра кардиотропных аутоантител, характеризующих состояние отдельных морфологических структур миокарда: к β_1 -адренорецепторам (у 68 %), Cos-05 (45,0 %), Com-02 (42,6 %), L-myosin (39,71 %) и Coll (35,7 %), а также наличие выраженной прямой достоверной корреляции конечного диастолического объема левого желудочка с титром аутоантител к β_1 -адренорецепторам ($r=0,78$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,58$; $P<0,05$), Coll ($r=0,67$; $P<0,05$).

2. У пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка меньше 45 % отмечено снижение общей вариабельности ритма сердца и сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической активности, более выраженные у больных с повышенным титром аутоантител к β_1 -адренорецепторам миокарда. Показано наличие прямой корреляционной связи титра аутоантител к β_1 -адренорецепторам с показателями вариабельности, характеризующими уровень симпатической активности: VF/HF ($r=0,48$; $P<0,05$), VF ($r=0,52$; $P<0,05$), и обратной – с показателем парасимпатической регуляции – SDNN ($r=-0,42$; $P<0,05$).

3. Важную роль в формировании зон негомогенности в миокарде больных ишемической

болезнью сердца играет растяжение и изменение соединительнотканного каркаса сердечной мышцы. Об этом свидетельствуют зависимость наличия поздних потенциалов желудочков от объема левого желудочка (поздние потенциалы желудочков регистрировали у 34,5 % пациентов с конечнодиастолическим объемом до 147 мл, у 41,6 % – 147–180 мл и у 50,1 % – с объемом более 180 мл), а также высокая частота выявления поздних потенциалов желудочков у пациентов с повышенным титром аутоантител к коллагену (45,32 %).

4. Результаты исследования свидетельствуют о диагностической значимости определения титра аутоантител к различным структурам миокарда для выявления особенностей повреждения сердечной мышцы и коррекции терапии с учетом выявленных изменений.

Литература

1. Данилова Т.А., Куприянова А.Г., Куренкова Т.В. и др. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Вестн. трансплантологии и искусственных органов.– 2004.– № 3.– С. 5–8.
2. Рулева Н.Ю., Домогатский С.П., Апарин И.С., и др. Роль аутоантител к β_1 -адренорецепторам при идиопатической дилатационной кардиомиопатии у человека // Кардиология.– 2001.– № 5.– С. 79–81.
3. Caforio A.L.P., Tona F., Bottaro S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy // Autoimmuniti.– 2008.– Vol. 41.– P. 35–45.
4. Christ T., Wettwer E., Dobrev D. et al. Autoantibodies activating human β_1 -adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes // Mol. Cell. Cardiol.– 2001.– Vol. 33.– P. 515–525.
5. Chiale P., Rosenbaum M. High prevalence of antibodies against β_1 and β_2 -adrenoreceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities // J. Am. Coll. Cardiol.– 1995.– Vol. 26.– P. 864–869.
6. Chiale P., Ferrari I. et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane, receptors antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction // Circulation.– 2001.– Vol. 103.– P. 171–175.
7. Engelhardt S., Boknik P., Keller U. et al. Early impairment of calcium handling and altered expression of function in heart of mice overexpressing the β_1 -adrenergic receptor // Faseb. J.– 2001.– Vol. 15.– P. 2718–2720.
8. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A. et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of the β_1 -adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol.– 2001.– Vol. 37.– P. 418–424.
9. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C.A. Autoantibodies against β -adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy // Circulat Res.– 1989.– Vol. 64.– P. 97–103.
10. Matsui S., Fu M. et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits // J. Mol. Cell. Cardiol.– 1997.– Vol. 29.– P. 641–655.

11. Nicholson G.C., Dawkins R.Z., McDonald B.L. et al. A classification of antiheart antibodies differentiation between heart-specific and heterophile antibodies // Clin. Immunol. Immunopathol.– 1977.– Vol. 7.– P. 349–363.
12. Ristic A., Maisch B. Cardiac rhythm and conduction disturbances: what is role of autoimmune mechanisms? // Herz.– 2000.– Vol. 25.– P. 181–188.
13. Ungerer M., Bohrn M., Else J. et al. Altered expression of β -adrenergic receptors kinase and β -adrenergic receptors in the failing human heart // Circulation.– 1998.– Vol. 87.– P. 454–464.
14. Wallukat G. The beta-adrenergic receptors // Herz.– 2002.– Vol. 27.– P. 683–690.
15. Yoshikawa T., Baba A., Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy // Circulation. J.– 2009.– Vol. 73.– P. 602–607.

Поступила 14.11.2013 г.

Рівень кардіотропних автоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від стану систолічної функції лівого шлуночка

В.Ю. Жарінова, В.О. Табакович-Вацеба, Н.Н. Пішель

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Мета роботи – вивчити титр кардіотропних автоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від стану систолічної функції лівого шлуночка.

Матеріал і методи. Обстежили 71 хворого віком у середньому (69,5±7,9) року, з них 45 пацієнтів з ІХС. На початковому етапі всім пацієнтам здійснювали електрокардіографію високої роздільної здатності з реєстрацією пізніх потенціалів шлуночків, показників варіабельності ритму серця (ВРС), виконували ехокардіографічне дослідження, а також вивчали рівень кардіотропних автоантитіл за допомогою методу імуноферментного аналізу.

Результати. У хворих на ІХС прогресування серцевої недостатності супроводжується системними деструктивними змінами в міокарді, про що свідчить підвищення титру кардіотропних автоантитіл до β_1 -адренорецепторів. У пацієнтів похилого віку з ІХС і фракцією викиду лівого шлуночка < 45 % спостерігали зниження показників загальної ВРС і зсув вегетативного балансу в бік переважання симпатичної активності, більш виражені у хворих з підвищеним титром автоантитіл до β_1 -адренорецепторів.

Висновки. Результати дослідження свідчать про діагностичне значення визначення титру автоантитіл до різних структур міокарда для виявлення особливостей пошкодження серцевого міокарда та корекції терапії.

Ключові слова: автоантитіла, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, β_1 -адренорецептори, варіабельність ритму серця, пізні потенціали шлуночків.

Level of cardiotropic autoantibodies in elderly patients with ischemic heart disease depending on left ventricular systolic function

V.Yu. Zharinova, V.A. Tabakovych-Vatseba, N.N. Pishel

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to study the titer of cardiotropic autoantibodies in elderly patients with ischemic heart disease (IHD) depending on left ventricular systolic function.

Material and methods. We have examined 71 middle-aged patients, among them 45 subjects with IHD. All patients underwent high-resolution electrocardiography, study of heart rate variability, echocardiography. Levels of cardiotropic autoantibodies were analyzed with immunoenzyme method.

Results. It was shown that in elderly patients with IHD progression of heart failure is accompanied by systemic destructive changes in myocardium, as evidenced by an increase in cardiotropic autoantibodies titer. Decrease of heart rate variability, and predominance of sympathetic activity was more pronounced in patients with high titer of autoantibodies against myocardial β_1 -adrenoreceptors.

Conclusion. The results of the study suggest diagnostic importance of titrating autoantibodies against different myocardial structures in order to identify the features of cardiac muscle injury and adjust treatment.

Key words: autoantibodies, ischemic heart disease, chronic heart failure, β_1 -adrenoreceptors, heart rate variability, ventricular late potentials.