

УДК: 616.12-008.46-092:616.379-008.64

Протеїнвмісні імунні комплекси та фактор некрозу пухлин-а при діастолічній серцевій недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу

С.А. Серік

*ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», Харків***Ключові слова:** серцева недостатність, діастолічна дисфункція, цукровий діабет 2 типу, фактор некрозу пухлин-а, ліпопротеїнвмісні імунні комплекси

Цукровий діабет є важливим ризик фактором уражень серцево-судинної системи. Найбільш поширеною кардіальною маніфестацією діабету є ішемічна хвороба серця (ІХС). Проте діабет є і незалежним чинником виникнення серцевої недостатності (СН). СН при діабеті зустрічається частіше ніж в загальній популяції та характеризується тяжким перебігом з високим рівнем повторних госпіталізацій та летальності [7].

Розвиток серцевої недостатності у хворих на діабет почасти зумовлюється тим, що фактори ризику СН (гіпертензія, ранній атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка) зустрічаються частіше і більш виражені в діабетичній популяції. Діабет може безпосередньо уражати структуру і функцію міокарда незалежно від інших відомих факторів СН, призводячи до розвитку специфічної діабетичної кардіоміопатії. Характерною рисою діабетичної кардіоміопатії є діастолічна дисфункція міокарда, що передуює систолічній дисфункції [3, 12]. Патолофізіологія діастолічної дисфункції при діабеті багатфакторна. Передбачається, що ушкодження міокарда при діабеті є результатом дії у першу чергу метаболічних чинників, оксидативного стресу [3, 4]. Припускається, що у патогенезі діастолічної дисфункції важливу роль можуть відігравати активні прозапальні процеси [8]. Ці множинні фактори призводять до дисфункції ендотелію, справляючи сумарний ефект. Ендотеліальна дисфункція через збільшення постнавантаження також погіршує міокардіальну функцію [4]. Разом з цим, механізми розвитку та прогресування діастолічної дисфункції міокарда при діабеті залишаються не зовсім з'ясованими і потребують

подальших досліджень.

Метою нашої роботи було порівняльне вивчення ліпопротеїнвмісних імунних комплексів (ЛП-ІК), фактору некрозу пухлин-а (ФНП-а) у співставленні з функцією ендотелію та тяжкістю СН у хворих на цукровий діабет 2 типу і без нього при діастолічній дисфункції міокарда лівого шлуночка.

Матеріал і методи

В дослідження включено 45 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з СН II-III функціональних класів зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду більше 45 %). 24 з них мали цукровий діабет 2 типу, у 21 пацієнта порушень вуглеводного обміну не встановлено. Наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка підтверджена за допомогою доплерехокардіографії за показниками трансмітрального діастолічного кровотоку. В обстеження не включали хворих з рівнем глікозилизованого гемоглобіну більш 10 %, органічними ураженнями клапанів серця, з ускладненнями ІХС і супутніми захворюваннями, що потребували спеціального медикаментозного лікування: недавніми (до 10 діб) епізодами гострої СН, вираженими порушеннями ритму (пароксизмальні тахікардії, часта екстрасистолія), хронічними запальними захворюваннями, рефрактерною артеріальною гіпертензією, анемією, хронічною нирковою недостатністю. Контрольну групу склали 19 практично здорових (без клініко-інструментальних ознак атеросклерозу та СН, порушень толерантності до глюкози). Вік обстежених - (36-74) роки.

Для оцінки тяжкості СН досліджували функціо-

Табл. 1

Клінічний та функціональний стан хворих, ендотелійзалежна вазодилатація та NT-proBNP при діастолічній СН у хворих з цукровим діабетом 2 типу і без нього ($M \pm m$)

Досліджуваний показник	Контроль (n=19)	Без цукрового діабету (n=21)	Цукровий діабет (n=24)
ШОКС, бали	1,52±0,12	3,25±0,54*	4,15±0,69*
Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби, м	572,43±24,54	267,65± 17,34**	228,65±15,22***#
Приріст діаметру плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією, Д%	9,93±1,03	6,68±1,12*	6,12±1,23*
NT-proBNP, пмоль/л	4,02±0,96	12,41±2,27**	17,34±3,12***ff

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; ** - $p < 0,01$ у порівнянні з контролем; # - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими без діабету.

