

О.В. ЛАПШИН¹, к. мед. н.; О.И. ГЕТЬМАН², к. мед. н.

¹Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев;

²Ассоциация превентивной и антиэйджинг медицины, Киев/

Диагностика аутоиммунных механизмов заболеваний миокарда

Резюме

Діагностика аутоімунних механізмів захворювань міокарда

О.В. Лапшин, О.І. Гетьман

Стаття присвячена ролі інфекційно-імунних механізмів у патогенезі кардіоміопатій. Показано, що наявність аутоантитіл проти β_1 -адренорецепторів міокарда при дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП) безпосередньо пов'язана зі значним зниженням скоротливої функції лівого шлуночка. Таким чином, визначення рівня аутоантитіл до β_1 -адренорецепторів може бути застосовано як маркер для моніторингу перебігу і прогнозу кінцевого результату ДКМП. Визначення імунологічних показників ураження міокарда на сьогодні є необхідним критерієм діагностики, ефективності терапії, стратифікації ризику і подальшого прогнозу захворювань міокарда.

Ключові слова: захворювання міокарда, кардіоміопатія, міокардит, імунологічні показники, аутоантитіла

Summary

Diagnosis of Autoimmune Mechanisms of Myocardial Diseases

O.V. Lapshyn, O.I. Getman

The article is devoted to the role of infectious and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathies. It is shown that the presence of autoantibodies against β_1 -adrenergic receptors in the myocardium of DCM directly associated with a significant decrease in contractile function of the left ventricle. This force shall determine the level of antibodies to β_1 -adrenergic receptors may be used as a marker for monitoring the course and prognosis of the outcome of DCM. Identification of immunological parameters myocardial injury today is a necessary criterion for diagnosis, treatment efficacy, risk stratification and subsequent prognosis of myocardial disease.

Key words: myocardial disease, cardiomyopathy, myocarditis, immunological parameters, autoantibodies

В последние годы активно изучается роль инфекционно-иммунных механизмов в патогенезе кардиомиопатий. Кардиомиопатия – сборное понятие, охватывающее группу тяжелых прогрессирующих поражений миокарда, которые различаются по этиологии и патогенезу и объединены сходством клинических проявлений.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – поражение мышцы сердца, характеризующееся выраженным увеличением полостей сердца и снижением сократительной способности желудочков. Заболеваемость ДКМП составляет 5–10 человек на 100 тысяч населения в год. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще, чем женщины, особенно в возрасте 30–50 лет.

Идиопатическая ДКМП – наиболее распространенная форма кардиомиопатий неясного происхождения, морфологически характеризующаяся резко выраженным расширением (дилатацией) всех камер сердца без значительного изменения толщины стенок желудочков, при этом характерно развитие диффузного интерстициального фиброза миокарда. Главным гемодинамическим нарушением при ДКМП является неуклонное снижение инотропной функции сердца, в основном – за счет снижения систолической функции левого желудочка.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что значительная часть случаев ДКМП связана с нарушениями

клеточного и гуморального иммунитета. Различные аутоиммунные процессы, такие как вирусная инфекция, интоксикации и генетические дефекты, являются основными факторами развития ДКМП. Значительную роль в формировании этого заболевания играют миокардиты, некоторые виды которых обусловлены искаженным иммунным ответом, в результате чего в крови у большинства пациентов образуются специфические антикардиальные аутоантитела, выявляемые иногда еще до развития первых клинических проявлений ДКМП.

В ряде работ показано, что активация гуморального иммунитета у пациентов с ДКМП, сопровождающаяся гиперпродукцией различных кардиодепрессивных антител, играет значительную роль в формировании различных нарушений сердечной деятельности. Установлено, что значительная часть случаев ДКМП сопровождается аутоиммунными нарушениями, в результате которых образуются и накапливаются аутоантитела против адренорецепторов миокарда, миозина, митохондриальных белков, мускариновых рецепторов и др., а также циркулирующие иммунные комплексы и провоспалительные цитокины.

