

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНТЕЗА АНТИТЕЛ К КОЛЛАГЕНУ III ТИПА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Мясоедова Е.И.¹, Севостьянова И.В.², Шварц Ю.Г.³, Белякова И.С.², Воронина Л.П.²

¹ГБУЗ АО «Приволжская РБ», Астрахань, e-mail: k.kopnina@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru;

³ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: shwartz58@yandex.ru

Обследовано 130 больных ишемической кардиомиопатией (средний возраст – 56,8±2,1 года). У всех пациентов с ишемической кардиомиопатией (100 %) в сыворотке крови с использованием тест-системы фирмы «Имтек» (Москва) методом твердофазного иммуноферментного анализа выявлено наличие аутоантител к коллагену III типа, что может говорить о степени выраженности реструктуризации коллагена III типа во внеклеточном матриксе миокарде. В контрольной группе изучаемых антител выявлено не было. Методом корреляционного анализа установлена прямая статистически значимая взаимосвязь уровня аутоантител к коллагену III типа с анамнестическими данными пациентов (длительность ишемического и гипертонического анамнезов) и выраженностью клинических симптомов заболевания (прямая статистически значимая с наличием фибрилляции предсердий, отрицательная статистически значимая со стадией и функциональным классом хронической сердечной недостаточности и уровнем систолического артериального давления).

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, уровень аутоантител к коллагену III типа, анамнестические данные, клинические данные.

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC ASPECTS OF THE SYNTHESIS OF ANTIBODIES TO TYPE III COLLAGEN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Myasoedova E.I.¹, Sevostyanova I.V.², Shvarts Y.G.³, Belyakova I.S.², Voronina L.P.²

¹Volga district hospital, Astrakhan, e-mail: k.kopnina@yandex.ru;

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru;

³Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: shwartz58@yandex.ru

Examined 130 patients with ischemic cardiomyopathy (mean age 56,8±2,1 years). All patients with ischemic cardiomyopathy (100 %) in serum using test systems company "Imtek" (Moscow) by ELISA revealed the presence of autoantibodies to collagen type III, which may indicate the severity of the restructuring of type III collagen in the extracellular matrix of the myocardium. In the control group, the studied antibodies were not detected. The method of correlation analysis there was a direct statistically significant relationship of levels of autoantibodies to collagen type III with anamnestic data of the patients (duration of ischemic and hypertensive anamnesis) and severity of clinical symptoms (positive and statistically significant with the presence of atrial fibrillation, the negative and statistically significant with the stage and functional class of chronic heart failure and systolic blood pressure).

Keywords: ischemic cardiomyopathy, the level of autoantibodies to collagen type III, anamnestic data, clinical characteristics.

В середине XX века с внедрением ультразвуковых методов визуализации в рамках концепции мышечных заболеваний сердца в современную клиническую практику прочно вошел термин «кардиомиопатии».

Среди всех случаев кардиомиопатий самой распространенной является ишемическая, на ее долю приходится около 11–13 % [1]. Особенности ишемической кардиомиопатии (ИКМП) являются раннее развитие хронической сердечной недостаточности и высокие показатели смертности. ИКМП нередко поражает лиц трудоспособного возраста, а ее

развитие всегда означает тяжелый жизненный прогноз, что определяет высокую социальную значимость данной проблемы [2].

Несмотря на существенные результаты, достигнутые в области фундаментальной медицины, остаются открытыми вопросы, связанные с расшифровкой клеточных и молекулярных механизмов повреждения миокарда после перенесенного инфаркта миокарда.

В последнее время появились отдельные исследования относительно роли иммунологических механизмов в развитии кардиомиопатий. Поискам и идентификации потенциальных иммуногенов, способных запускать при кардиомиопатиях аутоиммунный процесс и определять в дальнейшем его специфику и направление, посвящены ряд научных работ [3-5]. Имеются данные о способности продуктов расщепления коллагенов I и III типов стимулировать антителообразование.

При ИКМП структурная перестройка миокарда затрагивает не только кардиомиоцитарный, но и интерстициальный компоненты [6-8]. Так как коллаген является основным компонентом внеклеточного матрикса миокарда, можно предположить, что иммунные нарушения, приводящие к выработке аутоантител к коллагену, играют определенную роль в развитии ИКМП.