нальний стан хворих за результатами тесту 6-хвилинної ходьби, клінічний стан за шкалою оцінки клінічного стану хворого з хронічною серцевою недостатністю (ШОКС) у модифікації В.Ю. Марєєва [1]. ШОКС враховує суб'єктивні та об'єктивні ознаки і симптоми СН (задишка, зміна маса тіла за останній тиждень, перебої в роботі серця, положення в ліжку, набухання шийних вен, хрипи в легенях, ритм галопу, збільшення печінки, набряки, систолічний артеріальний тиск), вираженість яких вимірюється в балах.

Для оцінки функціонального стану ендотелію досліджували ендотелійзалежну вазодилатацію у пробі з реактивною гіперемією з оцінкою приросту діаметру плечової артерії на висоті гіперемії [5]. Проводили кількісну двомірну ехокардіографію з визначенням фракції викиду лівого шлуночка, доплероєхографію з вимірюванням параметрів трансмітрального кровотоку. Для дослідження сироваткових концентрацій цитокіну ФНП-а застосовували імуноферментні набори, вироблені ТОВ «Укрмедсервіс» (Україна). N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) визначали у плазмі крові за допомогою імуноферментних тест-систем фірми «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Словаччина). ЛП-ІК, що містять антитіла IgA, IgM, IgG ізотипів, (ЛП-IgA, ЛП-IgG, ЛП-IgM, відповідно) досліджували в сироватці імуноферментним методом у власній модифікації з використанням антитіл до аполіпоротеїну-B100 з ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) людини в якості єдналих антитіл і кон'югатів антитіл до IgG, IgA, IgM з пероксидазою як індикаторних антитіл [2]. За стандарт використовували пул донорських сироваток. Концентрацію ЛП-ІК виражали в стандартних одиницях (сто.). Реакції урахували на імуноферментному фотометрі-аналізаторі «Humareader». Статистична обробка результатів з використанням параметричних та непараметричних методів.

Результати та обговорення

При співставленні клінічного стану хворих на СН з діабетом та без діабету за ШОКС достовірних від-

мінностей не встановлено, хоча сума балів у пацієнтів з діабетом була декілька більшою (таблиця 1). Проте за результатами тесту 6-хвилинної ходьби хворі на діабет проходили суттєво меншу дистанцію ($p < 0,05$), що вказує на гірший функціональний стан. При аналізі змін NT-proBNP встановлено, що рівні цього гормону у хворих на цукровий діабет 2 типу були вище, ніж у хворих без діабету ($p < 0,05$). В обох групах хворих усі ці показники були достовірно більшими, ніж в групі контролю (див. табл. 1).

Як у хворих з діабетом, так і у хворих без діабету встановлено пригнічення ендотелійзалежної вазодилатації: за результатами проби з реактивною гіперемією у всіх пацієнтів приріст діаметру плечової артерії був значно ($p < 0,05$) менше, ніж в контрольній групі (див. табл. 1). Істотних розбіжностей між групами хворих не виявлено.

Отримані дані свідчать, що при ізольованій діастолічній дисфункції лівого шлуночка у хворих на цукровий діабет 2 типу відзначаються гірші функціональні спроможності, ніж у хворих без діабету за відсутності відмінностей у клінічному стані та порушенні ендотелійзалежної вазодилатації. Це відбувається на фоні більш високих рівнів такого важливого діагностичного та прогностичного маркера СН, як NT-proBNP.

