

Растворимая форма CD14 при сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа

В.И. Волков, С.А. Серик

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, растворимая форма CD14

Многочисленные исследования последнего десятилетия свидетельствуют о важной роли воспаления в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности (СН) [1]. В качестве потенциального индуктора воспаления при СН рассматривают бактериальный эндотоксин, который высвобождается в результате транслокации бактерий через отечную и ишемизированную стенку кишечника [11].

Одним из ключевых медиаторов, опосредующих провоспалительную активность эндотоксина, является его рецептор на моноцитах CD14. CD14 существует в двух формах – мембранной и растворимой. Мембранная форма постоянно экспрессируется на поверхности моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-лимфоцитов и других клеток. Связывание эндотоксина CD14 с последующим формированием высокоаффинного рецепторного комплекса с Toll-подобным рецептором 4 запускает активацию моноцитов, цитокиновый каскад, регулирует апоптоз, взаимодействие лейкоцитов и эндотелия. Эндотоксин также индуцирует отщепление внеклеточного домена CD14 с образованием растворимой формы этого рецептора (sCD14). Кроме моноцитов, значительное количество sCD14 продуцируют гепатоциты. sCD14 постоянно присутствует в циркуляции и проявляет свойства острофазового белка [2].

При умеренной и выраженной СН (III–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) выявлено усиление экспрессии CD14 моноцитами [5]. Повышенные уровни sCD14 у пациентов с СН ассоциируются с более выраженной диастолической и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка и являются предиктором возникновения смерти [4, 10, 13]. А полиморфизм

гена CD14 определяет риск развития СН [9]. Участие CD14 в реализации провоспалительного потенциала эндотоксина при СН подтверждается тем, что антитела к CD14 ингибируют продукцию фактора некроза опухоли α *ex vivo* в крови больных СН [7].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что CD14 вовлечен в патогенез заболеваний, обусловливающих развитие СН. Этот рецептор, вероятно, играет роль в инициации и прогрессировании атеросклероза, развитии атеротромботических осложнений [14]. CD14 участвует в регуляции чувствительности тканей к инсулину и может определять развитие ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа [3]. Нельзя исключить, что экспрессия CD14 при СН зависит от ее этиологии, а повышение уровней sCD14 может быть одним из факторов, определяющих патогенетическую связь инсулинорезистентности с СН.

Цель работы – исследование взаимосвязей sCD14 с инсулинорезистентностью при прогрессировании сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа и без него.

Материал и методы

Обследовано 72 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СН II–IV ФК, из них 34 пациента с СД 2-го типа и 38 – без СД. Из пациентов с СД у 16 больных была СН II ФК, у 18 – СН III–IV ФК. Среди больных без СД у 18 была СН II ФК, у 20 – СН III–IV ФК. Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц в возрасте (47,27±1,92) года. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В

обследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 сут) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 мес, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, экстрасистолической аритмией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Для определения sCD14 использовали иммуноферментные наборы Diaclone (Франция). Инсулин исследовали в плазме крови с помощью иммуноферментных наборов DRG (Германия). Для количественной оценки степени выраженности инсулинорезистентности использовали математическую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением индекса HOMA-IR по формуле (1).

$HOMA-IR = (\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}) / 22,5 (1)$.

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным методом. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (1972).

Статистический анализ проводили с использованием программы статистической обработки данных Statistica (StatSoft Inc, США).

Результаты и их обсуждение

Группы пациентов с СД и без него не отличались по возрасту, полу. Индекс массы тела и окружность талии у больных с СД были несколько больше, чем у больных без СД, но отличия недостоверны. Практически у всех больных диагностирована гипертоническая болезнь, 52,63 % пациентов без СД и 52,94 % пациентов с СД перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Сопоставимую долю в сравниваемых группах составили больные с постоянной формой фибрилляции предсердий. По гемодинамическим показателям, ФК СН и фракции выброса левого желудочка значимых различий не установлено (см. табл. 1).

