

Хамитова К.А., Чепурная А.Н., Никулечева В.И., Сафуанова Г.Ш.

## СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ НЕКОТОРЫМИ КАРДИОМИОПАТИЯМИ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Целью работы явилась оценка содержания и значения провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , MCP-1, противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при ХСН у больных с дилатационной и ишемической кардиомиопатией. При изучении содержания провоспалительных цитокинов, моноцитарного воспалительного белка хемокина MCP-1 и провоспалительного хемокина выявлено достоверное разнонаправленное изменение уровня провоспалительных цитокинов (снижение ИЛ-8, рост ФНО- $\alpha$ ) и хемокина MCP-1 при дилатационной и ишемической кардиомиопатией и увеличение концентрации провоспалительного хемокина ИЛ-10.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, кардиомиопатия, обусловленная ишемической болезнью сердца, ишемическая болезнь сердца, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , MCP-1

## CONTENT OF CYTOKINE INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE CAUSED BY CARDIOMYOPATHY

Khamitova K.A., Chepurnaya A.N., Nikulicheva V.I., Safuanova G.Sh.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The present article discusses the characteristics and significance of content violation of key pro-inflammatory cytokines IL-8, TNF $\alpha$ , MCP-1 and key anti-inflammatory cytokine IL-10 during pro-inflammatory stage in patients with chronic heart failure (CHF), determined by dilated cardiomyopathy (31 patient) and in CHF patients with coronary heart disease (CHD) (29 patients). EIA method with enzyme immune test systems (ZAO "Vector Best") and analyser ACCESS was used to assess the content of cytokines in the blood. The results of the study showed significant reduction of IL-8, increase of TNF $\alpha$ , MCP-1 and IL-10. Violation of adequate response of cytokines in pro-inflammatory stage enables to consider this disorder as a pathogenic unfavorable factor, leading to CHF progression in patients with dilated cardiomyopathy and CHD. Comparison of the parameters of cardiac hemodynamics, differential white blood cell count and correlation results proves that heart failure in patients with dilated cardiomyopathy and CHD have similar pathogenic origins of chronic inflammatory process.

Imbalance of IL-8, TNF $\alpha$ , MCP-1 and IL-10 does not provide protection from inflammatory and bacterial antigens. In case of inadequate and protracted inflammatory reaction, decreased cytokine-producing leukocyte function can destroy myocardium. Results of correlation analysis prove violation of linear connection and formation of atypical correlations between TNF $\alpha$  and TNF $\alpha$  monocytes and neutrophils, IL-8 and monocytes, TNF $\alpha$  and IL-10, IL-10 and lymphocytes, IL-10 and TNF $\alpha$ , IL-8 and IL-10. Increased production of TNF $\alpha$ , MCP-1 in combination with decreased IL-8 and increased IL-10 indicates staging violation accompanied by delay of transition of pro-inflammatory stage into anti-inflammatory one.

**Key words:** chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, ischemic heart failure, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , MCP-1

Термин «кардиомиопатия» обозначает «заболевание мышц сердца» (Bridgen W., 1957) и используется для обозначения заболеваний миокарда неясной этиологии с кардиомиопатией, прогрессирующим течением с формированием недостаточности кровообращения, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями ритма, тромбоэмболическими осложнениями и фатальным исходом в виде внезапной сердечной смерти. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о явной тенденции к росту распространённости кардиомиопатии (КМП) [2]. Однако до сих пор нет точных данных о распространённости КМП, как и единой классификации ведения больных с КМП и этиотропного лечения этих заболеваний [17]. В происхождении некоторых форм КМП играют роль генетические факторы, приводящие к поражению миокарда [18], вирусы [6], инфекционные поражения миокарда [11, 19, 27], алкоголь [7]. Исследователи считают, что классифицировать по генетическому принципу с уверенностью можно лишь доказанные

формы кардиомиопатии, но это не означает, что повреждение саркомера при КМП имеет только генетическую форму [6, 24, 29]. Есть результаты исследования, подтверждающие патогенетическое значение воспалительной реакции при заболеваниях лёгких и сердца [1, 4, 5, 12, 15]. Ученые считают, что реализация воспаления, его длительность и исход определяют цитокины, такие как хемокины ИЛ-8, фактор некроза опухолей ФНО- $\alpha$ , воспалительный моноцитарный белок хемокин MCP-1, провоспалительный хемокин ИЛ-10 [1, 3, 12, 15, 24, 28]. Эти цитокины играют важную роль медиаторов и регуляторов всего процесса воспаления, обеспечивают его стадийность и прогноз [13, 14]. Они же являются основными биомаркерами воспаления и нестабильности сосудов [10, 24]. Известно, что в провоспалительную стадию воспаления при любых заболеваниях содержание и продукция провоспалительных цитокинов повышается, а в противовоспалительную стадию их уровень снижается, что обеспечивает согласованность и адекватность