Таким образом, наличие целого ряда аутоантител против внутри- и внеклеточных кардиальных мишеней является важным доказательством роли аутоиммунных процессов при ДКМП. Эти аутоантитела способны нарушать нормальную физиологическую

деятельность кардиомиоцитов, а также выступать в качестве медиаторов в иммуномодуляции и участвовать в поражении ткани вследствие активации системы комплемента и образования циркулирующих иммунных комплексов.

Согласно точке зрения Е.Л. Насонова (1990), развитие ДКМП связано с вирус-индуцированными иммунопатологическими реакциями против кардиомиоцитов. По его данным, различные инфекционные агенты – вирусы, бактерии – вызывают аутоиммунные реакции, которые прогрессирующе разрушают ткань миокарда и приводят к ДКМП. Данные о дисбалансе между Т-хелперами (CD4) и Т-супрессорами (CD8) и присутствие в крови органоспецифических аутоантител при ДКМП подтверждают гипотезу (Magnusson Y. et al., 1994). В настоящее время в сыворотке крови больных ДКМП обнаруживают аутоантитела к различным сердечным структурам: к митохондриальному АДФ/АТФ-переносчику, ламинину, тяжелой цепи миозина, М7-антигену, но наиболее часто выявляют аутоантитела к β -адренорецепторам – у 70–90% этих пациентов обнаружены антитела против β_1 -адренорецепторов миокарда. Известно, что данные аутоантитела запускают апоптоз кардиомиоцитов, играя важную роль в патогенезе ДКМП. Наличие антител против β_1 -адренорецепторов совместно с провоспалительными цитокинами – интерлейкинами (ИЛ) ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) – способствовали усилению ремоделирования желудочков сердца и снижению их сократительной функции. Мембраны кардиомиоцитов человека содержат в основном β_1 -адренорецепторы (β_1 -АР), через которые осуществляется симпатическая иннервация сердца. β_1 -АР представляют собой гликопротеид, содержащий 477 аминокислотных остатков с молекулярной массой порядка 65 кДа.

Функционально β_1 -АР сопряжены с гуанидиннуклеотид-регуляторными белками (G-белками) и являются важным компонентом клеточной системы сигнальной трансдукции. После связывания эндогенного катехоламина (норадреналина) или экзогенного β -агониста β_1 -АР активируют стимуляторный G-белок, который, в свою очередь, приводит к активации аденилатциклазы, накоплению в клетке цАМФ и усилению инотропной функции миокарда.

Аутоантитела к β_1 -АР относятся к иммуноглобулинам класса G и способны связывать эти рецепторы. В норме антитела к β_1 -адренорецепторам в сыворотке не определяются. Они обнаруживаются в сыворотке крови примерно у 30% больных с идиопатической ДКМП (Рулева Н.Ю. и др., 2001). Потенциальная роль аутоантител к β_1 -АР в патогенезе ДКМП в настоящее время находится на стадии активного изучения. Определенная роль аутоантител к β_1 -АР в возникновении ДКМП подтверждается взаимосвязью между наличием аутоантител и функциями миокарда. Совсем недавно было показано, что наличие аутоантител при ДКМП напрямую связано со значительным снижением сократительной функции левого желудочка (Jahns R. et al., 1999). В.И. Шумаков и соавторы (1999) выявили хорошую корреляцию высокого титра аутоантител к β_1 -АР с тяжестью состояния больных с ДКМП.

Образующиеся аутоантитела принадлежат к иммуноглобулинам подкласса G-3. В последние десятилетия в комплексной терапии ДКМП часто используется метод иммуносорбции. Удаление аутоантител из крови посредством иммуносорбции приводит к улучшению гемодинамических показателей сердечной деятельности и уменьшению воспалительных процессов в миокарде. Благоприятное влияние иммуносорбции на клинический статус пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, а

также на их гемодинамические показатели связывают, в первую очередь, с удалением иммуноглобулинов подкласса G-3.

Определение уровня аутоантител к β_1 -АР может быть рекомендовано в качестве маркера для мониторинга течения и прогноза исхода ДКМП.