При включении в исследование все больные получали ацетилсалициловую кислоту (75–100 мг/сут), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сопоставимых дозах

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Частота выявления у пациентов	
	без СД (n=38)	с СД (n=34)
Пол: мужчины	29 (76,32 %)	25 (73,53 %)
женщины	9 (23,68 %)	9 (26,47 %)
Гипертоническая болезнь	36 (94,73 %)	33 (97,05 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (52,63 %)	18 (52,94 %)
Постоянная форма фибрилляции предсердий	8 (21,05 %)	6 (17,65 %)
	Величина показателя (M±m)	
Возраст, годы	60,75±1,53	58,97±1,43
Индекс массы тела, кг/м ²	28,80±0,83	30,75±1,68
Окружность талии, см	94,74±2,95	97,57±4,30
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	148,19±4,20	148,73±3,89
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86,87±3,63	87,77±1,82
ЧСС в 1 мин	77,42±2,75	79,07±2,11
ФК СН	2,64±0,14	2,73±0,10
Фракция выброса левого желудочка, %	48,10±2,11	50,03±1,58
ОХС, ммоль/л	5,09±0,18	4,95±0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,04	0,94±0,04*
ТГ, ммоль/л	1,56±0,15	1,98±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,23±0,19	3,11±0,22

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов без СД ($P < 0,05$).

(эналаприл в дозе 5–20 мг/сут или лизиноприл в дозе 5–20 мг/сут). Бета-адреноблокатор биспролол в дозе 2,5–5 мг/сут принимали 19 (50 %) больных без СД и 16 (47,05 %) – с СД. 18 (47,36 %) пациентов без СД и 15 (44,12 %) с СД получали диуретики (гидрохлоротиазид и/или фуросемид). Дигоксин в дозе 0,125–0,250 мг/сут был назначен 3 больным без СД и 2 больным с СД. Кроме того, пациенты с СД принимали метформин в дозе 1000–1700 мг/сут и/или гликлазид в дозе 30–60 мг/сут.

При сравнении липидных показателей у больных с СД выявлены более низкие уровни ХС ЛПВП ($P < 0,05$), уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ отличались недостоверно. Однако у больных без СД уровень ТГ был в пределах целевых значений, а у больных с СД этот показатель заметно превышал целевой уровень (см. табл. 1).

У больных с СД при СН II ФК уровень sCD14 был больше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$). При СН III–IV ФК концентрация sCD14

Таблиця 2

Величини sCD14, інсуліна і індекса НОМА-ІР у больних с ІБС і СД 2-го типу і без нього при прогресивуванні серцевої недостатності

Показатель	Величина показателя (M±m) у пацієнтів				
	контрольної групи (n=15)	без СД		с СД 2-го типу	
		СН II ФК (n=18)	СН III-IV ФК (n=20)	СН II ФК (n=16)	СН III-IV ФК (n=18)
sCD14, мкг/мл	5,56±0,47	6,58±0,42	7,94±0,36*°	7,13±0,34*	7,68±0,31*
Інсулін, мкЕд/мл	10,45±2,91	14,89±2,58	16,89±2,45*	17,87±2,34*	21,719±2,880***°
НОМА-ІР	2,74±0,29	3,23±0,22	3,78±0,27*	7,05±0,19*	9,13±0,29***°

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$; у пациентов с СН II ФК: ° – $P < 0,05$.

увеличивалась незначительно по сравнению с таковой при СН II ФК ($P > 0,05$; табл. 2). У больных без СД при СН II ФК возрастание содержания sCD14 было несколько меньшим, чем у больных с СД ($P > 0,05$), и по сравнению с контролем не достигало уровня значимости ($P > 0,05$). В отличие от больных с СД, у пациентов без СД нарастание тяжести СН сопровождалось достоверным увеличением концентраций этого воспалительного маркера ($P < 0,05$ по сравнению с СН II ФК) (см. табл. 2). При этом, как и у больных с СН II ФК, существенных отличий между больными с СД и без него не установлено. У больных с СД уровень sCD14 отрицательно коррелировал с фракцией выброса левого желудочка – $r = -0,42$, $P < 0,05$, а у пациентов без СД достоверных взаимосвязей sCD14 с фракцией выброса не выявлено.