их воздействия. Однако при затяжных течениях воспалительной реакции продукция основного регулятора всей системы воспаления ИЛ-8 снижается [1]. При неадекватной и затянувшейся реакции воспаления увеличение провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и MCP-1 в сочетании с увеличением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 оказывает повреждающее действие на ткани, снижает цитокин-продуцирующую функцию лейкоцитов [9, 16]. Таким образом, принимая во внимание большую значимость цитокинов в обеспечении всего механизма защиты организма от бактериальных и других антигенов, можно считать весьма актуальным проведение исследования баланса цитокиновых маркеров воспаления при ХСН у больных дилатационной (ДКМП) и ишемической (ИКМП) кардиомиопатией.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить содержание ключевых провоспалительных цитокинов (хемокина ИЛ-8, фактора некроза опухоли ФНО- $\alpha$ , воспалительного моноцитарного белка хемокина MCP-1, противовоспалительного хемокина ИЛ-10) и обосновать их патогенетическую и прогностическую значимость при хронической сердечной недостаточности у больных дилатационной и ишемической кардиомиопатией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением были 60 больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК): с ДКМП – 31 пациент (28 (90,3 %) мужчин, 3 (9,7 %) женщины; средний возраст  $45,24 \pm 9,48$  года); с ИКМП – 29 больных (26 (89,66 %) мужчин, 3 (10,34 %) женщины; средний возраст  $64,21 \pm 9,65$  года). Длительность заболевания в группе больных ДКМП составила от 2 до 3 лет, с ИКМП – от 3 до 6 лет. Всем больным были проведены общеклинические исследования для подтверждения диагноза в соответствии со стандартами. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Диагноз КМП устанавливали в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра, стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с КМП и ХСН. Критерием включения было наличие диагностируемой ДКМП с применением ЭхоКГ, ЭКГ, коронарографии. Принимали во внимание снижение сократительной функции миокарда, фракции выброса (ФВ), диффузный гипокинез и изменение показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики с расширением всех полостей сердца, а также отсутствие признаков коронарного и периферического атеросклероза. Для ИКМП критериями включения были: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза коронарных, периферических артерий или перенесенного инфаркта; расширение всех камер сердца до уровня кардиоomeгалии; снижение ФВ ниже 40 %. Критериями исключения из исследования были: аортальная регургитация и стеноз, наличие протезированных клапанов, тяжёлая соматическая патология. Включение больных и здоровых в исследование происходило с их информированного

согласия в соответствии со статьёй 31 кодекса РФ «Об охране здоровья граждан». Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО БГМУ. Количественную оценку уровня цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, MCP-1, ИЛ-10 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих стандартных иммуноферментных тест-систем (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирская обл., пос. Кольцово), анализатора ACCESS. На основании калибровочного графика рассчитывались концентрации цитокинов в исследуемых образцах в пикограмм вещества на мл (пг/мл). Статистическая обработка производилась с применением программного пакета «BioStat 2007», Excel 2007 с вычислением средних величин, ошибки средней определением значимости различных средних величин с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ) и уровня статистической значимости различий ( $p$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных с ДКМП и ИКМП наблюдались признаки хронической сердечной недостаточности III и IV ФК (классификация по NYHA): одышка в покое, акроцианоз, набухание вен на шее, ортопноэ, увеличение печени, застойные хрипы в лёгких, отёки нижних конечностей, анасарка, тест 6-минутной ходьбы менее 300 м. У больных установлено расширение границ относительной тупости сердца влево на  $3,5 \pm 0,03$  см, глухость тонов сердца, систолический шум на верхушке у 17 (40 %) исследуемых с ИКМП и 11 (30 %) пациентов с ДКМП. Различные нарушения ритма имели место у 23 (79,3 %) исследуемых с ИКМП и у 28 (90,32 %) – с ДКМП: постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у 12 (38,7 %) больных с ДКМП и у 11 (37,93 %) больных с ИКМП; экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия – у 26 (83,8 %) больных с ДКМП и у 19 (65,5 %) больных с ИКМП. У всех 60 (100 %) пациентов установлены гипокинетический тип кровообращения и признаки сердечной декомпенсации, характерные для III и IV ФК. Это подтверждалось увеличением объёма обоих желудочков, снижением сократительной функции миокарда, наличием очагов гипо- и акинезии, снижением артериального давления, ударного и минутного объёмов, ударного и систолического индексов, общего периферического и удельного сопротивления. Внутрисердечная гемодинамика характеризовалась в обеих группах больных увеличением конечного систолического (КСР) и диастолического (КДР) размеров левого желудочка, конечного систолического (КСО) и диастолического (КДО) объёмов, размеров правого (ПП) и левого (ЛП) предсердий и снижением фракции выброса (табл. 1).