При дослідженні параметрів імунозапальної активності в обох групах хворих встановлено підвищення ФНП-а (таблиця 2). Рівень цього прозапального цитокіну у пацієнтів з діабетом був значуще більшим, ніж у хворих без діабету. Щодо ЛП-ІК, то жодний з досліджуваних типів імунних комплексів у пацієнтів без діабету істотно не змінювався (див. табл. 2). А у діабетичних хворих відзначено зростання рівнів ЛП-ІК з антитілами класу IgA та IgG. При цьому вміст ЛП-IgA перевищував показники не тільки контрольної групи, але й пацієнтів без діабету (див. табл. 2).

При кореляційному аналізі взаємовідносин імунозапальних чинників з NT-proBNP та клініко-інструментальними параметрами виявилось, що у хворих на діабет рівень ФНП-а позитивно корелював з NT-proBNP ($r = +0,42$, $p < 0,05$). З NT-proBNP корелювали і

Табл. 2

Імунозапальні чинники при діастолічній СН у хворих з цукровим діабетом 2 типу та без нього (M±m)

Досліджуваний показник	Контроль (n=19)	Без цукрового діабету (n=21)	Цукровий діабет (n=24)
ФНП-а, пг/мл	17,92±3,01	26,72±2,73*	33,14±3,12***#
ЛП-IgG, ст. о	0,99±0,09	1,12±0,11	1,24±0,10*
ЛП-IgA, ст. о.	0,97±0,10	1,19±0,14	1,51 ±0,12**»
ЛП-IgM, ст. о.	1,00±0,11	1,15±0,15	1,17±0,09

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; 2 ** - $p < 0,01$ у порівнянні з контролем; 3. # - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими без діабету.

рівні ЛП-IgA ($r = +0,47$, $p < 0,01$ та $r = +0,41$, $p < 0,05$, відповідно). ЛП-IK та ЛП-IgA позитивно корелювали з сумою балів за ШОКС ($r = +0,51$, $p < 0,01$ та $r = +0,44$, $p < 0,05$, відповідно). Крім того ЛП-IgA негативно співвідносились з приростом діаметру плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією ($r = -0,52$, $p < 0,05$). У пацієнтів без діабету виявлено лише один кореляційний зв'язок - між NT-proBNP та ФНП-а ($r = +0,47$, $p < 0,05$).

Таким чином, для діастолічної СН при цукровому діабеті 2 типу властива більш виражена імунозапальна активація, що проявляється підвищенням рівнів ЛП-IgG, ЛП-IgA та ФНП-а. У той же час у пацієнтів без діабету відзначається зростання лише ФНП-а і в меншому ступені, ніж у хворих на діабет. При цьому ФНП-а корелював з рівнем NT-proBNP і в хворих на діабет, і в хворих без діабету. А у пацієнтів з діабетом встановлено зв'язки збільшених рівнів ЛП-IK не тільки з NT-proBNP, але й дисфункцією ендотелію та клінічною тяжкістю СН.

Вочевидь, підвищення рівнів ФНП-а є загальною рисою діастолічної СН, незалежно від наявності діабету. Дійсно, на цей час існують дані про асоціацію підвищених рівнів ФНП-а з порушенням діастолічної функції міокарда у хворих на ІХС зі збереженою систолічною функцією міокарда [13]. Передбачається, що ФНП-а при розвитку діастолічної дисфункції індукує перебудову позаклітинного матріксу та апоптозу кардіоміоцитів. Ці процеси призводять до міокардального фіброзу та ремоделювання лівого шлуночка [8].

Отримані нами дані свідчать, що ЛП-IK можуть відігравати специфічну роль у маніфестації діастолічної СН при діабеті, оскільки їх рівні були підвищеними лише у хворих на діабет і їх зростання асоціювалось з погіршенням клінічного стану пацієнтів, пригніченням ендотеліозалежної вазодилатації та збільшенням NT-proBNP.