Таким образом, у больных с ІБС і СД 2-го типу рівень sCD14 підвищується уже при початкових проявленнях СН і має отрицательную зв'язь з фракцією виброса левого желудочка, тоді як, по даним літератури, рівні sCD14 у больних с СД без серцево-сосудистих захворювань не відрізняються від таких у здорових осіб [6]. У пацієнтів без СД концентрація sCD14 суттєво збільшується тільки при вираженій СН.

Рівні інсуліна і НОМА-ІР у больних с СН II ФК без СД підвищались недостоєрно по сравнению с группой контроля (см. табл. 2). При СН III-IV ФК ці показателі зростали в більшій степені. Однак цей приріст був статистически значимим тільки по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$). У больних с СН II ФК і СД рівень інсуліна і НОМА-ІР були більше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$), а показателі НОМА-ІР був вище, чем у больних с СН II ФК без СД ($P < 0,05$). У больних с СН III-IV ФК і СД ці параметри суттєво збільшувались: рівні інсуліна і НОМА-ІР були достоерно більше,

чем у больних с СД при СН II ФК ($P < 0,05$) і у пацієнтів с СН III-IV ФК без СД ($P < 0,05$).

При кореляційному аналізі у больних без СД виявлені достоерні зв'язі між рівнями sCD14 і содержанием інсуліна і НОМА-ІР. У больних без СД в цілому рівень sCD14 отрицательно корелював з рівнем інсуліна ($r = -0,48$, $P < 0,05$) і НОМА-ІР ($r = -0,49$, $P < 0,05$). У больних с СН II ФК достоерних кореляцій не встановлено. У больних с СН III-IV ФК сила кореляційних зв'язей була більше, чем в цілому по групі: с інсуліном – $r = -0,55$, $P < 0,05$, с НОМА-ІР – $r = -0,56$, $P < 0,05$.

У больних с СД кореляції виявлені при НОМА-ІР менше медіани, которая составила 7,53. Рівень sCD14 отрицательно корелював тільки с НОМА-ІР – $r = -0,51$, $P < 0,05$, с содержанием інсуліна яких-лібо зв'язей не встановлено.

Таким образом, у больних с СН без СД гиперинсулинемия і нарастание інсулінорезистентності при прогресивуванні СН зв'язані с підвищенням рівней sCD14. У пацієнтів с СД sCD14 був зв'язаний тільки с НОМА-ІР, но эта ассоциация не зависела от тяжести СН і была виявлена тільки у пацієнтів с относительно небольшой степеню інсулінорезистентності.

Ліпопротеїни сыворотки крови можуть грати важну роль в регуляції біоактивності ліпополісахаридів при СН. Все ліпідні фракції (ЛПНП, ЛПВП, фракції, багаті тригліцеридами) способны зв'язувати і нейтралізувати ендотоксин, что приводит к уменьшению экспрессии моноцитами CD14 [12]. Мы провели сравнительный множественный линейный регрессионный анализ зависимости между sCD14 і ліпідними показателями у больних с СН с СД і без него.

У больних с СД полученная модель характеризувалась високою степеню достоерності

Таблиця 3

Зависимость уровней sCD14 от липидных показателей у больных с сердечной недостаточностью по результатам множественной линейной регрессии

Показатель	Пациенты без СД (n=38)			Пациенты с СД (n=34)		
	$\beta \pm$ стандартная ошибка	$\beta \pm$ стандартная ошибка	P	$\beta \pm$ стандартная ошибка	$\beta \pm$ стандартная ошибка	P
ХС ЛПНП	-2,85 \pm 3,06	-3,39 \pm 3,64	0,368459	-2,47 \pm 0,37	-2,88 \pm 0,44	0,000008
ОХС	3,11 \pm 3,32	3,50 \pm 3,74	0,366091	2,30 \pm 0,39	3,01 \pm 0,51	0,000031
ХС ЛПВП	-0,37 \pm 0,74	-1,97 \pm 3,93	0,623782	-1,44 \pm 0,25	-12,99 \pm 2,27	0,000040
ТГ	-0,81 \pm 1,23	-1,10 \pm 1,69	0,524727	-1,20 \pm 0,26	-1,81 \pm 0,40	0,000382

