

ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИНСОДЕРЖАЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ

В.И.Волков, С.А.Серик, Э.Н.Сердобинская-Канивец,
Т.А.Ченчик, Ю.Г.Горб

*Отдел атеросклероза и ишемической болезни сердца
ГУ "Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины"
(Харьков)*

Введение

В целом ряде ретроспективных и наблюдательных исследований показаны благоприятные эффекты статинов при сердечной недостаточности (СН) [11]. Однако, большие проспективные клинические испытания (CORONA, GISSI-HF) не продемонстрировали значимой клинической пользы розувастатина при СН с систолической дисфункцией левого желудочка [8, 16]. Не смотря на эти неудачи, возможности применения статинов при СН остаются предметом активных исследований.

В настоящее время имеются убедительные доказательства важной роли иммуновоспаления в развитии и прогрессировании СН [10]. И противовоспалительные, иммуномодулирующие свойства статинов рассматриваются в качестве одного из патогенетических механизмов, определяющих их терапевтический потенциал при СН [7]. В подтверждение этому, по данным ретроспективного анализа выше упомянутого исследования CORONA розувастатин у больных СН с высоким уровнем воспалительного маркера С-реактивного белка (СРБ) приводил достоверному снижению смертности и сердечно-сосудистых событий, хотя в общей группе розувастатин не оказывал влияния на первичную конечную точку [6].

Малоизученным остается влияние статинов на патофизиологию и течение СН при сахарном диабете, который является

независимым фактором риска СН, ускоряет ее прогрессирование и существенно ухудшает прогноз [2, 5]. Согласно нашим данным одной из иммуновоспалительных детерминант диастолической и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), прогрессирования СН при сахарном диабете 2 типа являются липопротеинсодержащие иммунные комплексы (ЛП-ИК) с антителами IgA класса [3, 4].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния статинов на клинико-инструментальные признаки и течение СН у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от исходного уровня ЛП-ИК.

Материалы и методы исследования

Обследовано 72 больных сахарным диабетом 2 типа с СН I-IV функциональных классов (ФК), в том числе 48 мужчин (66,67 %) и 24 женщины (33,33 %). Возраст обследованных (60,37±0,98) лет. У всех больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 71 пациента (98,61 %) - гипертоническая болезнь. 42 больных (58,33 %) перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Постоянная форма фибрилляции предсердий выявлена у 12 (16,33 %). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обследование не включали больных с уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и/или общего холестерина (ОХС) меньше целевых, гликозилированным гемоглобином более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, экстрасистолической аритмией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл ((5-20) мг в сутки) или лизиноприл ((5-20) мг в сутки); аспирин (75 - 100) мг в сутки; диуретики (фуросемид или индапамид); β-блокаторы (бисопролол (2,5-5,0) мг в сутки или кар-

ведилол (6,25-25,00) мг в сутки); метформин ((500 - 850) мг дважды в сутки) или гликлазид MR ((30 - 60) мг в сутки) или их комбинацию. Пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ получали спиронолактон. Дигоксин (0,125-0,250 мг/сут) был назначен 4 больным.

Эффекты статинов оценивались у 42 больных с СН II-III функциональных классов и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (35 - 50) %. После 3-4 недель стандартной терапии назначался симвастатин в дозе 20 мг или аторвастатин в дозе 10-20 мг. Обследование проводилось перед назначением статинов, через 12 недель и через 12 месяцев лечения. Оценивали дистанцию, пройденную в тесте 6-минутной ходьбы, клиническое состояние по шкале оценки клинического состояния больного с хронической СН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [1]. Проводили количественную двухмерную эхокардиографию с определением ФВ ЛЖ. ЛП-ИК с антителами IgA классов (ЛП-IgA) исследовали в сыворотке иммуноферментным методом. ОХС, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) оценивали ферментативным методом с последующим расчетом ХС ЛПНП. Статистический анализ проводился с использованием программы статистической обработки данных STATISTICA (StatSoft Inc, США).

Полученные результаты и их обсуждение

В целом у пациентов с СН I-IV ФК уровень ЛП-IgA в сыворотке крови составил (1,69±0,09) ст.е. Минимальное значение - 0,93 ст.е., максимум - 4,32 ст.е, медиана - 1,45 ст.е. Для оценки эффектов статинов пациенты с СН II-III ФК и ФВ ЛЖ (35-50) % были распределены на 2 группы: с уровнем ЛП-IgA меньше (n=19, группа I) и больше (n=23, группа II) медианы.