ЛП-IK, як і вільні антитіла до модифікованих ЛПНЩ, розглядаються як маркер модифікованих ЛПНЩ [14]. В ряді досліджень встановлено, що IgG антитіла до окислено модифікованих ЛПНЩ корелюють із тяжкістю СН і є предикторами необхідності госпіталізацій і смертності хворих з СН у більшому ступені, ніж мозковий натрійуретичний пептид,

як при діастолічній, так і при систолічній СН [6, 9]. Автори розглядають антитіла до окислено модифікованих ЛПНЩ як високочутливий маркер оксидативного стресу, що відображає стан окислення ліпопротеїнів на протязі тривалого періоду. Однак утворення антитіл до модифікованих ЛПНЩ має й патолофізіологічне значення. Патогенетичний потенціал антитіл повністю реалізується при утворенні ЛП-IK і залежить від їх ізотипу. ЛП-IK з антитілами, збільшення яких у циркуляції виявлено нами у хворих діабетом, мають прозапальні властивості і можуть приводити до активації моноцитів з наступною секрецією цитокінів, генерацією кисневих радикалів, активацією матриксних металопротеїназ, і до безпосереднього ушкодження ендотелію [14, 11]. За допомогою цих механізмів імунні комплекси можуть сприяти зниженню скоротності і ремоделюванню міокарда, дисфункції ендотелію і, таким чином формуванню діастолічної і систолічної дисфункції міокарда, прогресуванню СН. ЛП-IK з IgA антитілами, очевидно, також володіють прозапальним потенціалом, здатні індукувати продукцію надлишкових кількостей оксиду азоту [10].

У відповідності до наших результатів рівні ЛП-IgA у хворих на діабет з діастолічною СН збільшувались тільки по відношенню до контрольної групи, але не до пацієнтів без діабету. Підвищення ж ЛП-IgA при діабеті були значущим у порівнянні не тільки з контролем, але й з групою пацієнтів без діабету, і корелювало не лише з клінічною тяжкістю СН, зростанням NT-proBNP, але й з пригніченням ендотеліозалежної вазодилатації. Згідно даних фінського популяційного когортного дослідження, що включало 1039 чоловік, титри IgA антитіл до окислених ЛПНЩ позитивно корелювали з рівнем глюкози крові й інсуліну натще, і негативно з індексом чутливості до інсуліну [15]. У цьому дослідженні встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу титри IgA антитіл до окислених ЛПНЩ були вище, ніж в осіб без діабету, а високі рівні IgA антитіл до окислених ЛПНЩ виявилися незалежним фактором ризику цукрового діабету 2 типу. Отже, не виключено, що утворення саме IgA антитіл до модифікованих ЛПНЩ та формування імунних комплексів ЛП-IgA може бути одним з механізмів, що поєднують патогенез СН і діабету.

Щодо ЛП-IgM, то в антитіл до окислено модифікованих ЛПНЩ класу IgM, на протилежність від та IgA, передбачають наявність протективних властивостей [14]. У нашій дослідженні істотних змін ЛП-IgM не встановлено в жодній групі пацієнтів.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що при цукровому діабеті 2 типу діастолічна СН характеризується утворенням у циркуляції надлишкової кількості ЛП-ІК та більшою активацією прозапальних цитокінів. Патогенетична значущість цих імунізапальних чинників у розвитку діастолічної дисфункції міокарда при діабеті потребує подальших досліджень.

Висновки

При СН з ізольованою діастолічною дисфункцією лівого шлуночка у хворих на цукровий діабет 2 типу відзначаються гірший функціональний стан та більш високі, ніж у хворих без діабету, рівні NT-proBN.

Для діастолічної СН при цукровому діабеті 2 типу властива більш виражена імунізапальна активація, особливістю якої було зростання рівнів не тільки ФНП-а, але й ЛП-та, у найбільшій мірі, ЛП-IgA.

Загальною рисою діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з діабетом та без нього виявились взаємозв'язки між NT-proBNP та ФНП-а. Специфічною для хворих на діабет була асоціація збільшених рівнів ЛП-ІК з прогресуванням дисфункції ендотелію, зростанням рівнів NT-proBNP та погіршенням клінічного стану хворих.

Література

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. - М.: «Media Medica», 2001. - 266 с.
2. Серик С.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена // Украинский кардиологический журнал. - 2001. - № 5. - С. 36 - 40.

3. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* - 2010. - Vol. 11, № 1. - P. 31-39.
4. von Bibra H., St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis // *Diabetologia.* - 2010. - Vol. 53, № 6. - P. 1033-1045.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gough V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* - 1992. - Vol. 340, № 8828. - P. 1111-1115.
6. Charach G., George J., Afek A., et al. Antibodies to oxidized LDL as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* - 2009. - Vol. 15, № 9. - P. 770-774.
7. Cohen-Solal A., Beauvais F., Logeart D. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association // *J. Card. Fail.* - 2008. - Vol. 14, № 7. - P. 615-625.
8. Dinh W., Fritth R., Nickl W., et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2009. - Vol. 8. - P. 58 (<http://www.cardiab.com/content/8/1/58>).
9. George J., Wexler D., Roth A., et al. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody de-termination for assessment of clinical control in patients with heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* - 2006. - Vol. 8, № 1. - P. 58-62.
10. Gomez-Guerrero C., Lopez-Franco O., Suzuki Y., et al. Nitric oxide production in renal cells by immune complexes: Role of kinases and nuclear factor-kappaB // *Kidney Int.* - 2002. - Vol. 62, № 6. - P. 2022-2034.
11. Jancar S., Sanchez-Crespo M. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm // *Trends Immunol.* - 2005. - Vol. 26, № 1. - P. 48-55.
12. Karnik A.A., Fields A.V., Shannon R.P. Diabetic cardiomyopathy // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2007. - Vol. 9, № 6. - P. 467-473.
13. Kosmala W., Derzhyko R., Przewlocka-Kosmala M., et al. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance // *Coron. Artery Dis.* - 2008. - Vol. 19, № 6. - P. 375-382.
14. Lopes-Virella M.F., Virella G. Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL // *Clin. Immunol.* - 2010. - Vol. 134, № 1. - P. 55-65.
15. Sämpi M., Veneskoski M., Ukkola O., et al. High plasma immunoglobulin (Ig) A and low IgG antibody titers to oxidized low-density lipoprotein are associated with markers of glucose metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - Vol. 95, № 5. - P. 2467-2475.

Липопротеинсодержащие иммунные комплексы и фактор некроза опухолей-а при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа

С.А. Серик

У больных сахарным диабетом с диастолической сердечной недостаточностью уровни фактора некроза опухолей-а (ФНО-а) и липопротеинсодержащих иммунных комплексов (ЛП-ИК) с IgA антителами были больше, чем в контроле и у больных без диабета, а уровни ЛП-ИК с IgG антителами оказались повышенными только по сравнению с контролем. У больных без диабета установлено увеличение только ФНО-а. При диабете ЛП-ИК с IgA и IgG антителами позитивно коррелировали с уровнем N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), суммой баллов по шкале оценки клинического состояния больных с хронической сердечной недостаточностью, а ЛП-ИК с IgA антителами негативно соотносились еще и с эндотелийзависимой вазодилатацией. В обеих группах пациентов уровень ФНО-а коррелировал с NT-proBNP

Lipoprotein-containing immune complexes and tumor necrosis factor- α in patients with diastolic heart failure and type 2 diabetes mellitus

S.A. Serik

In diabetic patients with diastolic heart failure tumor necrosis factor- α (TNF- α) and lipoprotein-containing immune complexes (LP-IC) with IgA antibodies levels were higher than in controls and non-diabetic patients, LP-IC with IgG antibodies level was elevated in comparison only with control. In patients without diabetes only TNF- α level was increased. In diabetic patients LP-IC with IgA and IgG antibodies positively correlated with N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), the sum score of the scale of evaluation of clinical state in chronic heart failure, and LP-IC with IgA antibodies negatively correlated with endothelium-dependent vasodilation. In both patients groups TNF- α positively correlated with NT-proBNP.