($P < 0,00014$) и объясняла более 76 % изменчивости sCD14 (коэффициент детерминации $R^2 = 0,76349958$). Была установлена достоверная взаимосвязь показателя sCD14 со всеми липидными фракциями: неожиданно положительная (коэффициент $\beta > 0$) – с уровнем ОХС и отрицательная (коэффициент $\beta < 0$) – с ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП (табл. 3). При этом наибольшее влияние оказывал ХС ЛПНП, для которого коэффициент β был максимальным.

У больных без СД регрессионная зависимость была недостоверной ($P > 0,05$). При этом направленность ассоциаций между sCD14 и ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ носила такой же характер, как и у больных с СД.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с СН и СД, в отличие от больных без СД, ЛПНП, ЛПВП и липиды крови, богатые триглицеридами, играют значимую роль в регуляции секреции sCD14, угнетая его продукцию. В нашем исследовании у больных с СН и СД по сравнению с пациентами без СД выявлено только одно достоверное отличие – более низкий уровень ХС ЛПВП (см. табл. 1). С другой стороны, одной из особенностей дислипидемии при СД наряду с количественными изменениями липидных фракций являются и качественные изменения – увеличение процентного содержания малых плотных ЛПНП. Возможно, этими (количественными – снижение ХС ЛПВП, и качественными – малые плотные ЛПНП) отличиями липидных фракций и можно объяснить выявленное нами повышение sCD14 у больных с СД уже при начальных проявлениях СН.

Таким образом, по данным нашего исследования, при СН у больных с ИБС выявлено увеличение концентрации sCD14 как у лиц с сопутствующим СД 2-го типа, так и без него. При этом sCD14 следует рассматривать не только как маркер активации иммунной системы бактериальными эндотоксинами. Патогенетическое

значение sCD14 при СН может определяться тем, что умеренное повышение уровней sCD14 усиливает эндотоксининдуцированную активацию моноцитов, макрофагов, нейтрофилов [15]. sCD14 опосредует активацию липополисахаридами эндотелиальных, эпителиальных и гладкомышечных клеток, которые не экспрессируют на своей поверхности CD14 или экспрессируют его в небольших количествах [2].

Вместе с тем, у больных с СД характер ассоциации sCD14 с тяжестью СН, инсулинорезистентностью, липидными фракциями существенно отличался от такового у больных без СД. Эти различия могут указывать на неодинаковую патогенетическую значимость, разные механизмы регуляции секреции этой молекулы и, следовательно, на гетерогенность воспалительных процессов при развитии СН у больных с СД и без него.

Это предположение согласуется с консенсусом экспертной группы по проблеме воспаления при СН, которая была создана Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в связи с неудачными результатами клинических испытаний нескольких противовоспалительных стратегий при СН [8]. Нейтральные и даже негативные итоги многоцентровых рандомизированных клинических исследований антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии при СН не отрицают значимость воспаления в патогенезе СН. Но в соответствии с резюме экспертной группы идея об общем воспалительном механизме, который характеризует все различные формы СН, представляется нереалистической. Предполагают, что в патогенез диабетической, ишемической, гипертензивной СН могут быть вовлечены разные воспалительные процессы. И для разработки адекватных противовоспалительных подходов необходимо определение специфических воспалительных механизмов при разных формах СН.

Выводы

1. У больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа уровень sCD14 повышается уже при начальных проявлениях сердечной недостаточности и негативно соотносится с фракцией выброса левого желудочка. У пациентов без сахарного диабета существенное увеличение концентрации sCD14 происходит только при выраженной сердечной недостаточности.