Исходно в группе пациентов с уровнем ЛП-IgA меньше медианы ФВ ЛЖ, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы были несколько больше, а сумма баллов по ШОКС - меньше, чем в группе с уровнем ЛП-IgA больше медианы, но различия достоверными не были. Значимых отличий по липидным показателям также не установлено, хотя уровни ТГ у пациентов II группы были несколько выше, чем в группе I (таблица 1).

Таблица 1

Липопротеинсодержащие иммунные комплексы, липиды и клинко-инструментальные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа с СН II-III ФК перед назначением статинов (M±m)

Показатели	I группа, n=19	II группа, n=23	p
ЛП-IgA, ст.е.	1,26±0,09	1,76±0,11	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,00±0,18	5,06±0,19	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	0,93±0,04	0,87±0,06	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,96±0,16	2,19±0,17	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	3,17±0,19	3,19±0,17	>0,05
ФВ ЛЖ, %	43,44±2,84	40,24±1,67	>0,05
Дистанция, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы, м	274,58±23,29	264,17±28,22	>0,05
ШОКС, баллы	5,08±0,86	5,37±0,71	>0,05

После 12 недель наблюдения в группе I уровни ЛП-IgA уменьшались недостоверно, прирост ФВ ЛЖ и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы был также незначимыми, в то же время сумма баллов по ШОКС снижалась достоверно (p<0,05). После 12 месяцев лечения степень снижения уровней ЛП-IgA в группе I по сравнению с исходными достигала статистической значимости (p<0,05), увеличение ФВ ЛЖ и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы относительно исходных данных было тоже достоверным (p<0,05). По сравнению с результатами 12-недельной терапии изменения этих показателей, как и суммы баллов по ШОКС оказались незначимыми (таблица 2).

Таблица 2

Липопротеинсодержащие иммунные комплексы и клинко-инструментальные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа с СН II-III ФК I группы (n=19) в динамике лечения статинами (M±m)

Показатели	Исходно	12 недель	12 месяцев
ЛП-IgA, ст.е.	1,26±0,09	1,12±0,10	1,04±0,12*
ФВ ЛЖ, %	43,44±2,84	45,94±1,68	49,12±1,45*
Дистанция, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы, м	274,58±23,29	310,23±21,76	361,23±17,43*
ШОКС, баллы	5,08±0,86	3,57±0,51*	3,40±0,45*

Примечание. * - p<0,05 по сравнению с исходным показателем.

В группе II, в отличие от группы I, по результатам 12-недельного обследования уровни ЛП-IgA по сравнению с ис-

ходными уменьшились достоверно ($p < 0,05$). Это снижение ЛП-IgA сопровождалось значимым увеличением ФВ ЛЖ и дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы ($p < 0,05$), чего не отмечалось у пациентов группы I (таблица 3).

Таблица 3

Лipopротейносодержашие иммунные комплексы и клиничко-инструментальные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа с СН II-III ФК II группы (n=23) в динамике лечения статинами (M±m)

Показатели	Исходно	12 недель	12 месяцев
ЛП-IgA, ст.е.	1,76±0,11	1,41±0,10*	1,17±0,09*
ФВ ЛЖ, %	40,24±1,67	46,44±1,91*	49,12±1,34
Дистанция, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы, м	264,17±28,22	320,72±20,23*	401,23±24,45*
ШОКС, баллы	5,37±0,71	3,64±0,58*	3,37±0,49

Примечания: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; # - $p < 0,05$ по сравнению с показателем после 12 недель наблюдения.

После 12 месячного лечения уровни ЛП-IgA в группе II достоверно уменьшились по сравнению и с 12 недельными результатами ($p < 0,05$), а повышение ФВ ЛЖ и снижение суммы баллов по ШОКС относительно 12 недель оказались недостоверными ($p > 0,05$). В то же время установлено достоверное увеличение дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Различий между группами в динамике липидных показателей не установлено: в обеих группах к 12 неделе достоверно снижались уровни ОХС, ТГ и ХС ЛПНП ($p < 0,05$) (таблицы 4, 5). После 12 месяцев наблюдения уровни липидов по сравнению с 12 неделями терапии практически не изменялись.