Таким образом, различные кардиоспецифические антитела, играющие определенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности, могут использоваться также в качестве биомаркеров для идентификации пациентов с наследственной формой ДКМП.

Диагностика ДКМП осуществляется на основании комплексной оценки клинико-инструментальных данных и исключения сходных заболеваний. Диагноз идиопатической ДКМП предполагает наличие кардиомегалии с дилатацией полостей сердца, нарушение сократительной функции миокарда; отсутствие известных этиологических факторов, вызвавших развитие ДКМП; исключение форм ДКМП известной этиологии (ишемической, алкогольной, воспалительной, гипертонической, клапанной, амилоидной, при системных заболеваниях соединительной ткани, гемохроматозе); исключение экссудативного перикардита.

В оценке гемодинамики и прогноза больных ДКМП физикальное обследование часто не имеет большой ценности. Именно поэтому плазменные биологические маркеры и такие диагностические исследования, как ЭхоКГ, ЭКГ или тест с физической нагрузкой, часто используют с целью получить дополнительную объективную информацию.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП), выделяющийся в ответ на растяжение кардиомиоцита, в настоящее время является общепризнанным маркером, позволяющим определить дальнейшую тактику лечения больного. Двукратное по сравнению с нормой повышение его концентрации в плазме крови – предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ДКМП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Другим предиктором высокой сердечно-сосудистой летальности при ДКМП со стабильной тяжелой ХСН, коррелирующим с тяжестью клинических симптомов заболевания, является концентрация ИЛ-6 в крови. Содержание норадреналина в плазме крови также считают предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Нарушения иммунитета, приводящие к длительной персистенции вируса, играют важную роль в формировании аутоиммунного процесса и при миокардите, и при ДКМП.

Миокардиты – воспалительные кардиомиопатии – относятся к приобретенным кардиомиопатиям. В большинстве случаев миокардиты вызываются посредством аутоиммунных механизмов, хотя прямые цитотоксические эффекты возбудителя и изменения, вызванные экспрессией цитокинов, могут играть значительную роль в этиологии миокардита. В некоторых случаях эпизод вирусного миокардита, часто субклинический, может запускать аутоиммунную реакцию, которая вызывает иммунологические изменения миокарда и разрушение цитоскелета, последствием чего является ДКМП с дисфункцией левого желудочка.

Имунологические показатели поражения миокарда – выявление антикардиальных аутоантител, циркулирующего сердечного антигена – позволяют определить вовлечение сердца в патологический процесс. Для обнаружения противосердечных антител применяется реакция пассивной гемагглютинации, непрямой метод иммунофлюоресценции, реакция связывания комплемента, реакция потребления антиглобулина по Штеффену и Каштан, латекс-агглютинация на коллоидных частицах и др. Поскольку

в основе миокардита лежит воспалительный процесс, в отличие от ДКМП, помимо аутоантител к миокардиальным тканям необходимо исследовать уровень тропонина Т (I) и провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-2. Определение уровня иммуноглобулинов имеет прогностическое значение, позволяет установить тяжесть и стадию заболевания; отсутствие его нормализации даже при клиническом улучшении может свидетельствовать о незаконченном процессе и возможности рецидива заболевания.

Таким образом, определение иммунологических показателей поражения миокарда в настоящее время является необходимым критерием диагностики, эффективности проводимой терапии, стратификации риска и дальнейшего прогноза заболевания.

Список использованной литературы

1. 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.
2. Sato M. Roles of accessory proteins for heterotrimeric g-protein in the development of cardiovascular diseases // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77 (10). – P. 2455–2461.
3. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C. Autoantibodies against β -adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 64. – P. 97–103.
4. 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.
5. Leiros C.P., Sterin-Borda L., Borda E. Beta-adrenergic cardiac antibody in autoimmune myocarditis // *Autoimmunity.* – 1989. – Vol. 2 (3). – P. 223–234.
6. Hausch F. Structures of Class B G Protein-Coupled Receptors: Prospects for Drug Discovery // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – doi: 10.1002/anie.201307542.