2. У больных с ишемической болезнью сердца без сахарного диабета гиперинсулинемия и нарастание инсулинорезистентности при прогрессировании сердечной недостаточности ассоциируется с повышенными уровнями sCD14. У пациентов с сахарным диабетом sCD14 был взаимосвязан только с HOMA-IR независимо от тяжести сердечной недостаточности при относительно небольшой степени инсулинорезистентности.

3. При сахарном диабете, в отличие от больных без него, липопротеины низкой и высокой плотности и липиды крови, богатые триглицеридами, по-видимому, играют важную роль в регуляции секреции sCD14 при сердечной недостаточности, способствуя уменьшению его продукции.

Литература

1. Волков В.И., Серик С.А. Иммуновоспаление и сердечная недостаточность // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 248-267.
2. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U. et al. CD14 is an acute-phase protein // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172, № 7. – P. 4470-4479.
3. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia

initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 1761-1772.

4. Chrysohoou C., Pitsavos C., Barbetseas J. et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study) // Heart Vessels. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 22-26.

5. Conraads V.M., Bosmans J.M., Schuerwegh A.J. et al. Intracellular monocyte cytokine production and CD 14 expression are up-regulated in severe vs mild chronic heart failure // J. Heart Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 854-859.

6. Fernández-Real J.M., Lipez-Bermejo A., Castro A. et al. Opposite relationship between circulating soluble CD14 concentration and endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 94, № 3. – P. 615-619.

7. Genth-Zotz S., von Haehling S., Bolger A.P. et al. The anti-CD14 antibody IC14 suppresses ex vivo endotoxin stimulated tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 366-372.

8. Heymans S., Hirsch E., Anker S.D. et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 119-129.

9. Krüger S., Graf J., Merx M.W. et al. CD14 gene -260 C/T polymorphism is associated with chronic heart failure // Eur. J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 345-347.

10. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 25. – P. 3060-3067.

11. Sandek A., Anker S.D., von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure // Curr. Drug Metab. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 22-28.

12. Sandek A., Utchill S., Rauchhaus M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis – an update // Arch. Med. Sci. – 2007. – Vol. 3, № 4A. – P. 81-90.

13. Satoh S., Oyama J., Suematsu N. et al. Increased productivity of tumor necrosis factor-alpha in helper T cells in patients with systolic heart failure // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 111, № 3. – P. 405-412.

14. Shimada K., Daida H., Ma-Krupa W. et al. Lipopolysaccharide, CD14 and Toll-like receptors: an emerging link between innate immunity and atherosclerotic disease // Future Cardiol. – 2005. – Vol. 1, № 5. – P. 657-674.

15. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 379-414.

Поступила 01.10.2010 г.

Soluble forms of CD14 in heart failure patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus

V.I. Volkov, S.A. Serik

The aim of the study was the investigation of interrelations of soluble CD14 (sCD14) with degree of insulin resistance in patients with ischemic heart disease with and without type 2 diabetes mellitus in heart failure (HF) progression. Levels of sCD14 and insulin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, lipids – by enzymatic assay. Insulin resistance was evaluated with the homeostasis model (HOMA-IR). In diabetic patients sCD14 level was elevated in HF II functional class, but the increase of HF severity wasn't accompanied with its further elevation. In patients without diabetes sCD14 concentration was augmented in HF III-IV functional classes. Negative correlation of sCD14 level with insulin and HOMA-IR was revealed in non-diabetic patients. In patients with HF III-IV functional classes the correlation was most powerful. According to results of multiple linear regression in patients with diabetes sCD14 level negatively depended on low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides. There were no significant interrelations between sCD14 and lipids in patients without diabetes. Thus, in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus sCD14 level elevated already in early HF. In non-diabetic patients sCD14 level increased only in moderate-advanced HF and negatively correlated with insulin level and insulin resistance. In patients with diabetes in contrast to patients without diabetes low density lipoproteins, high density lipoproteins and triglycerides-rich lipoproteins apparently play significant role in the regulation of sCD14 secretion in HF contributing to attenuation of its production.