Цель: изучить уровень антител к коллагену III типа у пациентов с ишемической кардиомиопатией и установить его взаимосвязь с клинико-anamнестическими особенностями заболевания.

Материалы и методы. В условиях кардиологического стационара ГБУЗ АО Городской клинической больницы № 4 обследовано 130 больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП), средний возраст которых составил $56,8 \pm 2,1$ года.

Критерии включения обследуемых:

- 1) инфаркт миокарда с зубцом Q, свершившийся за 6 месяцев и ранее;
- 2) систолическая дисфункция миокарда левого желудочка (фракция выброса ЛЖ по Simpson менее 45 %);
- 3) дилатация левого желудочка (индекс КДО > 110 мл/м², индекс КСО > 80 мл/м²);
- 4) проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) в покое и/или при физической нагрузке за предшествующие 6 месяцев до исследования и раньше.

Диагноз верифицировался на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования, результатов инструментальных и лабораторных исследований согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца Минздрава Российской Федерации 2013 г. и формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра). В работе использованы классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association) и классификация

В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000) и тест с 6-минутной ходьбой для определения тяжести ХСН. В таблице 1 приведена клиническая характеристика пациентов.

Таблица 1

Клиническо-anamнестическая характеристика больных ишемической кардиомиопатией

Признак/группа	Ишемическая кардиомиопатия n=130
Пол (мужской/женский), n (%)	130 (100%) /0 (0%)
Возраст, годы	56,8 [45;64]
Длительность ишемической болезни сердца, годы	4,9 [2;13]
Время после перенесенного инфаркта миокарда, годы	4,1 [1; 7]
Длительность артериальной гипертонии в анамнезе, годы	14,1 [2; 25]
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	86 (72%)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,5 [22,9; 47,9]
Курение, n (%)	50 (42%)
Стадия ХСН (по NYHA) – II А, n (%)	27 (21%)
Стадия ХСН (по NYHA) – II Б-III, n (%)	103 (79%)
2 ФК ХСН, n (%)	21 (16%)
3 ФК ХСН, n (%)	88 (68%)
4 ФК ХСН, n (%)	21 (16%)
САД, мм рт. ст.	98,5 [80; 130]
ДАД, мм рт. ст.	65,8 [58; 78]
Наличие фибрилляции предсердий, n (%)	49 (38%)

Критерии исключения обследованных из основной группы: лица старше 65 и моложе 30 лет, острые инфекционные и воспалительные процессы и/или обострения хронических заболеваний, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (менее 1 года до начала исследования), кардиохирургические вмешательства в анамнезе (включая стентирование и шунтирование коронарных артерий), пороки сердца (врожденные и приобретенные), заболевания пищеварительного тракта и дыхательной системы в фазе обострения, болезни эндокринной системы, нарушение функциональной активности почек (снижение клубочковой фильтрации – 60 мл/мин); заболевания печени с нарушением ее функций – наличие признаков печеночной недостаточности, прием снотворных препаратов, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные новообразования, аутоиммунные

заболевания и коллагенозы, давность любой хирургической манипуляции менее 6 месяцев, психические расстройства.

Группа контроля – 50 добровольцев Астраханской области, признанных здоровыми (средний возраст – $55,6 \pm 1,4$ лет).

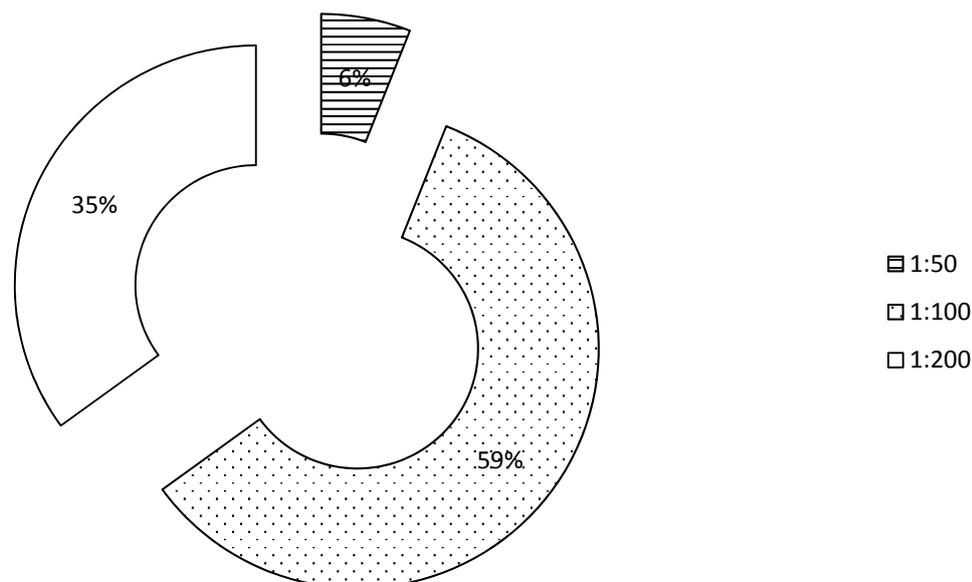
Каждый пациент добровольно подтверждал свое согласие участвовать в нашем исследовании.

В работе использована тест-система фирмы «Имтек» (Москва) с целью определения методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) аутоантител к коллагену III типа (АТКIII типа) в сыворотке крови пациентов. Измерение оптической плотности проб в нашем исследовании производилось с использованием вертикального фотометра «Анализатор иммуноферментных реакций "УНИПЛАН" АИФР-01» (ЗАО "Пикон", Россия) в комплекте с «Промывателем планшетов автоматическим "ПРОПЛАН" ППА-01» (ЗАО «Пикон», Россия).

Региональным Независимым Этическим комитетом рассмотрены материалы нашей клинической работы и выражено одобрительное мнение (заседание РНЭК от 6.11.2014 года, протокол №11).

Статистическую обработку данных производили с использованием программы «Statistica 12.0». На основании теста Колмогорова – Смирнова характеризовали тип распределения признака. Для оценки связи между количественными признаками применен метод ранговой корреляции Спирмена. Порогом статистической значимости был определён уровень равный 0,05.

Результаты. Определение АТК III типа методом ИФА позволило установить их наличие у всех пациентов с ИКМП (130 (100 %)). В контрольной группе АТК III типа выявлены не были. Полученные данные можно объяснить тем, что в норме нативный коллаген не вызывает аутоиммунные реакции, это обусловлено особенностями его сложноорганизованной высокомолекулярной структуры (три спирализованные полипептидные цепи), нерастворимостью, а также наличием эффективного барьера в сосудистой стенке из эндотелиальных клеток и базальной мембраны. Известно, что при ишемии миокарда (острая, хроническая) запускается каскад реакций, приводящих к дисбалансу синтеза/распада коллагена внеклеточного матрикса, появлению его изоформ, а также нарушается проницаемость сосудистой стенки, что делает доступными молекулы коллагена для иммунокомпетентных клеток.



Распределение пациентов с ИКМП в зависимости от уровня титра АТКIII типа

Уровни изучаемого показателя у пациентов с ИКМП выявлены следующие (рисунок). У 8 (6 %) чел. определен низкий уровень АТК III типа (титр 1:50), у 77 (59 %) чел. – средний уровень (титр 1:100) и у 45 (34 %) выявлен высокий уровень АТК III типа (титр 1:200). Различная концентрация АТК III типа в сыворотке кровиможет говорить о степени выраженности реструктуризации коллагена III типа в миокарде, который отвечает за его эластичность и растяжимость и испытывает постоянную механическую нагрузку.

Следует отметить, что аутоиммунные реакции в организме имеют как патогенетическую, так и саногенетическую направленности действия. В первом случае возможно прогрессирование реструктуризации внеклеточного матрикса под воздействием аутоагрессивных антител. Во втором, происходит активация иммунокомпетентных клеток, что приводит к уменьшению образования антител, элиминации антигенов и иммунных комплексов из крови и тканей [9].