Таблица 4

Липидные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа с СН II-III ФК I группы (n=19) в динамике лечения статинами (M±m)

Показатели	Исходно	12 недель	12 месяцев
ОХС, ммоль/л	5,00±0,18	4,22±0,22*	4,18±0,18*
ХСЛПВП, ммоль/л	0,93±0,04	0,98±0,06	1,01±0,07
ТГ, ммоль/л	1,96±0,16	1,59±0,15*	1,60±0,17*
ХСЛПНП, ммоль/л	3,17±0,19	2,51±0,18*	2,44±0,23*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таблица 5

Липидные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа с СН II-III ФК II группы (n=23) в динамике лечения статинами (M±m)

Показатели	Исходно	12 недель	12 месяцев
ОХС, ммоль/л	5,06±0,19	4,28±0,20*	4,26±0,17*
ХСЛПВП, ммоль/л	0,87±0,06	0,89±0,08	0,89±0,07
ТГ, ммоль/л	2,19±0,17	1,80±0,16*	1,81±0,18*
ХСЛПНП, ммоль/л	3,19±0,17	2,57±0,22*	2,55±0,21*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

При оценке результатов терапии через 12 месяцев наблюдения оказалось, что в группе I зафиксировано 9 госпитализаций по поводу ухудшения течения СН, в группе II каких-либо сердечно-сосудистых событий не отмечено.

Таким образом, при терапии статинами у больных СН с сахарным диабетом 2 типа с уровнями ЛП-IgA выше медианы по сравнению с группой пациентов с уровнями ЛП-IgA меньше медианы отмечается меньшее количество госпитализаций, более заметное и быстрое повышение ФВ ЛЖ, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. Позитивные эффекты статинов ассоциируются со значительным снижением ЛП-IK у пациентов II группы уже через 12 недель наблюдения. При этом группы с низким и высоким уровнем ЛП-IgA не отличались ни по исходному уровню ХС ЛПНП, ни по его динамике.

Полученные нами данные коррелируют с результатами ретроспективного анализа эффектов розувастатина в исследовании CORONA, согласно которым терапия розувастатином сопровождалась лучшими клиническими исходами при высоком ($\geq 2,0$ мг/л) уровне СРБ [6], что авторы связывают с противовоспалительным действием статина.

В нашем исследовании позитивные эффекты статинов были сопряжены с высоким исходным уровнем ЛП-IgA, патогенетическая значимость которых при СН, вероятно, определяется их способностью активировать моноциты с последующей секрецией провоспалительных цитокинов [12]. Цитокины, в свою очередь, индуцируют серию патофизиологических процессов,

приводящих к прогрессированию СН [10]. ЛП-IgA могут играть особую роль и в патогенезе сахарного диабета. Так, по результатам финского популяционного исследования у больных сахарным диабетом 2 типа титры IgA антител к окисленным ЛПНП были значимо выше, чем у лиц без диабета, а высокие уровни IgA антител к окисленным ЛПНП были независимым фактором риска сахарного диабета 2 типа [9].

В проведенных ранее исследованиях уменьшение содержания ЛПИК при терапии статинами показано у больных сахарным диабетом, ИБС, острым коронарным синдромом [13-15]. Этот иммуномодулирующий эффект статинов связывают как с уменьшением образования модифицированных ЛПНП вследствие гипохолестеринемического и антиоксидантного действия статинов, так и за счет непосредственного противовоспалительного действия. Поскольку в нашем исследовании группы пациентов с высоким и низким уровнем ЛП-IgA не отличались по степени снижения ХС ЛПНП, можно предполагать, что у больных СН с сахарным диабетом 2 типа снижение ЛП-IK обусловлено в первую очередь противовоспалительными эффектами статинов.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что влияние статинов на клинико-инструментальные признаки и течение СН при сахарном диабете 2 типа зависит от исходного уровня ЛП-IgA: статины проявляют положительные эффекты у пациентов с выраженной иммуновоспалительной активацией, уменьшение которой под влиянием статинов сопровождается улучшением клинической картины заболевания.

Выводы

1. У больных СН с сахарным диабетом 2 типа статины проявляют позитивные эффекты при высоких уровнях ЛП-IgA, способствуя улучшению клинического течения СН, повышению ФВ ЛЖ, увеличению дистанции, пройденной пациентами в тесте 6-минутной ходьбы.

2. Тесная ассоциация положительной клинической динамики с высоким исходным уровнем ЛП-IgA и значительным его снижением в процессе лечения статинами указывает на то, что эффективность статинов при СН у больных сахарным диабетом