Нарушения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ДКМП и ИКМП оказались сходными, но более выраженными при ДКМП.

Результаты исследования содержания цитокинов показали статистически значимое снижение провоспалительного хемокина ИЛ-8 при ДКМП и ИКМП (табл. 2).

Таблица 1

Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ДКМП и ИКМП

| Показатели               | Контроль (n = 30)<br>M ± m | ДКМП (n = 31)<br>M ± m | ИКМП (n = 29)<br>M ± m | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|
| АД, мм рт. ст.           | 99,5 ± 1,60                | 83,01 ± 1,60           | 89,03 ± 1,40           | 0,000          | 0,000          | 0,635          |
| УО, мл                   | 78,41 ± 2,70               | 70,12 ± 5,18           | 72,62 ± 3,44           | 0,177          | 0,208          | 0,996          |
| УИ, мл/м <sup>2</sup>    | 49,44 ± 1,70               | 30,40 ± 1,54           | 34,10 ± 1,36           | 0,000          | 0,000          | 0,075          |
| СИ, л·мин·м <sup>2</sup> | 3,81 ± 0,23                | 2,80 ± 0,14            | 2,92 ± 0,12            | 0,000          | 0,000          | 0,515          |
| ОПС, мн·с·м <sup>2</sup> | 125,66 ± 8,1               | 64,50 ± 10,32          | 70,90 ± 7,33           | 0,000          | 0,000          | 0,786          |
| УПС, усл. ед.            | 25,07 ± 3,80               | 12,80 ± 2,45           | 14,66 ± 1,39           | 0,007          | 0,007          | 0,500          |
| КДО, мл                  | 88,46 ± 0,24               | 188,7 ± 19,20          | 123,40 ± 8,98          | 0,000          | 0,000          | 0,002          |
| КСО, мл                  | 29,26 ± 0,22               | 140,4 ± 14,70          | 58,05 ± 6,65           | 0,000          | 0,000          | 0,000          |
| КДР, мм                  | 43,02 ± 0,20               | 62,95 ± 1,92           | 50,04 ± 1,66           | 0,000          | 0,000          | 0,000          |
| КСР, мм                  | 31,00 ± 0,01               | 47,16 ± 2,30           | 34,50 ± 1,54           | 0,000          | 0,048          | 0,000          |
| ФВ, %                    | 69,40 ± 1,001              | 32,7 ± 2,77            | 33,58 ± 1,07           | 0,000          | 0,000          | 0,033          |
| ЛП, мм                   | 30,01 ± 1,10               | 45,2 ± 1,51            | 38,51 ± 1,50           | 0,000          | 0,000          | 0,003          |
| ПП, мм                   | 35,00 ± 0,03               | 44,17 ± 1,32           | 39,80 ± 1,04           | 0,000          | 0,000          | 0,010          |
| ТМЖП, мм                 | 8,01 ± 0,04                | 8,95 ± 0,30            | 10,26 ± 1,40           | 0,005          | 0,159          | 0,388          |
| ЗСЛЖ, мм                 | 10,16 ± 0,14               | 9,56 ± 0,28            | 10,26 ± 0,40           | 0,070          | 0,831          | 0,165          |

Примечание. p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий показателей при ДКМП с контролем; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей при ИКМП с контролем; p<sub>3</sub> – статистическая значимость различий показателей при ДКМП и ИКМП.

Таблица 2

Показатели содержания цитокинов у больных ДКМП и ИКМП

| Показатели   | Контроль (n = 30)<br>M ± m | ДКМП (n = 31)<br>M ± m | ИКМП (n = 29)<br>M ± m | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> | ДИ 1                        | ДИ 2                        | ДИ 3                         |
|--------------|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| ИЛ-8, пг/мл  | 121,79 ± 18,3              | 17,2 ± 3,21            | 18,8 ± 4,59            | 0,000          | 0,001          | 0,707          | 45,32–163,9;<br>t = 3,497   | 41,59–164,4;<br>t = 3,324   | -12,46–9,256;<br>t = -0,295  |
| ИЛ-10, пг/мл | 2,1 ± 1,10                 | 7,8 ± 1,09             | 14,74 ± 4,21           | 0,000          | 0,003          | 0,065          | 2,576–8,824;<br>t = 3,644   | 4,574–20,71;<br>t = 3,143   | -14,33–0,4497;<br>t = -1,879 |
| ФНО-α, пг/мл | 0,5 ± 0,20                 | 4,3 ± 0,78             | 8,2 ± 1,43             | 0,000          | 0,000          | 0,012          | -5,785–1,815;<br>t = -3,848 | -11,19–4,209;<br>t = -4,437 | -6,918–0,8823;<br>t = -2,585 |
| МСР-1, пг/мл | 154,4 ± 58,29              | 186,0 ± 12,57          | 244,8 ± 22,38          | 0,562          | 0,184          | 0,018          | -76,7–139,9;<br>t = 0,583   | -44,24–255<br>t = 1,347     | -105,8–10,2;<br>t = -2,428   |

Примечание. p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий показателей при ДКМП с контролем; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей при ИКМП с контролем; p<sub>3</sub> – статистическая значимость различий показателей при ДКМП и ИКМП; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Лейкоцитарные показатели периферической крови у больных ДКМП и ИКМП

| Показатели                     | Контроль (n = 30)<br>M ± m | ДКМП (n = 31)<br>M ± m | ИКМП (n = 29)<br>M ± m | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л | 5,5 ± 0,60                 | 8,96 ± 0,65            | 7,64 ± 0,41            | 0,000          | 0,017          | 0,017          |
| Палочкоядерные лейкоциты, %    | 3,8 ± 0,30                 | 3,8 ± 0,48             | 2,75 ± 0,35            | 0,060          | 0,058          | 0,056          |
| Сегментоядерные лейкоциты, %   | 59,1 ± 0,13                | 63,05 ± 2,9            | 60,8 ± 3,35            | 0,010          | 0,010          | 0,067          |
| Эозинофилы, %                  | 2,6 ± 0,10                 | 2,1 ± 0,01             | 1,0 ± 0,05             | 0,050          | 0,001          | 0,050          |
| Моноциты, %                    | 5,4 ± 0,10                 | 9,1 ± 0,10             | 8,1 ± 0,20             | 0,001          | 0,010          | 0,060          |
| Лимфоциты, %                   | 29,00 ± 1,20               | 26,67 ± 2,36           | 28,3 ± 1,83            | 0,113          | 0,119          | 0,575          |

Примечание. p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий показателей при ДКМП с контролем; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей при ИКМП с контролем; p<sub>3</sub> – статистическая значимость различий показателей при ДКМП и ИКМП.

Установлено повышение провоспалительного цитокина ФНО-α, хемокина МСР-1 и противовоспалительного хемокина ИЛ-10.

Анализ лейкоцитограмм показал умеренный лейкоцитоз при ДКМП, а в лейкоцитарной формуле

имело место увеличение моноцитов при ДКМП и ИКМП (табл. 3).

Известно, что цитокины являются продуцентами лейкоцитов. Их продуцируют лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и эндоте-

лиальные клетки, поэтому между лейкоцитами и цитокинами существует прямая функциональная взаимосвязь. Нарушение этой взаимосвязи является причиной нарушения системы фагоцитоза, апоптоза, презентации антигенов и способствует нарушению адекватности и стадийности реакции воспаления [4, 17, 20, 25].

Результаты корреляционного анализа показали нарушение линейных взаимосвязей и формирование нестандартных корреляций. Так, при ДКМП положительные корреляции были между ФНО- $\alpha$  и моноцитами ( $r = 0,47$ ), ФНО- $\alpha$  и нейтрофилами ( $r = 0,68$ ), а недостоверная связь была между ИЛ-8 и моноцитами ( $r = 0,13$ ), МСР-1 и ИЛ-10 ( $r = 0,047$ ). Таким образом, недостоверная корреляция сформировалась именно между важными регуляторами воспаления – ИЛ-8 и моноцитами. При ИКМП достоверные корреляции имели место между ИЛ-10 и лимфоцитами ( $r = 0,78$ ), МСР-1 и моноцитами ( $r = 0,98$ ), а недостоверные – между ИЛ-10 и МСР-1 ( $r = 0,05$ ), ИЛ-8 и ИЛ-10 ( $r = 0,030$ ). Таким образом, коррелятивная связь между цитокинами и лейкоцитами у больных ДКМП и ИКМП с ХСН III–IV ФК оказалась нестандартной и неоднозначной. Это может свидетельствовать о нарушении регулирующего взаимодействия ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , МСР-1 и ИЛ-10 на весь процесс воспалительной реакции и является маркером неблагоприятного прогноза у больных ДКМП и ИКМП.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования позволяют высказать мнение о том, что анализ содержания в крови цитокиновых биомаркеров воспаления может быть полезным в определении длительности реакции воспаления и определении жизненного прогноза у больных ДКМП и ИКМП с ХСН. К таким цитокиновым маркерам можно отнести ключевые цитокины: провоспалительный хемокин ИЛ-8, фактор некроза опухолей ФНО- $\alpha$ , моноцитарный воспалительный белок хемокин МСР-1 и противовоспалительный хемокин ИЛ-10. Эти цитокины являются важными представителями провоспалительной и противовоспалительной фаз воспаления. Они играют роль универсальных медиаторов всего каскада иммунного реагирования как единого целого и определяют согласованность действий иммунной, эндокринной, гемопозитической и фагоцитарной систем [3, 4, 10, 11, 23, 24, 25, 26]. Цитокины, продуцируемые моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками, обеспечивают активацию своих продуцентов, то есть находятся в прямой функциональной зависимости от лейкоцитов на всех этапах их созревания. Они способны стимулировать или угнетать функции друг друга и образуют единую активную систему регуляции всего гомеостаза человека [10, 13, 14, 29]. Наши исследования позволили оценить содержание ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , МСР-1 и ИЛ-10, и попытаться оценить их патогенетическую и прогностическую значимость при ДКМП и ИКМП с ХСН. Известно, что при адекватной воспалительной реакции содержание провоспалительных цитокинов увеличивается

в первую провоспалительную стадию, а для второй противовоспалительной стадии характерна экспрессия противовоспалительных цитокинов [1, 4]. Однако увеличение продукции ФНО- $\alpha$ , МСР-1 в сочетании с фатальным снижением содержания ИЛ-8 и увеличением ИЛ-10 может указывать на нарушение стадийности течения реакции воспаления с задержкой перехода её в завершающую стадию у больных с ХСН, обусловленную ДКМП и ИКМП. Длительное увеличение в организме провоспалительных цитокинов стимулирует внедрение их в миокард, способствует повреждению кардиомиоцитов и ремоделированию миокарда, причем сами цитокины участвуют в ней [20, 29]. Цитокины обнаружены и в атеросклеротических бляшках, и на внутренней поверхности сосудов [10], что может играть определенную патогенетическую роль в формировании ИКМП. Нарушение баланса цитокинов является, по мнению многих исследователей, очень опасным, так как это стимулирует повреждающее воздействие цитокинов на ткани, вызывает их некроз и является маркером неблагоприятного прогноза. При неадекватном балансе цитокинов активируется процесс атеросклеротических нарушений [21], мутации миозина, трансформации гранулематозного фиброза и развитие миокардита [20]. Есть мнение исследователей, которые считают ФНО- $\alpha$ , МСР-1, ИЛ-10 витальными цитокинами в экспансии у пациентов кардиоваскулярной патологии, в частности, хронического миокардита. Цитокины в таком неадекватном сочетании оказывают также иммуносупрессивное действие, нарушают цитокин-продуцирующую функцию лейкоцитов, фагоцитоза и апоптоза антигенов. В настоящее время немало сообщений о значении миокардитов, как причины ДКМП [5, 8, 22]. По мнению ученых, миокардит вызывает воспаление из-за воздействия на миокард бактериальных, вирусных антигенов или воздействие на него антител к миоцитам [4, 12, 26]. Длительный субклинический процесс воспаления приводит к нарушению баланса цитокиновых медиаторов воспаления, усиливая свое разрушительное действие на миокард, что способствует развитию ХСН у больных ДКМП и ИКМП.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение содержания цитокиновых маркеров воспаления при хронической сердечной недостаточности у больных ДКМП и ИКМП даёт дополнительную возможность рассматривать нарушение их баланса в качестве неблагоприятного патогенетического фактора, способствующего прогрессированию хронической сердечной недостаточности у этого контингента больных. Степень нарушения содержания провоспалительных цитокинов: хемокина ИЛ-8, фактора некроза опухолей ФНО- $\alpha$ , моноцитарного воспалительного белка МСР-1 и противовоспалительного хемокина ИЛ-10, – связана с клинической выраженностью ХСН. Снижение уровня хемокина ИЛ-8, повышение уровня фактора некроза опухолей ФНО- $\alpha$ , моноцитарного воспалительного белка хемокина МСР-1, противовоспалительного хемокина ИЛ-10 можно считать предиктором неблагоприят-

ного прогноза и фактором прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Анализ баланса ключевых цитокинов, осуществляющих контроль за состоянием системы защиты организма больных от бактериальных и других антигенов, предполагает возможность усовершенствования терапевтических подходов в лечении декомпенсированных больных с ДКМП и ИКМП.

### ВЫВОДЫ

1. У больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA, обусловленной дилатационной и ишемической кардиомиопатией, выявлено нарушение баланса цитокиновых маркеров воспаления: уменьшение содержания провоспалительного хемокина ИЛ-8, увеличение фактора некроза опухолей ФНО- $\alpha$ , моноцитарного воспалительного белка хемокина MCP-1 и противовоспалительного хемокина ИЛ-10, что может свидетельствовать о хронизации, агрессивности и нестабильности воспалительной реакции у этого контингента больных.

2. Нарушение баланса цитокиновых маркеров воспаления может быть причиной нарушения стадийности, хронизации реакции воспаления и прогрессирования сердечной недостаточности у больных ДКМП и ИКМП.

3. Результаты сопоставления показателей сердечной гемодинамики, лейкоцитограммы, баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов позволяют высказать предположение о том, что хроническая сердечная недостаточность у больных дилатационной и ишемической кардиомиопатией имеет схожие патогенетические корни хронического воспалительного процесса у этого контингента больных.

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Азнабаева Л.Ф., Никуличева В.И., Козырева Л.С. Иммунологические особенности больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 52–54.

Aznabaeva LF, Nikulicheva VI, Kozyreva LS. (2010). Immunological features of patients with severe community-acquired pneumonia and their prognostic significance [Immunologicheskie osobennosti bol'nykh s tyazhelyy formoy vnebol'nichnoy pnevmonii i ikh prognosticheskaya znachimost']. *Tsitokiny i vospalenie*, 9 (2), 52–54.

2. Алаева Е.Н., Нарусов О.Ю., Сайфуллина А.А., Терещенко С.Н. Эпидемиология дилатационной кардиомиопатии // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 56–61.

Alaeva EN, Narusov OY, Safiullina AA, Tereshchenko SN. (2012). Epidemiology of dilated cardiomyopathy [Epidemiologiya dilatatsionnoy kardiomiopatii]. *Kardiologiya*, (5), 56–61.

3. Ациферова М.А., Казакова А.А., Александров Г.А. Местные системные эффекты интерлейкина-8 // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 65.

Atsyferova MA, Kazakova AA, Aleksandrov GA. (2002). Local systemic effects of interleukin-8 [Mestnye sistemnye efekty interleykina-8]. *Tsitokiny i vospalenie*, 1 (2), 65.

4. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталап В.В., Коломыцева И.С., Сизова И.Н., Волыкова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 8. – С. 19–25.

Barbarash OL, Usoltseva TN, Kashtalap VV, Kolomytseva IS, Sizova IN, Volykova MA, Shibanova IA. (2014). Role of subclinical inflammation in the progression of atherosclerosis in the year following myocardial infarction [Rol' subklinicheskogo vospaleniya v progressirovaniy ateroskleroza v techenie goda posle infarkta miokarda]. *Kardiologiya*, 54 (8), 19–25.

5. Белявский Е.А., Зыков К.А., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Скворцов А.А., Щедрина А.Ю., Терещенко С.Н. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. – 2010. – № 8. – С. 62–71.

Belyavskiy EA, Zykov KA, Narusov OY, Masenko VP, Skvortsov AA, Shchedrina AY, Tereshchenko SN. (2010). Inflammatory cardiopathy: modern state of the problem [Vospalitel'naya kardiomiopatiya: sovremennoe sostoyanie problemy]. *Terapevticheskiy arkhiv*, (8), 62–71.

6. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Дземешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Сулимов В.А., Аbugov С.А., Заклязьминская Е.В., Донников А.Е., Кадочникова В.В. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению // Терапевтический архив. – 2011. – № 9. – С. 41–48.

Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Dzemeshkevich SL, Frolova YV, Sedov VP, Gagarina NV, Sulimov VA, Abugov SA, Zaklyazminskaya EV, Donnikov AE, Kadochnikova VV. (2011). Dilated cardiomyopathy as a clinical syndrome: experience of nosological diagnosis using biopsy and approaches to the treatment [Dilatatsionnaya kardiomiopatiya kak klinicheskiy sindrom: opyt nozologicheskoy diagnostiki s ispol'zovaniem biopsii i podkhody k lecheniyu]. *Terapevticheskiy arkhiv*, (9), 41–48.

7. Жиров И.В., Сарбалинова Г.К. Алкоголь и сердечная недостаточность. Дилатационная и алкогольная кардиомиопатия: сходство и различия // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 6 (28). – С. 308–310.

Zhirov IV, Sarbalinova GK. (2004). Alcohol and heart failure. Dilated cardiomyopathy and alcohol: similarities and differences [Alkogol' i serdechnaya nedostatochnost'. Dilatatsionnaya i alkogol'naya kardiomiopatiya: skhodstvo i razlichiya]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 5 (6), 308–310.

8. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: новые подходы к решению актуальной проблемы // Украинский ревматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 11–16.

Kovalenko VN, Nesukay EG, Chernyuk SV. (2009). Myocarditis: new approaches to the solution of topical problem [Miokardit: novye podkhody k resheniyu

aktual'noy problemy]. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal*, (1), 11-16.

9. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 639 с.

Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Meshkova RI. (2011). Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology [*Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshchey immunologii*]. Moskva, 639 p.

10. Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Арефьева А.М., Акчурин Р.С., Красникова Т.Л. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий больных ИБС // *Терапевтический архив*. – 2008. – № 4. – С. 63–69.

Kukhtina NB, Arefyeva TI, Arefyeva AM, Akchurin RS, Krasnikova TL. (2008). Expression of chemokines and cytokines in atherosclerosis plaques and inner shell of the arteries in patients with ischemic heart disease [Ekspressiya khemokinov i tsitokinov v ateroskleroticheskikh blyashkakh i vnutrenney obolochke arteriy bol'nykh IBS]. *Terapevticheskiy arkhiv*, (4), 63-69.

11. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 352 с.

Moiseev VS, Kiyakbaev GK. (2012). Cardiomyopathy and myocarditis [*Kardiomiopatii i miokardity*]. Moskva, 352 p.

12. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Люкова Т.К., Проваторов С.И., Арефьева А.М., Кухтина Н.Б. Маркеры воспаления моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1) и С-реактивный белок в крови пациентов с нестабильной стенокардией воспаления // *Терапевтический архив*. – 2006. – Т. 78, № 6. – С. 66–69.

Krasnikova LT, Arefyeva TI, Lyukova TK, Provatorov SI, Arefyeva AM, Kukhtina NB. (2006). Inflammatory markers monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) and C-reactive protein in the blood of patients with unstable inflammation angina [Markery vospaleniya monotsitarnyy khemotaksicheskii belok 1 (MCP-1) i C-reaktivnyy belok v krvi patsientov s nestabil'noy stenokardiey vospaleniya]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 78 (6), 66-69.

13. Татенкулова С.И., Мареев В.Ю., Зыков К.А., Бакланова Н.А., Белявский Е.А., Беленков Ю.Н. Иммуные механизмы воспаления при дилатационной кардиомиопатии // *Кардиология*. – 2009. – Т. 49, № 2. – С. 4–8.

Tatenkulova SI, Mareyev VY, Zykov KA, Baklanova NA, Belyavskiy EA, Belenkov YN. (2009). Immune mechanisms of inflammation in dilated cardiomyopathy [Immunnye mekhanizmy vospaleniya pri dilatatsionnoy kardiomiopatii]. *Kardiologiya*, 49 (2), 4-8.

14. Цурко В.В., Леоненко И.В., Егоров И.В., Красносельский М.Я. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе // *Терапевтический архив*. – 2009. – Т. 86, № 6. – С. 92–96.

Tsurko VV, Leonenko IV, Egorov IV, Krasnoselskiy MY. (2009). Role of mediators in immunopathogenesis of inflammation in cardiovascular diseases and osteoporosis [Rol' mediatornykh mekhanizmov v immunopatogeneze

vospaleniya pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh i osteoporozе]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 86 (6), 92-96.

15. Чепурная А.Н., Никуличева В.И., Хамитова К.А., Рахматуллина А.Р., Сафуанова Г.Ш. Актуальные аспекты и место нарушений иммунитета в патогенезе дилатационной и ишемической кардиомиопатий // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 58–64.

Chepurmaye AN, Nikulicheva VI, Khamitova KA, Rakhmatullina AR, Safuanova GS. (2011). Topical aspects and immune system disorders in the pathogenesis of dilated and ischemic cardiomyopathy [Aktual'nye aspekty i mesto narusheniy immuniteta v patogeneze dilatatsionnoy i ishemicheskoy kardiomiopatii]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, 6 (3), 58-64.

16. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 747 с.

Yarilin AA. (2010). Immunology [*Immunologiya*]. Moskva, 747 p.

17. Aleksova A, Sabbadini G, Merlo M, Pinamonti B, Barbati G, Zecchin M, Bussani R, Silvestri F, Iorio AM, Stolfo D, Dal Ferro M, Dragos AM, Meringolo G, Pyxaras S, Lo Giudice F, Perkan A, di Lenarda A, Sinagra G. (2009). Natural history of dilated cardiomyopathy: from asymptomatic left ventricular dysfunction to heart failure – a subgroup analysis from the Trieste Cardiomyopathy Registry. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 10 (9), 699-705.

18. Antunes MJ, Prieto D, Sola E. (2010). Cardials transplantation: five years activity. *Rev. Port. Cardiol.*, 29 (5), 731-748.

19. Bridgen W. (1957). Uncommon myocardial then oncoronary cardiomyopathies. *Lancet*, 273, 1179-1184.

20. Dec Y. (2003). Introduction to clinical myocarditis. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. New Jersey, 257-282.

21. Kleeman R, Ladelaaz S, Kooistra T. (2008). Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc. Res.*, 79, 360-376.

22. Maisch B, Richter A, Koelsch K, Alter P, Funck R, Pankuweit S. (2006). Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herr*, 31 (9), 881-890.

23. Mikaida N. (2000). Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int. J. Hamatol.*, 72, 391-402.

24. Muyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, Lüers C, Scherer M, Binder L, Pieske B, Herrmann-Lingen C. (2010). Elevated serum level of interleukin-10 and tumor necrosis factor are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factor. *Psychosomatics*, 51 (3), 248-256.

25. Olson T, Kishimoto N, Whitb FG, Michels VV. (2001). Mutations that alter the surface charge of alpha tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 33 (4), 723-732.

26. Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Consani C, Ghiadoni L, Filippi C, Cristofani R, Panicucci E, Migliori M, Sidoti A, Biagioli M, Boracelli D, Barsotti G, Tetta C, Consani C, Ghiadoni L, Filippi C, Cristofani R, Panicucci E, Migliori M, Sidoti A, Biagioli M, Boracelli D, Barsotti G, Tetta C. (2006). Interleukin-8 is a powerful prognostic

predictor of all-cause and cardio vascular mortality in dialytic patients. *Nephron. Clin. Pract.*, 102 (2), 51-58.

27. Sanbe A. (2013). Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium. *Biol. Pharm. Bull.*, 36 (1), 18-22.

28. Sigusch HH, Lehmann MH, Reinhart D, Henke A, Zell R, Leipner C, Figulla HR. (2006). Chemotactic activity

of serum obtained from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pharmazie*, 61 (8), 706-709.

29. Timonen P, Magga J., Timonen P, Magga J, Risteli J, Punnonen K, Vanninen E, Turpeinen A, Tuomainen P, Kuusisto J, Vuolteenaho O, Peuhkurinen K. (2008). Cytokines, interstitial collagen and ventricular remodelling in dilated cardiomyopathy. *Int. J Cardiol.*, 124 (3), 293-300.

#### Сведения об авторах

#### Information about the authors

**Хамитова Ксения Амировна** – аспирант кафедры терапии и общеврачебной практики Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел. (347) 272-89-80; e-mail: khamitovaks@list.ru)

**Khamitova Kseniya Amirovna** – Postgraduate at the Department of General Medicine and General Practice of the Institute of Continuing Professional Education of Bashkir State Medical University (450000, Ufa, ul. Lenina, 3; tel. (347) 272-89-80; e-mail: khamitovaks@list.ru)

**Чепурная Анна Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общеврачебной практики Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Cherupnaya Anna Nikolaevna** – Candidate of Medical Sciences, Professor at the Department of General Medicine and General Practice of the Institute of Continuing Professional Education of Bashkir State Medical University

**Никulichева Валентина Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общеврачебной практики Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Nikulicheva Valentina Ivanovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of General Medicine and General Practice of the Institute of Continuing Professional Education of Bashkir State Medical University

**Сафуанова Гузьяль Шагбановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и общеврачебной практики Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Safuanova Guzyal Shagbanovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Medicine and General Practice of the Institute of Continuing Professional Education of Bashkir State Medical University