Учитывая то, что взаимосвязь уровня АТК III типа с клиническими проявлениями болезни и анамнестическими данными у пациентов с ИКМП изучена недостаточно, мы в своей работе методом корреляционного анализа постарались выявить эти взаимосвязи.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа уровня титра АТК III типа с клинико-анамнестическими данными пациентов с ИКМП

Клинико-anamнестические данные	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p коэффициента корреляции
Стадия ХСН	r=-0,562	p=0,029
Суммарный балл по ШОКС	r=-0,415	p=0,032
ФК ХСН	r=-0,473	p=0,041
Количество ИМ в анамнезе	r=0,021	p=0,944
Длительность ИБС	r=0,386	p=0,035
Время после последнего ИМ	r=0,021	p=2,183
ФК стенокардии	r=0,003	p=2,947
ФП	r=0,399	p=0,028
Длительность гипертонического анамнеза	r=0,462	p=0,042
Уровень АД сист.	r=-0,351	p=0,046

Как демонстрируют приведенные в таблице 2 данные, уровень АТК III типа у больных ИКМП зависит от длительности гипертонического и ишемического анамнезов. Можно предположить, что перегрузка левого желудочка давлением и ишемия миокарда не только запускают процесс перестройки внеклеточного матрикса, но затем и постоянно стимулируют, тем самым индуцируя аутоиммунные реакции, т.е. чем существеннее перестройка, тем выраженнее иммунный ответ.

Выявлено, что уровень АТК III типа статистически значимо обратно связан со степенью тяжести ХСН и ее ФК, т.е. ассоциируется с клинически более благоприятным проявлением заболевания. Это можно объяснить тем, что по мере прогрессирования ХСН, включается целый ряд механизмов, направленных на поддержание структурно-функциональной целостности миокарда, в том числе и за счет смещения баланса обмена коллагена в сторону его синтеза во внеклеточном матриксе миокарда, а также происходит увеличение Т-супрессивной активности лимфоцитов, способствующей уменьшению антителообразования, для активации которой требуется время.

В нашей работе выявлена прямая статистически значимая связь наличия ФП с высоким уровнем АТК III типа. Фибрилляция предсердий является одним из самых распространенных осложнений ИБС. В качестве патофизиологических механизмов ее развития рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы, в основе которых, по указанию ряда авторов, лежит структурная перестройка внеклеточного каркаса миокарда, полученные нами данные с этим

согласуются. Нарушение нормальной структуры внеклеточного матрикса, приводит к электрической неоднородности ткани миокарда, увеличению скорости распространения волны возбуждения активации эктопий, создавая благоприятные условия для возникновения фибрилляции предсердий.

Установлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь уровня изучаемого маркера с уровнем систолического АД, т.е. чем меньше идет перестройка внеклеточного матрикса в сторону его распада, тем выше систоло-диастолические показатели левого желудочка, а, следовательно, и выше цифры АД у пациентов с ИКМП, одним из клинических проявлений которых является гипертензия.

Уровень АТК III типа в нашем исследовании не зависел от количества перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе.

Выводы. У пациентов с ИКМП выявлено наличие АТК III типа, что подтверждает факт перестройки внеклеточного матрикса миокарда и дает представление и о типе коллагена, вовлеченном в реструктуризацию при данном заболевании, а также расширяет представление об аспектах повреждения внеклеточного матрикса миокарда при изучаемом заболевании. Установленная зависимость уровня АТК III типа с анамнестическими данными и выраженностью клинических симптомов заболевания, говорит о клинико-диагностической значимости аутоиммунной составляющей патогенеза ИКМП. Выявленные нами зависимости могут позволить прогнозировать особенности течения заболевания и развитие осложнений.

Список литература

1. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 5-10.
2. Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15-16. – С. 26-28.
3. Гусакова А.М. Изучение биохимических маркеров обмена коллагена, натрийуретических пептидов и антител к миокарду при ишемической кардиомиопатии / А.М. Гусакова, О.Н. Огуркова, В.А. Казаков, Т.Е. Суслова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 117-118.
4. Демидова Л.А. Ишемическая болезнь сердца как исход нейроциркуляторной дистонии у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Л.А. Демидова, Т.Н. Панова, А.А. Демидов // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 31-38.

5. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Cellular and molecular immunology / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober // Harcourt Brase & Comp. – 2001. – P. 156.
6. Гасанов А.Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155-168.
7. Григориади Н.Е. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий / Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, А.В. Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/117-13182>.
8. Драпкина О.М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 4, № 9. – С. 417-419.
9. Лихачева Е.Б. Клинико-иммунологическая оценка эффективности мексидола при пояснично-крестцовой радикулопатии / Е.Б. Лихачева, И.И. Шоломов // Журнал Неврологии и Психиатрии. – 2006. – № 10. – С.53-58.