2 типа определяется способностью статинов оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное действие. Вероятно, применение статинов для лечения СН наиболее оправдано у пациентов с выраженной иммуновоспалительной активацией.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. - М.: Media Medica, 2001. - 266 с.
2. Волков В.И. Сахарный диабет и сердечная недостаточность / В.И. Волков, С.А. Серик // Укр. терапев. журн. - 2010. - № 1. - С. 27 - 34.
3. Серик С.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при прогрессировании сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Серик // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2011. - № 1(50). - С. 94 - 98.
4. Серик С.А. Липопротеїновмісні імунні комплекси та фактор некрозу пухлин- α при діабетичній серцевій недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу / С.А. Серик // Кримський терапевтичний журнал. - 2010. - № 2 (15). - С. 123-127.
5. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus / T. Kishi, A. Yamada, S. Okamoto [et al.] // J. Cardiol. - 2009. - Vol. 53, № 3. - P. 341-348.
6. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis / J.J. McMurray, J. Kjekshus, L. Gullestad [et al.] // Circulation. - 2009. - Vol. 120, № 22. - P. 2188-2196.
7. Flores-Arredondo J.H. Immune modulation in heart failure: past challenges and future hopes / J.H. Flores-Arredondo, G. Garcia-Rivas, G. Torre-Amione // Curr. Heart Fail. Rep. - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 28 - 37.
8. GISSI-HF Investigators. Effect of rosvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. - 2008. - Vol. 372, № 9645. - P. 1231-1239.
9. High plasma immunoglobulin (Ig) A and low IgG antibody titers to oxidized low-density lipoprotein are associated with markers

of glucose metabolism / M. Sõmpi, M. Veneskoski, O. Ukkola [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - Vol. 95, № 5. - P. 2467-2475.

10. Kalogeropoulos A.P. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation / A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou, J. Butler // *Heart. Fail. Clin.* - 2012. - Vol. 8, № 1. - P. 113-123.

11. Lyons K.S. Statins in heart failure - where do we stand? / K.S. Lyons, G.E. McVeigh, M.T. Harbinson // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2011. - Vol. 25, № 1. - P. 99-104.

12. Monteiro R.C. Role of IgA and IgA fc receptors in inflammation / R.C. Monteiro // *J. Clin. Immunol.* - 2010. - Vol. 30, № 1. - P. 1-9.

13. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study / S.H. Choi, A. Chae, E. Miller [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52, № 1. - P. 24-32.

14. Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: Results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) trial / A.E. Fraley, G.G. Schwartz, A.G. Olsson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 53, № 23. - P. 2186-2196.

15. Role of simvastatin as an immunomodulator in type 2 diabetes / M.F. Lopes-Virella, M. Mironova, E. Stephan [et al.] // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 27, № 4. - P. 908 - 913.

16. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357, № 22. - P. 2248-2261.

Резюме

Волков В.И., Серик С.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Ченчик Т.А., Горб Ю.Г. Эффекты статинов при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня липопротеинсодержащих иммунных комплексов.

В работе проведено исследование влияния статинов на клинико-инструментальные признаки и течение сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от исходного уровня липопротеинсодержащих иммунных комплексов с антителами

класса IgA. При уровнях липопротеинсодержащих иммунных комплексов выше медианы отмечено меньшее количество госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности, более выраженное повышение фракции выброса левого желудочка и увеличение дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы. Эти позитивные клинические эффекты статинов ассоциировались со значительным снижением уровней иммунных комплексов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, статины, липопротеинсодержащие иммунные комплексы.

Резюме

Волков В.И., Серик С.А., Сердобинська-Канивец Е.М., Ченчик Т.О., Горб Ю.Г. Ефекти статинів при серцевій недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від рівня ліпопротеїнівмісних імунних комплексів.

У роботі проведено дослідження впливу статинов на клініко-інструментальні ознаки і перебіг серцевої недостатності у хворих із цукровим діабетом 2 типу залежно від вихідного рівня ліпопротеїнівмісних імунних комплексів з антитілами класу IgA. При рівнях ліпопротеїнівмісних імунних комплексів вище медіани відзначена менша кількість госпіталізацій із приводу погіршення перебігу серцевої недостатності, більш виражене підвищення фракції викиду лівого шлуночка і збільшення дистанції, пройденної в тесті 6-хвилинної ходьби. Ці позитивні клінічні ефекти статинів асоціювалися зі значним зниженням рівнів імунних комплексів.

Ключові слова: серцева недостатність, цукровий діабет 2 типу, статины, ліпопротеїнівмісні імунні комплекси.

Summary

Volkov V.I., Serik S.A., Serdobinskaia-Kanivets E.N., Chenchik T.A., Gorb Yu.G. Effects of statins in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus depending on lipoprotein-containing immune complexes levels.

The investigation of the influence of statins on clinical-instrumental signs and course of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus depending on initial levels of lipoprotein-containing immune complexes with IgA antibodies was performed in the study. In patients with lipoprotein-containing immune complexes levels higher than median less quantity of heart failure hospitalizations, more significant improvement of left ventricular ejection fraction and the increase of the distance in 6-minutes walk test were fixed. These positive clinical effects of statins were associated with the significant decrease of lipoprotein-containing immune complexes levels.

Key words: heart failure, type 2 diabetes mellitus, statins, lipoprotein-containing immune complexes.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова