

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи  
УДК 616.12-008.46

**МАДАЛБЕКОВА ОЙДИН АЛБАТИРОВНА**

**СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ  
ОРГАНИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ДИЛАТАЦИОННОЙ  
КАРДИОМИОПАТИИ**

**5А 510103 ТЕРАПИЯ**

**Диссертация для получения степени магистра**

**Научный руководитель:**

**кандидат медицинских наук**

**Усманова У.И**

**Андижан – 2015**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ  
АННОТАЦИЯ МАГИСТРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

Факультет: Лечебный

Магистр студент:

О.А. Мадалбекова

Кафедра: ВОП-1

Научный руководитель:

к.м.н. У.И. Усманова

Учебные годы 2012-2015

Специальность: Терапия

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических выраженной ХСН составляют не менее 25% взрослого населения (около 5 млн. чел.) причем ежегодно регистрируется до 400 тыс. новых случаев. В 2002 году в Российской Федерации (РФ) насчитывалось 8.1 млн. человек с четкими признаками ХСН, из которых 3.4 млн. имели терминальную стадию с III-IV функциональным классом (ФК) по NYHA. Серьезность ситуации усугубляется крайне неблагоприятным прогнозом. За последние 30 лет смертность от ХСН в РФ увеличилась в 4 раза и составляет примерно 300 тыс. случаев в год. По данным Фрамингемского исследования, основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В 70% случаев именно она выступает этиологическим фактором декомпенсации ХСН. Важно отметить, что в возникновении и прогрессировании ХСН также имеет место некоронарогенные заболевания миокарда, в частности дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). В тоже время большинство аспектов этого фатального состояния нуждается во всестороннем

уточнении и изучении. В частности, остаётся малоизученным вопросы неспецифических иммунных сдвигов у больных ХСН при ДКМП.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить состояние неспецифического звена иммунной системы у больных ХСН на фоне ДКМП и оценить тяжесть заболевания с нейроиммунных позиций.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЙ**

1. Клиническая характеристика обследованных лиц. Определение диагностических критериев больных ХСН с ДКМП.
2. Охарактеризовать динамику показателей, отражающую неспецифическую иммунологическую реактивность организма у здоровых лиц и у больных ХСН на фоне ДКМП.
3. Определить уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в сыворотке крови у здоровых лиц и у больных ХСН с ДКМП.
4. Определить взаимосвязь уровня С-РБ, МНУП клинико-эхокардиографическими данными обследованных лиц.

### **МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Необходимая аппаратура для исследования имеется на базе кафедры АГМИ. Базой для научно-исследовательской работы АГМИ являются терапевтические отделения и лаборатория клиники АГМИ.

В данной работе проанализированы результаты иммунологического и биохимического обследования 70 лиц мужского и женского пола в возрасте от 40 до 69 лет, страдающих ДКМП осложненной ХСН II стадии и со II по IV функционального класса (I-IV функциональный класс по НУНА, 1964), из них контрольная группа состояла из 20 человек относительно здоровых лиц, не имеющих патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, проживающих в Андижанской области. Длительность заболевания составляла 2 до 7 лет.

### **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Клиническая характеристика обследованных лиц. Определение диагностических критериев ДКМП с сердечной недостаточностью
2. Исследование показателей неспецифической резистентности организма – содержание лейкоцитов, лимфоцитов, состав лейкоцитарной формулы периферической крови и СОЭ;
3. Исследование фагоцитарной активности крови: определение фагоцитарного показателя (ФП) и фагоцитарного числа (ФЧ);
4. Определение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка (С-РБ);
5. Определение содержания мозгового натрийуретического пептида.

### **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

1. В ходе комплексного исследования выявлена корреляционная связь и диагностическая значимость нарушения иммунной системы при ДКМП, что может использоваться в качестве показателей тяжести и прогрессирования заболевания.
2. Полученные клиничко-биохимические данные могут быть использованы в качестве дополнительных методов диагностики и дифференциально-диагностических критериев СН при ДКМП.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Сделан очередной шаг по проведению комплексного обследования больных ДКМП с иммунных позиций. Полученные данные позволили получить представление о характере нарушения иммунного статуса у больных ХСН с ДКМП.
2. Представлен анализ иммунологической реактивности организма при ДКМП в зависимости от тяжести заболевания. Отмечено, что при повышении концентрации С-РБ, МНУП с параллельным нарастанием тяжести клинических проявлений ХСН, выявлялся дисбаланс изучаемых иммунологических показателей.
3. Установлена корреляционная связь между МНУП, СРБ в крови и тяжестью клинического состояния больного.

## **СТРУКТУРА И ОБЪЁМ РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 92 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики обследованных лиц, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 103 источников, из них 58 авторов дальнего зарубежья. Диссертация проиллюстрирована 14 таблицами, 7 рисунками.

## **ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Изменения тяжести СН на фоне ДКМП обусловлено повышением активности ключевых ферментов натрийуретических пептидов в организме, что проявляется высоким уровнем мозговой фракции натрийуретического пептида в сыворотке крови.
2. ХСН на фоне ДКМП сопровождается дисбалансом в системе неспецифического иммунитета и снижением интенсивности фагоцитарных реакций; уменьшением численности макрофагально-моноцитарного ряда крови, в частности, моноцитов, а также увеличением уровня лимфоцитов, что свидетельствует о дисфункции в структуре неспецифического иммунитета. Это показывает то, что при ХСН происходит дальнейшее нарушение процессов клеточного иммунитета.
3. Сравнительный анализ уровня МНУП и С-РБ, показал прямую зависимость указанных показателей с тяжестью клинического состояния больных. Уровень МНУП достоверно увеличивался по мере нарастания тяжести ХСН. Из показателей Эхо-КГ получена высокая положительная корреляция МНУП с КСР, КСО и ФВ ЛЖ, что имеет патогенетическое значение и отражает процессы ремоделирования, декомпенсации сердечной деятельности.

**Научный руководитель:**

**к.м.н. У.И. Усманова**

**Магистр студент:**

**О.А. Мадалбекова**



### **The tasks of research**

1. Clinical characteristics of the examined subjects. Definition of diagnostic criteria for CCI patients with dilated cardiomyopathy.
2. To determine the level of brain natriuretic peptide (BNP) in the serum of healthy individuals and in patients with CCI with dilated cardiomyopathy.
3. To characterize the dynamics of indicators trajadol nonspecific immunological reactivity of the organism in healthy individuals and in patients with CCI and dilated cardiomyopathy.
4. To determine the relationship of C-Rp, BNP clinical and echocardiographic data of patients persons

### **Materials of research**

Necessary equipment for study is available at the Department of ASMI. Base for research work of ASMI is therapeutic division and laboratory of the clinic of ASMI.

### **Methods of study**

1. Clinical characteristics of the examined subjects. Definition of diagnostic criteria for dilated cardiomyopathy with heart failure
2. . The definition of the content of brain natriuretic peptide.
3. The study of indicators of nonspecific resistance of the body – the content of leukocytes, lymphocytes, leukocyte composition of peripheral blood and ESR;
- 4.A study of the phagocytic activity of blood: determination of phagocytic index (AF) and phagocytic number (FC);
- 5.The definition of the content of serum C-reactive protein (C-rp);

### **Theoretical and practical significance of the research results**

1. In addition, during the research revealed a correlation and diagnostic significance of disorders of the immune system in dilated cardiomyopathy that can be used as indicators of severity and progression of the disease.
2. Obtained clinical and biochemical data can be used as additional methods of diagnostics and differential diagnostic criteria SN in dilated cardiomyopathy

### **Scientific novelty of the research**

1. Another step in conducting a comprehensive survey of patients with dilated cardiomyopathy immune positions. The obtained data allowed us to obtain insight into the nature of the disturbances of the immune status in patients with CCI with dilated cardiomyopathy.
2. Presents an analysis of the immunological reactivity of the organism in dilated cardiomyopathy depending on the severity of the disease. It is noted that when the concentration of P-RB, MOP parallel with the severity of clinical manifestations of heart failure, was detected imbalance of the studied immunological parameters.
3. A correlation was established between BNP, C-rp in the blood and the severity of the clinical condition of the patient.

### **The structure and contents of the work**

The thesis presented in 92 pages and consists of an introduction, literature review chapters outlining the clinical characteristics of the persons surveyed used methods of research, private study results, discussion, conclusions, practical recommendations. The list of references includes 103 sources, including 58 authors yuandong abroad. The thesis is illustrated with 14 tables, 7 figures.

### **Brief summarized conclusions and recommendations**

1. Changes to severity of heart failure on the background of dilated cardiomyopathy caused by increased activity of key enzymes of natriuretic peptides in the body that is manifested by a high level of brain natriuretic peptide fraction in the serum.
2. CCI and dilated cardiomyopathy accompanied by an imbalance in the system nonspecific immunity and reduction of intensity of phagocytic reactions; reduction in the number of macrophage-monocytic series of blood, in particular, monocytes and increased levels of lymphocytes, indicating a dysfunction in the structure of nonspecific immunity. This shows that at HSN there is a further violation of the processes of cell-mediated immunity.

3. Comparative analysis of the level BNP and C-rp, showed a direct relationship of these indicators with severity of the clinical condition of patients. Level mnop significantly increased with increasing severity of CCI. Indicator Echo received high positive correlation BNP with CEB, CSR and LVEF, which is of pathogenetic significance and reflect the processes of remodeling, cardiac decompensation activities.

**Scientific advisor: c.m.s.**

**U.I.Usmanova**

**Resident of Master`s degree department:**

**O.A.Madalbekova**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>13</b>
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Определение, распространенность и современные представления об этиопатогенезе дилатационной кардиомиопатии.....	18
1.2. Механизмы неспецифического иммунитета. ....	24
1.3. Современные представления о системе иммуногенеза. Факторы, формирующие иммунитет при ХСН.....	32
1.4. Состояние системы иммунитета при ХСН.....	33
1.5. Особенности нейроиммунноэндокринных взаимодействий в генезе ХСН.....	38
<b>ГЛАВА II. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.</b>	
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц. Определение диагностических критериев ДКМП ассоциированной с сердечной недостаточностью .....	46
2.2. Исследование показателей неспецифической иммунологической реактивности у обследованных лиц.....	52
2.3. Определение содержания мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови у обследованных лиц.....	53
2.4. Определение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у обследованных лиц.....	54
2.5. Другие биохимические исследования.....	55
2.6. Статистическая обработка.....	55
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
3.1. Клиническая характеристика ХСН на фоне ДКМП с учетом показателя МНУП и С-реактивного белка.....	56
3.2. Показатели фагоцитарной активности организма у больных ХСН с КМП.....	58

3.3	Показатели неспецифической резистентности организма у больных ХСН с КМП.....	63
3.4	Корреляционные взаимосвязи МНУП, С-реактивного белка с клиничко-эхокардиографическими параметрами в зависимости от тяжести ХСН.....	69
	<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>76</b>
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>82</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>82</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>84</b>

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия;
- ИФА - иммуноферментный анализ;
- КДО ЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка;
- КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка;
- КСО ЛЖ - конечно-систолический объем левого желудочка;
- КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка;
- ЛЖ- левый желудочек;
- МКАТ- моноклональные антитела;
- МНУП – мозговой натрийуретический пептид;
- РАЛ - реакция агглютинации латекса;
- СН – сердечная недостаточность;
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов (мм/ч);
- С-РБ - С-реактивный белок (мг/л);
- ФП- фагоцитарный показатель (%);
- ФК- функциональный класс;
- ФЧ-фагоцитарный число (бак/ед);
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность;
- TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа
- IL-6-интерлейкин -6;

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы:** Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущими среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности как в нашей стране, так и за рубежом. Одним из наиболее распространенных заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся как самостоятельно, так и в качестве одного из проявлений или осложнений других заболеваний сердечно-сосудистой системы, например, *дилатационной кардиомиопатии* (ДКМП) [5,6,7,9,16,17,23,24,30,32,33,35].

Несмотря на успехи, достигнутые в медикаментозном лечении ХСН, прогноз жизни остается неблагоприятным. Однолетняя выживаемость больных этой категории составляет 79-86%, а при тяжелой рефрактерной ХСН 50-70% [24]. ХСН страдают не менее 15 млн. человек и более 1 млн. новых случаев диагностируются ежегодно [5]. Риск внезапной смерти при ХСН в 5 раз больше чем в обычной популяции, а количество госпитализаций за последние 15 лет выросло втрое [7,17]. Это определяет актуальность исследований, посвященных изучению патогенеза этого заболевания.

Доминирующая в настоящее время нейрогормональная теория до конца не оправдала возлагавшиеся на нее надежды. В основе этой теории лежат нарушения в функционировании симпатoadреналовой и ренин-ангиотезин-альдостероновой систем [4,8,14,,15,19,22,34]. Несмотря на положительные эффекты применяемых в клинике нейромодуляторов, ХСН продолжает прогрессировать, что связано с невозможностью полной блокады "заинтересованных" нейрогуморальных систем. Становится понятным, что, помимо нейрогормонов, в патогенез ХСН вовлекаются и другие патогенетические механизмы.

В силу этого обстоятельства, в последние годы все большее внимание исследователей и клиницистов обращается к иммунологическим аспектам патогенеза ХСН. Это привело к формированию новой медико-

биологической дисциплины – *нейроиммуноэндокринологии*, изучающей взаимодействия связанных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной [8,13,20,21,26,27,29,31].

Функционирование иммунной системы связано с нейроэндокринной, что подтверждается рядом исследований. На мембранах иммунокомпетентных клеток присутствуют дофаминовые и адренорецепторы, через которые нейротрансмиттеры участвуют в регуляции иммунных реакций, воздействуя на пролиферацию лимфоцитов и макрофагов, модулируя продукцию иммуноцитоклинов. Особенности течения сердечной недостаточности у больных ДКМП способствует формированию изменений реактивности со стороны иммунной. Исходные иммунные нарушения, регистрируемые у больных влияют на возможность организма формировать неадекватный иммунный ответ и могут способствовать прогрессированию СН [1,2,3,10,11,12,18].

Так, если иммуновоспалительный компонент имеет существенное значение в патогенезе ХСН, то это позволяет рассматривать сердечную недостаточность как своеобразную форму хронического аутоиммунного процесса [25,28,36,37,38,39]. Иммунологическими маркерами, клиническое значение которых в последние годы является предметом наиболее интенсивных исследований в фундаментальной медицине, относятся показатели активации иммунитета. Изучение этих показателей позволило по-новому подойти к проблеме прогнозирования осложнений и исходов патологического процесса. В связи с этим, представлялось интересным изучение корреляционных взаимосвязей показателей иммунного статуса у больных ХСН на фоне ДКМП.

### **Материалы исследований**

Необходимая аппаратура для исследования имеется на базе кафедры АГМИ. Базой для научно-исследовательской работы АГМИ является терапевтические отделения и лаборатория клиники АГМИ. В данной работе проанализированы результаты иммунологического и

биохимического обследования 70 лиц мужского и женского пола в возрасте от 40 до 69 лет, страдающих ДКМП осложненной ХСН II стадии и со II по IV функционального класса (I-IV функциональный класс по NYHA, 1964), из них контрольная группа состояла из 20 человек относительно здоровых лиц, не имеющих патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, проживающих в Андижанской области. Длительность заболевания составляла 2 до 7 лет.

#### **Цель исследования:**

Изучить состояние неспецифического звена иммунной системы у больных ХСН на фоне ДКМП и оценить тяжесть заболевания с нейроиммунных позиций.

#### **Задачи исследования:**

1. Клиническая характеристика обследованных лиц. Определение диагностических критериев больных ХСН с ДКМП.
2. Определить уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в сыворотке крови у здоровых лиц и у больных ХСН с ДКМП.
3. Охарактеризовать динамику показателей, отражающую неспецифическую иммунологическую реактивность организма у здоровых лиц и у больных ХСН на фоне ДКМП.
4. Определить взаимосвязь уровня С-РБ, МНУП клинико-эхокардиографическими данными обследованных лиц.

#### **Методы исследования**

1. Клиническая характеристика обследованных лиц. Определение диагностических критериев ДКМП с сердечной недостаточностью.
2. Определение содержания мозгового натрийуретического пептида.
3. Исследование показателей неспецифической резистентности организма – содержание лейкоцитов, лимфоцитов, состав лейкоцитарной формулы периферической крови и СОЭ;

4. Исследование фагоцитарной активности крови: определение фагоцитарного показателя (ФП) и фагоцитарного числа (ФЧ);
5. Определение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка (С-РБ);

#### **Научная новизна исследования:**

1. Сделан очередной шаг по проведению комплексного обследования больных ДКМП с иммунных позиций. Полученные данные позволили получить представление о характере нарушения иммунного статуса у больных ХСН с ДКМП.
2. Представлен анализ иммунологической реактивности организма при ДКМП в зависимости от тяжести заболевания. Отмечено, что при повышении концентрации С-РБ, МНУП с параллельным нарастанием тяжести клинических проявлений ХСН, выявлялся дисбаланс изучаемых иммунологических показателей.
3. Установлена корреляционная связь между МНУП, СРБ в крови и тяжестью клинического состояния больного.

#### **Краткий обзор литературы**

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), являясь одной из нозологической формой болезней сердечно-сосудистой системы, остаётся одной из актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира. Несмотря на достижения в области изучения патогенеза и возможности ранней диагностики, ДКМП остаётся одним из тяжёлых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [12].

Неспецифический иммунитет - это система предсуществующих защитных факторов организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Такой иммунитет во многом обусловлен анатомическими (физическими), физиологическими, клеточными и молекулярными факторами, которые являются естественными (конституционными) составляющими элементами организма. Такие факторы не возникают при встрече с патогеном (они предсуществуют в

организме в связи с определенными его генетически обусловленными анатомо-физиологическими особенностями), у них нет строго специфической реакции на антигены микроорганизмов, они не способны сохранять иммунологическую память от первичного контакта с чужеродным агентом. Более того, выраженность механизмов неспецифической защиты не зависит от того, произошло ли проникновение чужеродных агентов в организм или нет, и какова концентрация проникшего антигена [4,9,11].

#### **Научно-практическая значимость работы:**

1. В ходе комплексного исследования выявлена корреляционная связь и диагностическая значимость нарушения иммунной системы при ДКМП, что может использоваться в качестве показателей тяжести и прогрессирования заболевания.

2. Полученные клиничко-биохимические данные могут быть использованы в качестве дополнительных методов диагностики и дифференциально-диагностических критериев СН при ДКМП.

#### **Внедрение в практику:**

При изучении темы ДКМП студентами на терапевтических кафедрах уделять больше внимания современным аспектам патогенеза, в т.ч. с дисбалансом в системе иммуногенеза для дальнейшего обоснования новых методов лечения и оптимизации ведения больных.

#### **Структура и объём работы:**

Диссертация изложена на 92 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики обследованных лиц, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 103 источников, из них 58 авторов дальнего зарубежья.

Диссертация проиллюстрирована 14 таблицами, 7 рисунками.

## ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

### 1.1. Определение, распространенность и современные представления об этиопатогенезе дилатационной кардиомиопатии.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), являясь одной из нозологической формой болезней сердечно-сосудистой системы, остаётся одной из актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира. Несмотря на достижения в области изучения патогенеза и возможности ранней диагностики, ДКМП остаётся одним из тяжёлых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [12].

Одной из наиболее распространенных кардиомиопатий (КМП) является ДКМП. По определению ВОЗ (1996), она характеризуется дилатацией и нарушением сократимости левого желудочка или обоих желудочков и включает в себя следующие варианты: идиопатическую, семейную (генетическую), вирусную и (или) иммунную, алкогольную или другую токсическую, а также связанную с заболеваниями сердца известной причины или системными болезнями, при которых степень дисфункции миокарда не соответствует выраженности его гемодинамической перегрузки или коронарной болезни, а гистологические изменения в миокарде неспецифичны.

ДКМП встречается в большинстве стран мира и в связи с высокой летальностью в настоящее время является основным показанием к трансплантации сердца. Так, только в США от ДКМП ежегодно погибает более 9 тыс. человек. По данным анализа, проведенного в Западной Швеции, на долю этого заболевания приходится около 27% случаев госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности среди лиц в возрасте от 16 до 65 лет [7,31,37,38].

Накопленные сведения о встречаемости ДКМП зачастую противоречивы. Это, по-видимому, связано с различиями географических условий, подходов к отбору больных (проспективный или ретроспективный, с включением данных вскрытий или нет) и

использованных критериев диагностики, ни один из которых не может считаться строго специфичным, а также с редкостью самого заболевания [36].

По данным наиболее раннего ретроспективного эпидемиологического исследования, проведенного в г. Мальме (Швеция), население которого 250 тыс. человек, в период с 1990 по 2007 г. при анализе данных аутопсии заболеваемость составила 5 случаев на 100 тыс., а с учетом клинических наблюдений — 7,5 случая. При этом следует иметь в виду, что хотя всем больным в клинике производилась эндомиокардиальная биопсия для исключения активного миокардита, коронарография выполнялась только в отдельных случаях, по усмотрению лечащего врача. При использовании более строгих критериев исключения, такие как сопутствующая мягкая системная артериальная гипертензия и употребление более 70 г алкоголя в день, по данным ретроспективного анализа S. J. Connolly с соавторами, заболеваемость ДКМП в районе Западной Канаде с населением почти 3 млн. человек составила лишь 0,73 на 100 тыс. Близкий уровень заболеваемости — 2,0 был выявлен Hodges P в результате 10-летнего (с 1994 по 2004 г.) проспективного наблюдения 350 тысяч жителей Новой Зеландии. В эту цифру не вошли, однако, случаи выявления ДКМП при аутопсии. Включение последних в ретроспективный анализ, выполненный в 1995-2006 гг. Maron V.J., с соавторами в Миннесота (США), позволило оценить заболеваемость ДКМП в 6,0 на 100 тыс в год и распространенность в 36, 5 на 100 тыс. Как и в предыдущем исследовании, диагноз ДКМП ставился в соответствии с критериями ВОЗ с использованием во всех случаях данных эндомиокардиальной биопсии, но лишь в части из них — коронарографии. Более низкую заболеваемость и распространенность ДКМП — соответственно 2,9 и 13,1 на 100 тыс — приводят В. Andersson с соавторами по материалам ретроспективного анализа случаев ДКМП у 1,05 млн. жителей Западной Швеции в возрасте

от 16 до 65 лет. При этом авторы отмечают более высокую заболеваемость среди городского населения, чем среди сельского.

Данные о заболеваемости ДКМП, сходные с результатами американского исследования Maron В. J. с соавторами, были получены в двухлетнем проспективном клинико-патологоанатомическом исследовании, охватившем 250-тысячное население г. Триеста (Италия). Его результаты позволили оценить заболеваемость ДКМП в 6,95 случаев на 100 тыс в год. С учетом значительной частоты госпитализаций и производимых вскрытий, а также низкого уровня миграции среди населения города эти данные, вероятно, наиболее близки к истине. Следует отметить, однако, что в отличие от некоторых других исследователей, Hilfiker-Kleiner соавторами не считали критериями исключения диагноза ДКМП употребление алкоголя и умеренную артериальную гипертензию (АД менее чем 170/100 мм рт. ст.) без гипертрофии миокарда левого желудочка.

Таким образом, заболеваемость и распространенность ДКМП в Европе, очевидно, выше, чем считалось раньше, что обуславливает важность совершенствования ранней диагностики этого заболевания.

В настоящее время известно несколько причинных, или предрасполагающих, факторов ДКМП. К ним относятся вирусная инфекция, беременность и роды, наследственная предрасположенность, токсические факторы, алиментарный дефицит микро- и макроэлементов, витаминов и, возможно, некоторых других веществ [39,41]. Роль ни одного из них в возникновении заболевания не может считаться доказанной и, вероятно, неодинакова. Возможно, ДКМП является полиэтиологичным заболеванием [41].

В последние годы наибольшее распространение получило представление о вирусной этиологии ДКМП, которая рассматривается, тем самым, как исход вирусного миокардита, главным образом энтеровирусного. Это предположение было впервые

высказано Bowles N.E и Kuh I.U и снискало в последующем многочисленных приверженцев.

Большое внимание уделялось поискам доказательств присутствия вирусного возбудителя в миокарде больных ДКМП. За обнадеживающими сообщениями о двух случаях обнаружения в эндомиокардиальной биопсии этих пациентов вирусоподобных частиц и в одном — вирусного антигена последовали, однако, многочисленные отрицательные результаты [36,37].

Следует отметить, что отсутствие вируса в миокарде не дает достаточных оснований для исключения вирусной этиологии заболевания, поскольку, как было показано в экспериментальной модели Коксаки В миокардита мышей, возбудитель определяется в миокарде только в первые 5-7 дней после заражения.

Первое сообщение о развитии кардиомегалии неизвестной этиологии у трех кровных родственников, базирующееся на аутопсийном материале, представил W. Evans. Автор назвал это заболевание "семейной кардиомегалией" и выделил его в качестве самостоятельной нозологической формы. По мере накопления подобных наблюдений стало очевидным, что так называемая семейная кардиомиопатия по своему морфологическому субстрату, клиническому течению и характеру нарушений кардиогемодинамики аналогична спорадической идиопатической ДКМП.

О роли генетических механизмов в происхождении ДКМП может свидетельствовать также существование естественных животных моделей этого заболевания у домашних индюков и сирийских хомяков.

Основываясь на результатах ретроспективных наблюдений, до недавнего времени принято было считать, что удельный вес семейных случаев ДКМП относительно невелик — от 2 до 8%. Однако при сплошном целенаправленном обследовании живущих родственников и тщательном изучении медицинской документации, касающейся умерших, выявляемость ДКМП среди членов семей больных-пробандов значительно

возрастает. По данным наиболее крупных подобных исследований, частота семейных форм ДКМП составляет 20-25% и даже — 34% . При этом истинная встречаемость таких случаев, очевидно, еще больше, так как современные критерии ДКМП позволяют диагностировать это заболевание лишь при наличии развернутых клинических проявлений и не пригодны для распознавания его начальных стадий. Так, у значительного числа (9-21%) родственников больных ДКМП, считающихся практически здоровыми, можно обнаружить небольшие отклонения от нормы для соответствующего возраста и площади поверхности тела величин конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка или его фракции выброса (ФВ), а также необъяснимые изменения на ЭКГ, добавочный IV тон, сниженную физическую работоспособность [37,41]. Следует подчеркнуть, что эти изменения весьма слабо выражены, и лишь результаты дальнейшего клинического наблюдения или выявление молекулярных генетических маркеров смогут в будущем подтвердить их диагностическое значение.

О возможном участии токсических факторов в возникновении ДКМП может свидетельствовать поражение миокарда, развивающееся у части больных при длительном приеме больших доз противоопухолевых препаратов, в частности, адриамицина. Превышение кумулятивной дозы этого антрациклинового антибиотика сверх критической, равной 450-550 мг/м<sup>2</sup>, сопровождается развитием заболевания, идентичного ДКМП по клинической и морфологической картине. Повреждение миокарда при этом вызывается непосредственным токсическим воздействием адриамицина путем его связывания с мембранами кардиомиоцитов, а также косвенно - через повышение активности симпатической нервной системы.

Наряду с поисками причин возникновения ДКМП большое внимание уделяется попыткам установить механизмы развития неуклонно прогрессирующего поражения миокарда, лежащего в ее основе.

Представление об аутоиммунном патогенезе ДКМП в значительной степени вытекает из вирусной теории ее этиологии и получило довольно широкое признание [2,7,13,14,16,26,37,39,41].

Как известно, поражение миокарда при вирусной инфекции определяется не столько непосредственным цитопатическим действием возбудителя, сколько вызываемыми им аутоиммунными реакциями. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что воспалительная инфильтрация и выраженная альтерация мышечных волокон сердца животных, инокулированных вирусами Коксаки В, развиваются лишь к 8-10-му дню после заражения, то есть в то время, когда возбудитель исчезает из миокарда [39,41]. При этом глубина поражения сердечной мышцы животных в ближайшие и отдаленные сроки после инокуляции в значительной мере определяется состоянием их иммунной системы.

В пользу возможного аутоиммунного патогенеза ДКМП свидетельствует ее соответствие большинству общепринятых критериев органоспецифического аутоиммунного заболевания [7,13]. К ним относятся:

1. Наличие у больных и клинически здоровых членов их семей циркулирующих аутоантител, специфичных для данного заболевания и пораженного органа.
2. Специфические нарушения клеточного звена иммунной системы.
3. Выявление предполагаемых аутоиммунных эффекторов в сердце.
4. Перенос иммунных эффекторов.
5. Связь заболевания с антигенами системы HLA.
6. Связь изменений эффекторов иммунной системы с функцией органа-мишени и клиническим течением заболевания.

Для объяснения прогрессирующего характера гибели кардиомиоцитов у больных ДКМП в последние годы высказано предположение о развитии апоптоза как "самоубийства" клеток миокарда, не страдающих от недостатка энергии и питательных веществ.

Морфологические признаки этого процесса были недавно обнаружены в удаленных при трансплантации сердцах у таких больных с выраженной застойной сердечной недостаточностью, а также в миокарде собак с экспериментальной моделью ДКМП, вызываемой частой электрической стимуляцией желудочков. Считают, что к числу стимулов, вызывающих "растормаживание" генов апоптоза и программируемую гибель кардиомиоцитов при ДКМП, относятся ангиотензин II,  $\beta$ -агонисты, фактор некроза опухолей- $\alpha$  и окись азота.  $\beta$ -Адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, наоборот, способны тормозить транскрипцию этих генов, что, возможно, отчасти объясняет положительное влияние этих препаратов на выживаемость больных ДКМП в клинике [2,7,13,14,16,26,37,39,41].

Резюмируя вышеуказанное можно сделать выводы, что накопленные сведения о сочетанной активации нейрогормональной и иммунной системы диктует необходимость дальнейшего крупного исследования патогенеза ХСН.

## **1.2 Механизмы неспецифического иммунитета**

Неспецифический иммунитет - это система предсуществующих защитных факторов организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Такой иммунитет во многом обусловлен анатомическими (физическими), физиологическими, клеточными и молекулярными факторами, которые являются естественными (конституционными) составляющими элементами организма. Такие факторы не возникают при встрече с патогенном (они предсуществуют в организме в связи с определенными его генетически обусловленными анатомо-физиологическими особенностями), у них нет строго специфической реакции на антигены микроорганизмов, они не способны сохранять иммунологическую память от первичного контакта с чужеродным агентом. Более того, выраженность механизмов неспецифической защиты не зависит от того, произошло ли

проникновение чужеродных агентов в организм или нет, и какова концентрация проникшего антигена [4,9,11].

Факторы неспецифической защиты в зависимости от механизмов их обуславливающих условно можно разделить на следующие группы:

- физические (анатомические)
- физиологические
- клеточные
- гуморальные.

Физические (анатомические) факторы неспецифической иммунной защиты являются первой линией обороны организма от проникновения всего генетически чужеродного. Они обеспечиваются барьерными свойствами кожи и слизистых оболочек всех полых органов. В частности, неповрежденный эпителиальный пласт кожи и слизистых оболочек делает невозможным проникновение любых чужеродных корпускулярных и большинства молекулярных антигенов. Более того, наряду с барьерными функциями пограничных эпителиев, проникновению антигенов во внутреннюю среду препятствует и ряд других особенностей. Так, пот и кожное сало, продуцируемые потовыми и сальными железами кожи, обуславливают поддержание высокой концентрации молочной и жирных кислот на поверхности кожи, обеспечивающих высокую ее кислотность, которая оказывает губительное действие на большинство бактерий, за исключением золотистого стафилококка. Слизь, продуцируемая бокаловидными клетками эпителиев слизистых оболочек, затрудняет прикрепление (адгезию) бактерий на поверхности эпителиального пласта, а, следовательно, и последующее проникновение микроорганизмов под эпителиальный пласт. Более того, слизь обволакивает проникшие внутрь полых органов чужеродные субстанции, а постоянное движение ресничек мерцательного эпителия, характерного для слизистой дыхательной трубки, наряду с кашлем и чиханием, способствует их выведению наружу. Другим механическим фактором, способствующим защите пограничных эпителиев

от внедрения чужеродных агентов, является вымывающее действие слюны, слез и мочи. Наконец, развитию и колонизации патогенных бактерий на поверхности пограничных эпителиев препятствует и механизм микробного антагонизма, обеспечиваемый нормальной бактериальной флорой человека. Так, микроорганизмы нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек угнетают рост многих потенциально патогенных микроорганизмов и грибов, конкурируя с ними за необходимые питательные вещества или вырабатывая ряд соединений, которые оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие. В частности, нормальная микрофлора влагалища, метаболизируя гликоген, который продуцируется клетками влагалищного эпителия, вырабатывает большие количества молочной кислоты, угнетающей патогенную микрофлору [11].

Физиологические механизмы неспецифической защиты включают температуру тела, рН и напряженность кислорода в районе колонизации микроорганизмами. Так, со времен Луи Пастера известна невосприимчивость кур к возбудителю сибирской язвы, обусловленная достаточно высокой нормальной температурой их тела (41-42°C), при которой возбудитель не способен размножаться. В качестве примера еще одного физиологического механизма неспецифической защиты выступает очень высокая кислотность желудочного сока, оказывающая губительное действие в отношении большинства бактерий. Наряду с желудочным соком, в составе которого секретруется соляная кислота, обуславливающая высокую его кислотность, во многих жидкостях, вырабатываемых организмом, также содержатся бактерицидные компоненты (например, спермин и цинк в сперме, лактопероксидаза в молоке, лизоцим (представляет собой фермент Р-муромидазу, расщепляющий гликопротеидные компоненты клеточной стенки бактерий) в секрете большинства слизистых оболочек)[11].

Клеточные неспецифические механизмы защиты организма от антигенов обеспечиваются способностью некоторых клеток

(преимущественно нейтрофилов и макрофагов) неспецифически фагоцитировать любые чужеродные субстанции.

Нейтрофилы представляют собой зернистые лейкоциты (диаметр в периферической крови - 7-9 мкм, диаметр нейтрофила, мигрирующего в тканях, увеличивается до 20 мкм; ядро зрелого нейтрофила сегментировано, содержит 3-5 сегментов), содержащие гетерофильную зернистость (окрашивается и кислыми, и основными красителями в розово-фиолетовый цвет). Количество зерен в каждом нейтрофиле варьирует и составляет от 50 до 200. Гранулы нейтрофилов в зависимости от размеров и особенностей их химического состава классифицируют на:

- специфические (более многочисленные, составляют 80-90% всех гранул, мелкие, их диаметр около 0,2 мкм, более светлые и, как правило, электронно-прозрачные). Содержат бактериостатические и бактерицидные вещества.

- неспецифические или азурофильные гранулы (более крупные, их диаметр достигает около 0,4 мкм, окрашиваются в фиолетово-красный цвет, малочисленны, их количество составляет 10-20% всей популяции гранул). Неспецифические гранулы в процессе дифференцировки нейтрофила в красном костном мозге появляются раньше специфических, в связи с чем их называют первичными (в отличие от специфических, называемых вторичными). Они являются первичными лизосомами, имеют электронно-плотную сердцевину и характеризуются наличием около 10 белков, уничтожающих микроорганизмы [9,11,15].

Макрофаги тканей представляют собой способные к фагоцитозу клетки, которые являются потомками моноцитов крови. Моноциты - это самые крупные клетки крови (причем их диаметр в крови лишь немногим превосходит таковой других клеток и составляет около 15 мкм, однако в мазке они сильно распластываются по стеклу и достигают 18-20 мкм); на долю моноцитов приходится 2-9% от общего количества лейкоцитов периферической крови. Моноциты образуются в красном костном мозге в

течение 2-3 суток, после чего переходят в кровоток. Они представляют собой фактически незрелые клетки, находящиеся на пути из красного костного мозга в ткани. Время пребывания моноцитов в крови варьирует от 36 до 104 часов, после чего они переходят в периферические ткани, где растут (при этом в них увеличивается содержание митохондрий и лизосом) и превращаются в неподвижные клетки - гистиоциты или тканевые макрофаги. Цитоплазма моноцитов слабо базофильна (окрашивается основными красителями в бледно-голубой цвет), по периферии содержит различное количество азурофильных гранул, представляющих собой первичные лизосомы клетки. Ядро моноцитов крупное, эксцентрично расположенное, бледное, имеет выемку, благодаря которой приобретает форму подковы или двудольную. В макрофагах, в отличие от нейтрофилов, содержится большое количество свободных рибосом, хорошо развитый аппарат Гольджи, множество мелких удлинённых митохондрий, что позволяет им существовать в тканях гораздо более длительный промежуток времени (до 100 дней). Активация макрофагов происходит в тканях под действием различных веществ, образующихся в очаге воспаления. В результате активации макрофагов

- увеличивается их размер,
- усиливаются обменные процессы,
- начинается выработка ряда биологически активных веществ, таких как: простагландины (в том числе простагландин  $E_2$ ), интерфероны, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО-  $\alpha$ ), факторы, стимулирующие рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток и ряд других гуморальных факторов.

Фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами различных антигенных структур складывается из следующих этапов

- распознавание рецепторными участками плазмолеммы нейтрофила

или макрофага антигенных компонентов и связанная с этим процессом адгезия (прикрепление) антигена на поверхности фагоцитирующей клетки.

- инвагинация мембраны нейтрофила или макрофага вокруг чужеродной частицы.

- образование фагосомы

- образование фаголизосомы (в результате слияния фагосомы с гранулами нейтрофила или макрофага), происходит очень быстро (в течение минуты после образования фагосомы)

- уничтожение бактерий и разрушение захваченного материала.

Гуморальные механизмы неспецифической иммунной защиты обеспечиваются специальными гуморальными факторами (преимущественно белковой природы), которые находятся в плазме крови, могут продуцироваться поврежденными клетками тканей организма и эндотелием сосудистой стенки либо вырабатываются активированными фагоцитами и другими разновидностями лейкоцитов.

Эти факторы неспецифической гуморальной защиты организма от генетически чужеродных структур способны оказывать опсонизирующее действие, бактериолитическое и виrolитическое действие и некоторые из этих белков являются хемоаттрактантами (вызывают хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления) и медиаторами воспаления.

Наряду с системой фагоцитоза в гуморальных неспецифических механизмах защиты организма от антигенов важную роль играют и белки острой фазы, представляющие собой фракцию белков плазмы крови, концентрация которых резко увеличивается в ответ на инфекцию или повреждение тканей. К числу белков острой фазы относятся:

- С-реактивный белок
- $\alpha_1$ -антитрипсин
- $\alpha_2$ -макроглобулин
- фибриноген компонент системы комплемента  $C_3$

С-реактивный белок (CRP - C-reactive protein). Этот белок синтезируется в печени. Стимулом для усиления его секреции печенью является повышение в крови концентрации интерлейкина-1 (вырабатывается активированными макрофагами, наряду с активацией Т-хелперов, это вещество вызывает повышение температуры тела, т.е. является эндогенным пирогеном, повышающим защитные свойства организма путем повышения температуры тела). Под действием интерлейкина-1 концентрация С-реактивного белка в периферической крови при воспалении может возрастать в 1000 раз.

С-реактивный белок - белок, состоящий из 5 идентичных, нековалентно связанных друг с другом кольцевых субъединиц. С-реактивный белок определяется в сыворотке крови при различных воспалительных и некротических процессах и является показателем острой фазы их течения. Свое название он получил из-за способности преципитировать С-полисахарид клеточной стенки пневмококка. Синтез С-реактивного белка как белка острой фазы происходит в печени под влиянием ИЛ-6 и других цитокинов [22,28].

У больных ХСН отмечаются изменения концентрации ИЛ-6. Интерлейкин-6 синтезируется многими клетками (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты и др.), его продукция стимулируется ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . ИЛ-6 участвует в дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и регуляции острофазового ответа. Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке выявлено при многих воспалительных заболеваниях и коррелирует с лабораторными маркерами активности воспаления (скорость оседания эритроцитов и особенно концентрацией С-реактивного белка) [34,35].

С-реактивный белок усиливает подвижность лейкоцитов. Связываясь с Т-лимфоцитами, он влияет на их функциональную активность, инициируя реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза и связывания комплемента. В присутствии кальция С-реактивный белок

связывает лиганды в полисахаридах микроорганизмов и вызывает их элиминацию.

Повышение концентрации С-реактивного белка в крови начинается в течение первых 4 ч от момента тканевого повреждения, достигает максимума через 24-72 ч и снижается в ходе реконвалесценции. Повышение концентрации С-реактивного белка - самый ранний признак инфекции, а эффективная терапия проявляется её снижением. С-реактивный белок отражает интенсивность воспалительного процесса, и контроль за ним важен для мониторинга этих заболеваний. Содержание С-реактивного белка при воспалительном процессе может повышаться в 20 раз и более. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови выше 80-100 мг/л свидетельствует о бактериальной инфекции. При ХСН процессе повышение С-реактивного белка обнаруживают у большинства больных. Параллельно со снижением активности ревматического процесса уменьшается и содержание С-реактивного белка. Положительная реакция в неактивной фазе может быть обусловлена очаговой инфекцией (хронический тонзиллит).

При инфаркте миокарда СРБ повышается через 18-36 ч после начала заболевания, к 18-20-му дню снижается и к 30-40-му дню приходит к норме. Высокие уровни С-реактивного белка при инфаркте миокарда (а также при остром нарушении мозгового кровообращения) - прогностически неблагоприятные признаки. При стенокардии он остаётся в пределах нормы. С-реактивный белок необходимо рассматривать, как показатель активного атероматоза и тромботических осложнений у больных нестабильной стенокардией.

Существует сильная корреляция между степенью повышения С-реактивного белка и СОЭ, однако С-реактивный белок появляется и исчезает раньше, чем изменяется СОЭ.

### 1.3 Современные представления о системе иммуногенеза.

#### Факторы, формирующие иммунитет при ХСН

Иммунологический аспект в развитии ХСН в последнее время приобретает большое значение. И прежде всего это связано с тем, что *иммунология* - относительно новая, но довольно перспективная дисциплина в медицине, которая в последние десятилетия развивается очень бурно, открывает совершенно новые горизонты ведения проблем, связанных с болезнями человека, затрагивает практически все клинические формы самых разнообразных нозологических единиц.

Тесное взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем позволяет считать их основными регуляторными системами организма [1,3,24,30,33,36,40].

В связи с этим при оценке иммунологического статуса у больных ХСН необходимо учитывать комплекс факторов, способных через различные иммунные и неиммунные механизмы, оказывать влияние на состояние системы иммунитета. К наиболее значимым из них следует отнести генетические особенности организма. Генетическим факторам в формировании иммунного ответа придается большое значение. В литературе имеются исследования, результаты которых свидетельствуют о связи генотипа с неспецифической резистентностью и иммунологической реактивностью организма [40].

Реализация генетического контроля иммунного гомеостаза обеспечивается генами главного комплекса гистосовместимости (HLA-гены), которые локализованы в 6 аутосоме и занимают 7 локусов. Не исключается, что наследственная предрасположенность к развитию ДКМП, на которую указывают различные авторы, может быть связана и с особенностями функционирования у этих больных иммунной системы [32].

Кроме того, следует учитывать фактор вегетативной дисфункции [36] и клинические особенности ХСН. В частности, синдрому сердечной недостаточности - сопутствуют иммунологические сдвиги. Играет роль также возраст и пол.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что иммунный статус больных ХСН на фоне ДКМП формируется на основе генотипа и большого числа фенотипических факторов, которые вызывают либо антигенную стимуляцию иммунной системы, либо оказывают на неё влияние через нейроэндокринную сферу. Указанная многофакторность создает определенные методологические трудности при анализе результатов, получаемых при изучении состояния иммунитета у больных с данной патологией. Для их преодоления необходимы исследования, учитывающие по возможности все эти факторы, но, прежде всего пол, возраст, факторы риска и клинические особенности ХСН при ДКМП.

Таким образом, интенсивно накапливаются сведения о существенной роли в иммунном ответе эндотелия сосудистой стенки, фибробластов и макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов.

Делаем вывод, что это не случайно, потому что *иммуногенез* - это наука о тех процессах, с помощью которых организм поддерживает постоянство своей внутренней среды. Так, с учетом современных представлений, система иммунитета в организме обеспечивает не только его защиту от антигенной агрессии, но и выполняет регуляторную функцию по поддержанию гомеостаза.

#### **1.4 Состояние системы иммунитета при ХСН.**

Большинство публикаций, отражающих иммунологические аспекты СН, посвящено острым формам этого заболевания [17,21]. Их результаты свидетельствуют о значительных иммунных сдвигах при данной патологии, что объясняется, прежде всего, аутоантигенной стимуляцией иммунной системы вследствие повреждения сердечной мышцы. Напротив, аналогичные исследования при хронических формах этой патологии не

столь многочисленны, хотя именно ХСН является наиболее частой причиной смерти в современных условиях.

Анализ работ по изучению иммунного статуса при ХСН свидетельствует о том, что одни из них посвящены лишь отдельным звеньям иммунной системы, другие - комплексной оценке как неспецифической, так и специфической реактивности [18,19,23]. При этом следует отметить различный методический подход при решении в них конкретных задач.

О неспецифической резистентности организма можно судить по результатам исследования, выполненного Н.И.Сючем и И.А.Вокуевым (2000). Цель этой работы состояла в изучении информативности показателей клинического анализа крови у больных пожилого возраста, страдающих СН. У обследованных имелись указания на перенесенный ранее один или несколько инфарктов миокарда. Согласно показателям лейкоцитарной формулы, в большинстве случаев её параметры, за незначительным исключением в виде увеличения абсолютного количества нейтрофилов, соответствовали допустимым границам нормы. У лиц разного пола имелись существенные различия в показателях лейкоцитограммы. Так, для женщин оказались характерными более высокие значения лимфоцитов, нейтрофилов, показатель ядерного сдвига полиморфноядерных лейкоцитов. Авторами выявлена зависимость между составом лейкоцитов и характером кардиосклероза. Так, при постинфарктном кардиосклерозе, в отличие от атеросклеротического, абсолютное количество лейкоцитов было меньше, относительная доля нейтрофилов также уменьшена, а процентное содержание лимфоцитов, напротив, увеличено. На основании результатов своего исследования авторы предлагают использовать лейкоцитарную формулу крови для оценки тяжести состояния у больных ХСН.

В публикации В.А.Кондурцева и О.А.Федорова (2001) приводятся данные гематологических показателей крови (содержание лейкоцитов,

лейко-формула, скорость оседания эритроцитов – СОЭ) у больных стабильной стенокардией пожилого и старческого возраста. Результаты данного исследования не только подтверждают наличие изменений неспецифической резистентности организма у больных стенокардией, но и отражают их особенности у лиц различного возраста.

Можно сказать, что у больных ХСН имеются существенные изменения в неспецифической резистентности организма, а лейкоцитарная формула крови является своеобразным "зеркалом", отражающим это звено иммунитета.

В клинической практике для оценки активности воспалительных процессов широко используют определение в плазме уровня С-реактивного белка (С-РБ). Этот классический белок является высокочувствительным маркером воспаления. Использование высокочувствительных методов определения С-РБ в проспективных исследованиях, с включением здоровых, продемонстрировало устойчивую связь исходного уровня С-РБ с развивающимися в последствии кардиоваскулярными событиями. Повышенный уровень С-РБ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями периферических сосудов, по сравнению с показателями у здоровых, коррелирует с тяжестью заболевания [22,28,32].

Крупные эпидемиологические исследования показали, что небольшое повышение концентрации С-РБ у здоровых ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда. Измеряя концентрацию С-РБ, можно косвенно судить об уровне IL-6, являющегося основным медиатором синтеза острофазных белков. Концентрация в сыворотке IL-6 и С-РБ имеет связь с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний [28,32]. Повышение синтеза С-РБ печенью под действием цитокинов является неспецифическим ответом на любую форму иммунного воспаления, гемодинамическую перегрузку или повреждение тканей.

Исследователями также уделялось внимание системе Т-клеточного иммунитета при ХСН. Характеристика некоторых показателей Т-системы у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН, содержится в работе К.М.Ламп (1987). Автор установил наличие сенсibilизации Т-лимфоцитов к миокардиальному антигену у 43% обследованных. При этом у них наблюдалось более осложненное течение болезни: чаще и при меньших физических нагрузках возникали приступы острой левожелудочковой недостаточности, у всех наблюдались признаки хронической сердечно-сосудистой недостаточности, а у 47% выявлена аневризма ЛЖ. Установлено также наличие сенсibilизированных Т-лимфоцитов к миокардиальному антигену, которое сочеталось с повышенным уровнем иммуноглобулина-G (IgG).

Некоторые исследователи оценивали состояние иммунного статуса у больных хронической ИБС по показателям клеточного и гуморального иммунитета. Так, по данным Иманбаева А.С. и Балтабаева Т.Б. (1984) для иммунного статуса больных постинфарктным кардиосклерозом характерна недостаточность Т-звена иммунитета, при нормальных показателях его гуморального звена и повышенном содержании в крови В-лимфоцитов.

Группа исследователей обследовала в динамике больных, перенесших инфаркт миокарда. В качестве методик использовались тесты по оценке Т- и В систем иммунитета. Авторы показали, что у больных первичным и повторным инфарктом миокарда содержание Т-лимфоцитов было достоверно снижено на протяжении 1 года наблюдения. При этом в группе пациентов с первичным инфарктом этот показатель увеличивался, в то время как у лиц, перенесших повторную коронарную катастрофу, он практически не изменялся. Изменения в В-системе иммунитета регистрировались у всех постинфарктных больных на протяжении 1 года наблюдения. В течение 12 месяцев в группе больных с первичным инфарктом миокарда показатели циркулирующих иммунных комплексов, IgE, антитела к аорте и миокарду практически возвращались к норме, тогда

как у больных с повторным инфарктом миокарда подобной динамики не отмечалось. Заслуженой авторам явилось не только изучение в динамике у больных, перенесших инфаркт, иммунологических сдвигов, но и сопоставление последних с показателями внутрисердечной гемодинамики. Это дало возможность установить наличие у данного контингента больных связей между отдельными показателями иммунитета, состоянием сократительной способности миокарда.

Можно констатировать, что хотя в литературе имеются работы, посвященные изучению иммунного статуса у больных ХСН, однако их количество незначительно по сравнению с таковым у больных с острыми формами. При этом большинство из них посвящено изучению лишь клеточно-гуморального звена иммунитета, и лишь в немногих отражается состояние неспецифического его звена.

Заслуженный интерес вызывают работы группы исследователей, отечественных ученых. В лаборатории нарушения кровообращения Республиканского специализированного центра кардиологии МЗРУЗв 2011 году проводилась работа по изучению показателей иммунитета у 50 больных дилатационной кардиомиопатией с ХСН. Были показаны сдвиги в клеточно-гуморальном звене иммунитета у больных с различными ФК ХСН. Авторы подчеркивают, что иммунологическая картина при кардиомиопатии имеет этапность и зависит от стадии ХСН. По мере прогрессирования СН происходит угнетение Т-хелперов и Т-киллеров, при этом происходит повышение концентрации Т-супрессоров, что сопровождается снижением иммунорегуляторного индекса. Также, достоверно была показана значимость концентрации антител к тканям миокарда в сыворотке крови, которая снижалась по мере роста тяжести ХСН, с максимальным уровнем их у больных II ФК. В итоге был сделан вывод о том, что концентрацию антител в сыворотке крови можно рассматривать как параметр, позволяющий объективизировать оценку тяжести состояния больных с кардиомиопатией, и что он может являться

предиктором развития ХСН [13]. Однако, к иным результатам пришли А.М.Воробьева и её соавторы (2005) при сопоставлении показателей иммунитета при кардиомиопатии с ХСН по сравнению с группой здоровых лиц. Авторы выявили дисфункцию CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, при этом отмечали высокое содержание Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>) и Т-супрессоров (CD8<sup>+</sup>) у больных кардиомиопатией с ХСН. Также отмечено повышение киллерной активности (CD16<sup>+</sup>) у больных этой категории [7]. Следует отметить существование ряда противоречий, касающихся характера иммунологических сдвигов при различных нозологических принадлежностях ХСН. Видимо это может быть связано с особенностями обследованных контингентов больных, различающихся по этиологическим факторам, влияющих на формирование иммунного статуса и на патогенетические механизмы развития ХСН, а также с использованием различных методических подходов при изучении иммунной системы.

Суммируя вышеизложенное, следует заключить, что изучение иммунологического статуса у больных ДКМП с учетом характера нарушений гемодинамики перспективно в отношении возможностей уточнения роли иммунологических факторов в патогенезе данного заболевания и его клинических проявлений, в частности сердечной недостаточности, а также разработки новых подходов с иммунологических позиций в его лечении и профилактике.

### **1.5 Особенности нейроиммунноэндокринных взаимодействий в генезе ХСН**

Существует много определений ХСН, как правило, освещающих одну из сторон патогенеза этого сложного явления. В «Национальных рекомендациях по патогенезу ХСН» (2002) [5,8] приведено несколько определений, представляющих в настоящее время в основном исторический интерес:

<i>Патофизиологическое определение ХСН как...</i>		
Годы	Определение	Модель патогенеза
1908, J. MacKenzie	...следствия истощения резервной силы сердечной мышцы	Кардиальная (сердце-насос)
1964, А.Л.Мясников	...следствия ослабления сократительной способности сердечной мышцы...	Кардиальная (сердце-насос)
1978, P. Poole-Wilson	...совокупности гемодинамических, почечных, нервных и гормональных реакций	Кардио-ренальная (сердце-почки)
1982, J. Cohn	...заболевания, вовлекающего сердце, периферические сосуды, почки, САС, РААС	Циркуляторная (периферические сосуды)
1989, E. Braunwald	...комплекс гемодинамических и нейрогуморальных реакций на дисфункцию сердца...	Нейрогуморальная (САС, РААС)

В настоящее время хорошо известны причины, приводящие к ХСН (этиология), давно описана клиническая симптоматика и созданы теории патогенеза (нейрогуморальная, в частности), показавшие, что ХСН развивается по единым законам, мало зависящим от причинного фактора, что послужило основанием выделить ХСН в самостоятельную нозологическую форму в составе ИБС.

ХСН во всём мире страдают не менее 15 млн. человек, и более 1 млн. новых случаев диагностируются ежегодно. Несмотря на такие высокие цифры, рост заболеваемости продолжается. Если сравнивать встречаемость ХСН, зарегистрированную в эпидемиологических

исследованиях, проведённых в 50-е и 90-е годы, то она возросла на 50%. Самые оптимистически прогнозы свидетельствовали, что в 2011 году общий прирост числа больных превысит 21% [12].

Во всём мире растёт как общее количество госпитализаций (за последние 15 лет - втрое), так и количество повторных госпитализаций: в течение полугода госпитализируется повторно почти каждый второй пациент, а в России - уже в течение месяца - 31% больных [20]. Несмотря на успехи, достигнутые в последние 10-15 лет в патогенетическом лечении ХСН, прогноз болезни остаётся неблагоприятным. За 4 года умирает около половины пациентов, за год - около 20%, а при тяжелой рефрактерной сердечной недостаточности – годовая смертность составляет около 50%. Пациенты с бессимптомной дисфункцией миокарда также имеют неблагоприятный прогноз. По тяжести прогноза больные с финальными стадиями ХСН не уступают больным с запущенными формами онкологических заболеваний, например раку лёгкого [12].

По данным исследования ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН распространённость клинически выраженной ХСН в России составляет 5,5%, что в несколько раз выше, чем на Западе. Если учитывать пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, то ХСН страдают не менее 11,7% населения, что составляет около 16 млн. человек. Только 12-25% больных имели очевидную систолическую дисфункцию с фракцией выброса (ФВ) <40% и конечно диастолическим размером (КДР) ЛЖ > 60мм, что кардинально меньше, чем у европейской популяции больных ХСН.

Когда диагноз установлен, требуется установить тяжесть ХСН. Для этой цели существуют многочисленные классификации. Чаще других используется классификация Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, принятая XII Всесоюзным съездом терапевтов в 1935 году.

В странах Западной Европы и США, и всё чаще в России, применяется классификация, предложенная Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией (NYHA) в 1969 году (Исследование IMPROVEMENTHF) [5].

Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца с выделением 4 функциональных классов (ФК) была принята в 1964г. Принцип, заложенный в ее основу - оценка физических (функциональных) возможностей больного, которые могут быть выявлены врачом при сборе анамнеза, без применения дополнительных инструментальных методов. Делаются попытки объективизировать классификацию NYHA с помощью оценки толерантности к нагрузкам по тесту 6-минутной ходьбы.

Эти две классификации очевидно дополняют друг друга и в классификации ХСН, предложенной обществом специалистов по сердечной недостаточности Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, ОССН, 2002) рекомендовано их сочетать [8,10].

Шкала оценки клинического состояния больного (ШОКС) при ХСН была модифицирована В. Ю. Мареевым в 2000 году. В ней была сделана попытка объединить некоторые преимущества обеих классификаций — отразить изменения внутренних органов в динамике. Кроме того, она позволяет достаточно быстро провести количественную оценку состояния больного, сделав её, тем самым, более объективной.

На сегодняшний день вновь продемонстрирована ведущая роль гемодинамических расстройств, связанных с изменением систолической и диастолической функций миокарда, происходящим, в том числе, под влиянием нейрогормонов. Современные методы лечения, диктуемые новыми теориями патогенеза, привели к значительному улучшению прогноза больных ХСН. Так, по данным метаанализа 32-х рандомизированных плацебо контролируемых исследований,  $\beta$ -адреноблокаторы приводят к снижению риска смерти на 29%, а один из самых эффективных препаратов - карведилол – на 35%. В группе с регулярным приёмом альдактона (спиронолактона) отмечено снижение общей смертности на 29% и кардиальной смерти - на 31% (исследование RALES-004, 1999) т.е. применение препаратов этих 3 групп должно привести к снижению смертности больных ХСН почти до нуля. Однако,

этого не происходит, что может быть связано как с феноменом "ускользания", так и с невозможностью полной блокады симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

С другой стороны, возможно, что кроме описанных нейрогуморальных систем, в патогенез ХСН вовлечены и другие факторы. В последнее время придаётся большое значение иммуновоспалительной теории механизма развития ХСН, в котором показано повреждающее действие иммунокомпетентных клеток на сердечно - сосудистую систему.

Достижения в области иммунологии и молекулярной биологии свидетельствуют о важной роли иммунной активации в патогенезе ХСН. Установлено, что влияние гиперпродукции провоспалительных цитокинов на прогрессирование ХСН реализуется путем прямого повреждающего действия, оказываемого прежде всего TNF- $\alpha$ , IL-1, а также IL-6 на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека, через модулирования активности нейрогуморальных систем и продукции их метаболизма [21,25,26,27,29,31].

В прогрессировании СН важная роль отводится представителям групп натрийуретических пептидов. Поэтому, в настоящее время, пристальное внимания уделяется изучению натрийуретических пептидов, как возможных неинвазивных маркеров выявления доклинической стадии ХСН, поскольку именно они играют ключевую роль в водно-солевом гомеостазе регуляции АД в организме за счет своего прямого сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действий. Семейство натрийуретических пептидов у человека представлено предсердным натрийуретическим пептидом (ПНУП), мозговым натрийуретическим пептидом (МНУП), основным источником которого является миокард желудочков. МНУП, в настоящее время, называют также натрийуретический пептид В-типа или в иностранной литературе, type BNP (brain natriuretic peptide). Наиболее информативным и прогностически ценным признан МНУП и его концевой фрагмент NT-pro-BNP. Основные механизмы повышения уровня МНУП в плазме до конца

не изучены, однако считается, что повышение уровня конечно-диастолического давления в камерах сердца является важным фактором его синтеза и секреции. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уровень BNP в плазме коррелирует с давлением наполнения ЛЖ, давлением в правом предсердии, средним давлением в легочной артерии, а также ЧСС и уровнем норадреналина и эндотелина. Наиболее значимая корреляционная связь выявляется между концентрацией BNP и конечно-диастолическим давлением ЛЖ ( $r=0,79$ ;  $p=0,001$ ). В работе Мукояма М. с соавт. был представлен подробный анализ взаимосвязи уровня BNP с ФК ХСН и установлена прямая корреляционная взаимосвязь. Так уровень BNP значительно выше у пациентов с III и IV ФК ХСН ( $690,6 \pm 49,1$ ), чем с I и II ( $86,8 \pm 82,6$ ) ( $p < 0,001$ ). Убедительные доказательства прогностической роли BNP были отмечены при анализе результатов исследования Val-HeFT. Авторами было установлено, что среди 4300 пациентов, смертность в группе с BNP, более 238 нг/мл по сравнению с теми, у кого значения BNP были ниже 41 нг/мл, были достоверно выше (32,4 и 9,7% соответственно). Однако, наиболее важные данные были получены при повторном определении уровня BNP через 4 месяца. Среди пациентов с повышением его уровня в плазме крови, составившем более 30% от исходной, смертность составила 19,1%, а при снижении уровня более чем на 45%, смертность составила 13,6% ( $p < 0,001$ ). По рекомендациям Российского общества специалистов по сердечной недостаточности для диагностики СН и контроля за эффективностью лечения обычно используют тест на определение уровня МНУП.

Кратко суммируя о патогенезе СН следует отметить, что активация нейроэндокринной совместно иммунной вызывает разнообразные эффекты: ремоделирование миокарда, отрицательное инотропное действие и сосудистую дисфункцию, касающуюся как коронарных артерий, так и периферических сосудов и развитие ХСН.

Таким образом, выше изложенное делает значимым нарушение во взаимодействиях между иммунной и нейроэндокринными системами организма в патогенезе ХСН, возникшей на фоне ДКМП.

На сегодняшний день известно, что гемодинамические нарушения при КМП вызывают длительную активацию симпатoadреналовую систему, приводя через  $\beta$ -адренорецепторы к продолжительной стимуляции иммунных клеток. Последние выделяют в кровь значительные количества иммуновоспалительных цитокинов и различные формы лимфоцитов, о действии которых на миокард и сосуды говорилось выше. В условиях ХСН развивается дисбаланс между нейрогормональной и иммунологической реактивностью, что приводит в дальнейшем к дестабилизации симптоматики ХСН. Однако, конкретные причины, пусковые факторы повышения иммунокомпетентных клеток при ХСН до конца не изучены, не до конца ясны пути их повреждающего действия на миокард и механизмы взаимодействия с нейрогуморальными системами. Посвященные этому исследования проводились в основном на животных или в эксперименте с культурами человеческих тканей. Существующие работы дают противоречивые результаты: в одних констатируется, что уровень иммунокомпетентных клеток и степень нейрогуморальной активации зависит только от тяжести ХСН, независимо от заболевания, её вызвавшего, другие авторы подчёркивают различия в уровне изучаемых веществ, связанных с этиологией ХСН. Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли иммунитета при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и при ХСН в частности, много вопросов остается открытыми. Это и конкретные механизмы патогенеза, изучение которых позволило бы разработать препараты, влияющие на них. Требуется дальнейшего изучения и этиологические различия в течении ХСН, находящие своё отражение в различном уровне нейрогуморальных показателей и иммунного статуса.

Таким образом, "*нейроиммуноэндокринологическая*" модель патогенеза не противоречит нейрогуморальной теории, а дополняет наши представления о механизмах развития ХСН при КМП. Участие медиаторов иммунного воспаления в схеме заболевания расширяет "базу терапевтического вмешательства" и открывает новые перспективы для повышения эффективности лечения. Уже сейчас серьезно обсуждаются пути воздействия на иммунное звено ХСН от стерилизации кишечника с помощью антибиотиков до блокады синтеза цитокинов или рецепторов к TNF- $\alpha$ . И не исключено, что вскоре антицитокиновые препараты станут таким же обычным средством лечения больных ХСН, как  $\beta$ -блокаторы или иАПФ [41].

## **ГЛАВА II. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц.**

#### **Определение диагностических критериев ДКМП с сердечной недостаточностью.**

В данной работе проанализированы результаты иммунологического и биохимического обследования 70 лиц мужского и женского пола в возрасте от 40 до 69 лет, страдающих ДКМП осложненной ХСН II стадии и со II по IV функционального класса (I-IV функциональный класс по NYHA, 1964), из них контрольная группа состояла из 20 человек относительно здоровых лиц, не имеющих патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, проживающих в Андижанской области. Длительность заболевания составляла 2 до 7 лет.

Все больные обследовались в условиях лечебно-профилактических учреждений г. Андижана, где они находились с целью уточнения диагноза. Обследуемые лица были отобраны в приёмных отделениях и госпитализированы в терапевтические отделения клиники АндГосМИ и Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной неотложной медицинской помощи. Все исследования проведены в период 2012-2014гг.

Проанализировано лечение, которое больные ДКМП со СН получали на догоспитальном этапе (табл.1).

Наблюдаемые нами больные получали лечение – нитраты, ингибиторы-АПФ, β-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, препараты, улучшающие метаболизм миокарда, и витамины.

Результаты анализа показали, что 18% больных не получали лечение на догоспитальном этапе, остальные часто принимали препараты лишь эпизодически, лекарственная схема и дозы препаратов в большинстве случаев не соответствовали международным рекомендациям.

**Лечение больных ХСН на догоспитальном этапе**

Амбулаторное лечение	N	%	Диапазон доз
Практически не получали.	9	18	
Получали лечение:	41	82	
Диуретики:	37	90,2	
-фуросемид	23	62,2	Эпизодически 40-80 мг/сут
-гипотиазид	5	13,5	Эпизодически 25-50 мг/сут
-триампур	1	2,7	Эпизодически 1-2 таб./сут
-верошпирон	6	16,2	Постоянно 50-100 мг/сут
-индап	1	2,7	Постоянно 2,5 мг/сут
-диакарб	1	2,7	Эпизодически 250 мг/сут
Ингибиторы АПФ:	32	78	
-эналаприл (Энап, эналозид)	21	65,6	Эпизодически 5-10 мг/сут
-берлиприл	4	12,5	Эпизодически 5-10 мг/сут
-диротон	7	21,9	5 мг/сут
В-адреноблокаторы:	17	41,4	
-атенолол	3	17,6	Эпизодически 25-50 мг/сут
-бисопролол (в част.конкор)	9	53	2,5-5 мг/сут
-пропранолол (анаприллин)	2	11,7	Эпизодически 20-60 мг/сут
-метопролол (в част.корвитол)	3	17,6	2,5-5 мг/сут
Нитраты (ИЗДН).	29	70,7	Эпизодически 40 мг/сут
Антиагреганты:	38	92,6	
-аспирин (в част.кардиомагнил)	29	76,3	Постоянно 365 (75) мг/сут
-курантил	3	8	75 мг/сут
-клопидогрель	6	15,7	Постоянно 75 мг/сут
Антикоагулянты (гепарин).	-	-	-
Сердечные гликозиды.	21	51,2	0,0125-0,075 мг/сут

Поскольку одной из задач исследования являлось сравнительное изучение иммунного статуса у больных ДКМП, представлялось целесообразным провести сопоставление у них факторов, способных влиять на иммунитет. У обследованных лиц были выявлены различные

факторы риска (таб. 2). Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии.

Целенаправленно в разработку не включались лица с отягощенным аллергологическим анамнезом, аутоиммунными заболеваниями и лица, трудовая деятельность которых была связана с профессиональными вредностями. В исследование также не включались больные с нестабильным клиническим состоянием - инфарктом миокарда, и/или острым коронарным синдромом, и/или инсультом в предшествующие 2-6 месяца, А/В блокадой выше II степени, инсулинозависимым сахарным диабетом и другими тяжелыми заболеваниями.

Результаты сопоставления частоты факторов риска и сопутствующей патологии у обследованных лиц отражены в таблице 2.

Таблица 2

Признак	I-группа Контроль (n=20)	II-группа ХСН IIА (n=22)	III-группа ХСН II Б (n=17)	IV-группа ХСН III (n=11)
Отягощенная наследственность	2	2	1	2
Артериальная гипертония	-	9	6	-
Курение	4	4	5	-
Ожирение	-	4	2	1
Хр. калькулезный холецистит	-	1	-	1
ХОБЛ	-	3	4	3
Обл. атероскл. сосудов н/конечностей	-	1	2	1
Сахарный диабет II тип	-	2	4	1

Больные были разделены на 3 группы с учетом поставленного диагноза. У 22 больных была диагностирована ДКМП. ХСН II А стадии II ФК; у 17-и – ХСН II Б стадии II -III ФК; у 11-ти III стадии III-IV ФК.

Исходя из поставленных в работе задач, все обследованные были разделены на несколько групп, возрастной и количественный состав которых представлен в таблице 3.

Возрастной и количественный состав обследованных больных

№	Группа обследованных	Ср.возраст (M±m)	N	Перв. выяв.	Повт. госп.
1	Контрольная группа	46,8±1,5	20	-	-
2	Больные ХСН II А	58,9±1,8	22	22	-
3	Больные ХСН II Б	63,1±1,8	17	6	11
4	Больные ХСН III	59,3±3,0	11	-	11

В первую группу вошли относительно здоровые лица, в момент обследования не имеющие патологию нейрогормональной системы. Во 2-ю группу были включены больные КМП, ассоциированной с сердечной недостаточностью II А стадии, 3-я и 4-я группы состояли из больных ХСН II Б и III стадии. На протяжении нескольких лет больные находились на лечении по поводу ХСН.

Для уточнения диагноза всем больным проводилось клинико-инструментальное и лабораторное обследование, которое включало в себя: сбор анамнестических данных и физикальное исследование, заполняли шкалы оценки клинического состояния больного (ШОКС), адаптированные В.Ю.Марековым, запись ЭКГ в покое, УЗИ сердца по стандартной методике, органов брюшной полости, нагрузочные пробы (тест с 6 минутной ходьбой), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, комплекс лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение гормонов и др.), а также по показаниям консультации специалистов. Диагноз формулировался по классификации ХСН, принятой обществом специалистов по сердечной недостаточности 2002г [1,2,4,8].

Регистрацию ЭКГ покоя осуществляли на электрокардиографе «Юкард-100» фирмы ЮТАС (Киев, Украина). Результаты анализа электрокардиографического исследования показали, что в группе обследованных больных наиболее часто выявлялись синусовая

тахикардия 78% случаев, мерцательная аритмия в 24 % случаев и различные варианты экстрасистолии 24 % случаев.

Показатели сократительной, насосной функции сердца и центральной гемодинамики изучали по данным эхокардиографии, которая проводилась на аппарате "SonoScapeSSI-5000" векторным датчиком с частотой 1.5-2 МГц с использованием В, М - модального режимов и цветного доплера по стандартной методике. При проведении УЗИ сердца у обследованных лиц оценивали следующие показатели: конечный систолический (КСРЛЖ) и диастолический размеры (КДР ЛЖ) ЛЖ, толщину задней стенки в диастолу (ТЗС ЛЖд), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечный систолический (КСО ЛЖ) и диастолический объёмы (КДО ЛЖ), ударный объём (УО ЛЖ), фракция выброса (ФВ ЛЖ) по общепринятым методикам. ФВ ЛЖ рассчитывали по методу Teichholz (Шиллер Н., Осипов Н.А.,1996).

Для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных ХСН использовали тест ходьбы в течение 6 минут (табл.4). Были использованы размеченный через один метр коридор, часы с секундной стрелкой и четкое объяснение задачи больному: он должен пройти по этому коридору в приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 минут.

Данные исследований свидетельствуют о высокой корреляционной связи теста с ФК ХСН и прогностической значимости: пройденная дистанция <300м соответствует неблагоприятному прогнозу [1].

Основываясь на результатах исследований в отделе по сердечной недостаточности Российского кардиологического научного центра по определению факторов, влияющих на прогноз больных ХСН, в силу своей простоты выполнения была использована ШОКС. Во время осмотра больному задавали вопросы соответственно пунктам от 1 до 10 (табл. 5). В карте отмечали число баллов, соответствующих ответу, которые в

итоге суммировали. По данным ШОКС II ФК имел место у 25 больных (2-ая группа), III ФК у 14 и IV ФК у 11 больных (3 и 4-ые группы).

Система ШОКС многократно была апробирована в российских многоцентровых исследованиях, таких как ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК и др. [1,2].

Таблица 4

**Параметры физической активности больных с различными  
ФК ХСН (по NYHA)**

ФК ХСН по NYHA	Дистанция 6- мин. ходьбы, (м)
0	> 551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	< 150

Таблица 5

**Шкала оценки клинического состояния при ХСН  
(модификация Мареева В.Ю., 2000)**

1. Одышка: 0-нет, 1- при нагрузке, 2- в покое
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0- нет, 1- увеличился
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0- нет, 1- есть
4. Положение в постели: 0- горизонтально, 1- с приподнятым головным концом, 2- плюс просыпается от удушья, 3- сидя
5. Набухшие шейные вены: 0- нет, 1- лежа, 2-стоя
6. Хрипы в легких: 0- нет, 1- нижние отделы (до 1/3), 2- до лопаток (до 2/3), 3- над всей поверхностью лёгких
7. Наличие ритма галопа: 0-нет, 1-есть
8. Печень: 0-не увеличена, 1- до 5 см, 2- более 5 см
9. Отеки:0- нет, 1- пастозность, 2- отеки, 3- анасарка
10. Уровень САД: 0- >120, 1- (100-120), 2-<100 мм. Hg

Таким образом, больные отличались по степени тяжести ХСН, давностью заболевания и по большинству показателей электрокардиографического и ультразвукового исследования сердца.

## **2.2 Исследование показателей неспецифической иммунологической реактивности у обследованных лиц.**

Гематологические исследования включали:

1. исследование показателей неспецифической резистентности организма – содержание лейкоцитов, лимфоцитов, состав лейкоцитарной формулы периферической крови и СОЭ;
2. исследование фагоцитарной активности крови: определение фагоцитарного показателя (ФП) и фагоцитарного числа (ФЧ);
3. определение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка (С-РБ);

Иммунологическое обследование групп и оценку полученных данных проводили в соответствии с трёхэтапным принципом определения иммунного статуса (Петров Р.В.,2000). Согласно существующим представлениям такой набор тестов позволяет получить ориентировочную, вместе с тем достаточно ёмкую информацию о состоянии иммунитета [7,10].

В нашем исследовании мы проводили I этап – это ориентировочные тесты: при этом определяли показатели неспецифической резистентности организма – оценивали общее количество лейкоцитов в 1 мл крови, абсолютное и относительное содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов и СОЭ в периферической крови. Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов включала определение в микротесте с латексом ФЧ – среднего числа поглощённых частиц на 1 клетку и ФП – процент активных фагоцитирующих клеток из числа подсчитанных нейтрофилов.

Концентрацию С-РБ определяли с использованием набора реагентов «С-РБ Латекс-тест» производства ЗАО «Эколаб» постановкой реакции агглютинации латекса. Кровь для исследования брали из локтевой вены (10 мл) в 7 часов утра, натощак. Содержание в периферической

крови лимфоцитов изучали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе при иммерсионном увеличении объектива  $\times 90$  и окуляра  $\times 7$ . Количественное определение лейкоцитов проводили в камере Горяева. Для этого в пробирку с 400 мкл 3% уксусной кислоты, подкрашенной синькой (приготовление 3% уксусной кислоты: 3 мл ледяной уксусной кислоты + до 100 мл воды + краска) закапать 20 мкл крови с гепарином. Для регистрации клеток использовали клавишные лабораторные счетчики. Производили подсчет 100 клеток. Данные анализа лейкоцитарной формулы выражали в процентах [3].

СОЭ определяли по методу Панчева и выражали в миллиметрах за 1 час.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов в пробирку вносили 100 мкл латекса + 100 мкл крови с гепарином, перемешивали и ставили в термостат на 30 минут (при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ ). Суспензию латекса готовят, вводя во флакон «Латекс» 2 мл буферного раствора, интенсивно встряхивают в течение 2 мин. По окончании инкубации отсосать надосадочную жидкость, оставшуюся взвесь перемешать и сделать мазок. Предметные стекла с мазками высушивали при комнатной температуре, фиксировали смесью Никифорова – 20 мин, затем окрашивали по Романовскому - Гимзе 40 мин. Отмытые и высушенные предметные стекла микроскопировали. Полученные результаты оценивались по ФПи ФЧ.

### **2.3 Определение содержания мозгового натрийуретического пептида.**

Для определения в сыворотки крови МНУП использовали МКАТ (НПО МедБиоСпектр г. Москва) с постановкой реакции непрямой иммунофлуоресценции. Принцип метода заключается в использовании специфичности реакции антиген-антитело и чувствительности флуоресцентной микроскопии [5,6]. При применении этого метода суспензию живых лимфоцитов сначала обрабатывают антителами,

специфичными к выявленному антигену, а потом – антителами, направленными против этих специфических антител и соединенных с флуорохромом. Оценка результатов проводится по специфическому свечению клеток в люминисцентном микроскопе.

#### **2.4 Определение содержания С-реактивного белка**

Для выявления и количественного определения содержания С-РБ в сыворотке крови использовали метод реакции агглютинации латекса (РАЛ) набором (ЗАО «ЭКОлаб», Россия) диагностического реагента «С-РБ ЛАТЕКС-ТЕСТ». Принцип действия заключается в том, что при наличии в исследуемой пробе С-РБ он взаимодействует с соответствующими антителами, находящимися на поверхности латексных частиц. Результатом взаимодействия является агглютинация латекса с образованием мелких или крупных зерен, различимых визуально. Использовали свежеполученную сыворотку. На стеклянную пластинку (на первую ячейку карточки) 20 мкл К<sup>+</sup>, рядом, с интервалом 2-3см (на соседнюю ячейку карточки) нанесли по 20 мкл исследуемых образцов. Тщательно перемешанный С-РБ-латексный реагент добавляли по 20 мкл в каждую ячейку с образцом. Стеклопалочкой осторожно перемешивали каждую каплю, разделив реакционную смесь на площади, диаметром около 2см (по всей площади ячейки). Покачивали пластину вручную в течение 2 минут, после чего сразу производили учет результатов РАЛ по 4-х крестовой системе. Положительной РАЛ при качественном определении считается наличие агглютинации латекса (любое появление зернистости или различимых частиц) и свидетельствует о наличии С-РБ в исследуемой сыворотке в концентрации не менее 6мг/л и наоборот при отрицательной РАЛ.

Все образцы, давшие положительную реакцию, подвергались дополнительному количественному исследованию по формуле; где 6 мг/л – минимальная концентрация С-РБ, определяемая в РАЛ. Концентрация С-РБ (мг/л)равна 6 мг/л × (величина, обратная титру образца).

## **2.5 Другие биохимические исследования**

Биохимические исследования крови (ПТИ, фибриноген, АСТ, АЛТ, сахар крови, холестерин крови) у больных с ХСН проводились на базе клиники АндГосМИ в отделении лаборатории по общепринятыми методами [3].

## **2.6 Статистическая обработка**

Статистическая обработка данных, полученных в результате настоящего исследования, проводилась на персональном компьютере с использованием пакета электронных таблиц EXCEL 6.0 и «Statistica 6.0» для Windows-2000. Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда  $\pm$  стандартное отклонение. В качестве статистической гипотезы использовалась альтернативная с уровнем значимости не менее 95% [ $p=0,05$ ]. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции  $r$ , с проверкой его значимости с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$  Пирсона [9].

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 3.1 Клиническая характеристика ХСН с учетом показателя мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка.

В связи с поставленными задачами дать характеристику ХСН с учётом показателей иммунного статуса было обследовано 50 больных с подтверждёнными диагнозами ДКМП с ХСН II и III стадии, соответствующие II-IV ФК, стабильным течением в течение нескольких месяцев. Больные были в возрасте от 40 до 69 лет. II А стадия ХСН имело место у 22 больных (44%), II Б - у 17 (34%) больных, III стадия - у 11 (22%) больных. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 40-69 лет, не имеющих на момент обследования острых и хронически рецидивирующих заболеваний.

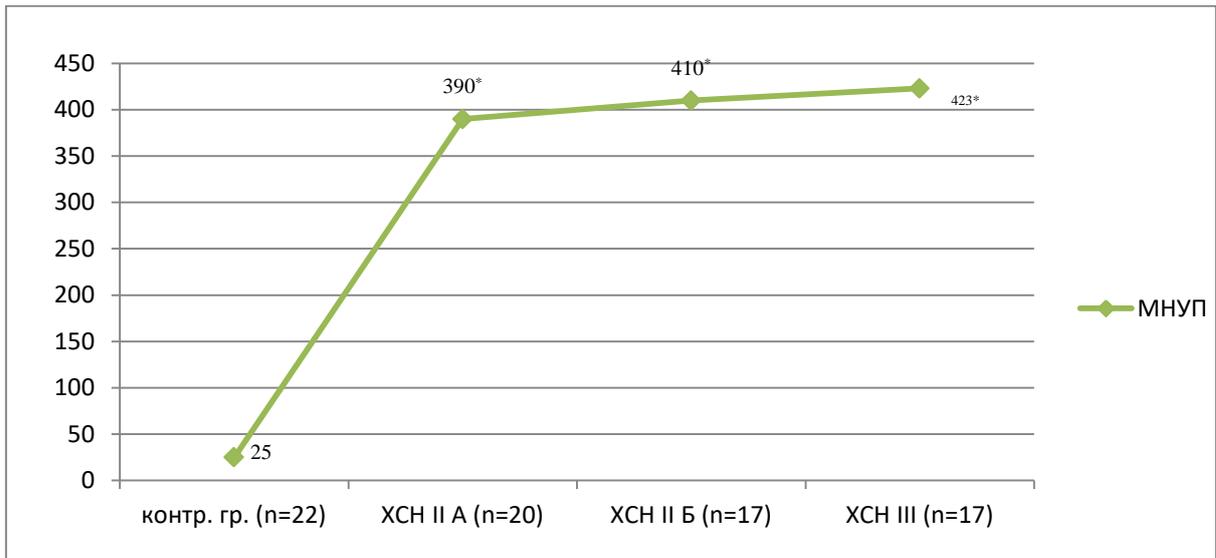
Известно, что для иммунной системы характерно большое функциональное многообразие и многопрофильность реакций [1,4]. Для больных ХСН было характерно наличие определенных иммунодисбалансов, что значительно влияет на развитие течения заболевания.

Проведен анализ по взаимосвязи нейроиммуноэндокринных показателей как у относительно здоровых лиц, так и у больных при различных стадиях СН. Результат отражен в следующем рисунке (рис. 1).

При изучении содержания нейрого르몬а – мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в крови обследуемых здоровых лиц (n=20) установлено, что концентрация МНУП находится в пределах физиологических норм (до 100 пг/мл). В среднем концентрация МНУП равнялась  $25 \pm 3,0$  пг/мл (табл.6).

Среднее содержание МНУП в крови у лиц во второй группе (n=22) равнялось  $390 \pm 5,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), соответственно несколько превышала нормальных величин. В третьей группе (n=17) концентрация МНУП достоверно увеличивалась по сравнению с контролем и составила  $410 \pm 11$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В четвертой группе (n=11) также

содержание пептида было достоверно увеличено на  $423 \pm 8,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).



Примечание: \*  $-p < 0,05$  достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Рис.1. Показатели содержания МНУП в зависимости от тяжести ХСН

У тех же больных была поставлена задача - оценить динамику показателей, отражающих содержание С-РБ, в зависимости от тяжести ХСН (табл.6).

Проводилось количественное и качественное определение С-РБ методом реакции агглютинации латекса (РАЛ). Все образцы, давшие положительную реакцию, подлежали дополнительному количественному исследованию по формуле; где 6 мг/л – минимальная концентрация С-РБ, определяемая в РАЛ. Концентрация С-РБ (мг/л) =  $6 \text{ мг/л} \times (\text{величина, обратная титру образца})$ . Полученные результаты отражены ниже (рис. 2).

Для обследованных на С-РБ больных характерно превышение уровней, среднее содержание С-РБ составляет  $37,6 \pm 2,25$ ;  $43,4 \pm 3,38$  и  $105 \pm 3,42$  мг/л, при ФК их уровни  $36,2 \pm 16,3$ ;  $47,1 \pm 7,8$  и при терминальной ХСН –  $105 \pm 3,42$  мг/л.

Изменения показателя С-РБ характеризовались неуклонным, но в то же время, слабо но достоверным ростом и повышенные концентрации в финальной стадии ХСН, возможно, связаны с гемодинамическими

нарушениями и с замедлением ферментативного разрушения молекул С-РБ печенью.

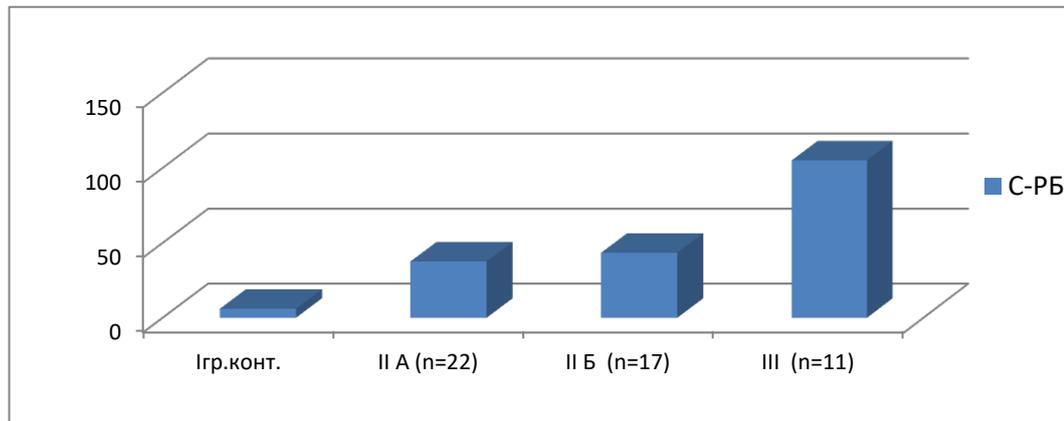


Рис. 2. Показатели содержания С-РБ (мг/л) в зависимости от тяжести ХСН.

Таблица 6

**Содержания МНУП (пг/мл) и С-РБ (мг/л) в крови в зависимости от тяжести ХСН**

	Контр.гр.(n=22)	ХСН IIА(n=20)	ХСН II Б(n=17)	ХСН III(n=11)
МНУП	25±3,3	390±5*	410±11*	423±8,9*
С-РБ	6±0,23	37,6±2,2*	43,3±3,3*	105±3,4*

Примечание: \*- достоверные отличия от здоровых

**3.2 Показатели фагоцитарной активности организма у больных ХСН с КМП**

Известно, что фагоцитоз является одной из первых защитных реакций организма, которому подвергаются ткани при патологическом их состоянии и при этом основная роль отводится клеткам мононуклеарной фагоцитирующей системы. Представлялось интересным в обследуемых группах проведение анализа фагоцитарной активности крови (табл. 7).

Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов у лиц контрольной группы показало, что фагоцитарное число (ФЧ) варьировало от 8 до 12,2,

среднее значение  $10,1 \pm 0,31$  бак/ед; фагоцитарный показатель (ФП) – от 55 до 90%, среднее значение которого  $68,7 \pm 2,18\%$ .

Как видно из представленных в таблице 7 данных во II группе больных показатели ФЧ варьировали от 7 до 13, среднее значение  $9,6 \pm 0,44$  бак/ед; ФП – от 10 до 100%, среднее значение выражалось на  $57,6 \pm 5,20\%$ . У больных III и IV группы ФЧ было в пределах от 6,0 до 12,5 и от 7,0 до 12,0; среднее значение которых  $9,9 \pm 0,52$  и  $8,9 \pm 0,51$  бак/ед. Вместе с тем, в этих группах происходило снижение ФП и составило  $44,4 \pm 2,67$  и  $35,2 \pm 3,99\%$ .

Одним из важных иммунных дисбалансов у больных ХСН являлся невысокий уровень процента активных фагоцитов при относительно средней интенсивности фагоцитоза. Это находило свое отражение в высокой частоте распространения у больных II-группы дефицита фагоцитарной защиты, выявленного в 81,8 % случаев, при среднем значении процента активных фагоцитов  $57,6 \pm 5,20\%$  ( $68,7 \pm 2,18\%$  в контрольной группе), на фоне среднего уровня ФЧ, которое составляло  $9,6 \pm 0,44$  по отношению аналогичного показателя контрольной группы  $10,1 \pm 0,31$ . У больных ХСН II Б и III стадии (III и IV группы) в 100 % случаев выявлялся дефицит фагоцитарной защиты, при среднем значении процента активных фагоцитов  $44,4 \pm 2,67$  и  $35,2 \pm 3,99\%$  ( $p=0,05$ ) ( $68,7 \pm 2,18\%$  в контрольной группе), на фоне ФЧ, среднее значение которого составило  $9,9 \pm 0,52$  и  $8,9 \pm 0,51$  ( $p=0,05$ ), соответственно  $10,1 \pm 0,31$  бак/ед в контрольной группе.

С целью установления связи между нейрогормоном и неспецифической иммунологической реактивностью организма все обследуемые были разделены на 3 группы с относительно нормальным и повышенными содержанием пептида (по мере повышения содержания МНУП) относительно среднего значения, характерного для всей группы.

Таблица 7

Фагоцитарная и переваривающая активность нейтрофилов периферической венозной крови. (M±m)

Показатели	Фагоцитарный показатель, % (% активных фагоцитов)			Фагоцитарное число, бак/ед (интенсивность фагоцитоза)		
	Среднее значение	Частота нормальных концентраций %	Частота дефицита. %	Среднее значение	Частота нормальных концентраций%	Частота дефицита.%
I контр. гр. (n=20)	68,7±2,18			10,1±0,31		
II гр. ХСН II А (n=22)	57,6±5,20	4 (9,2%)	18 (81,8%)*	9,6±0,44	5 (22,7%)	11 (50,%)
III гр. ХСН IIБ (n=17)	44,4±2,67*	-	17 (100%)*	9,9±0,52*	8 (47,1%)	7 (41,2%)
IV гр. ХСН III (n=11)	35,2±3,99*	-	11 (100%)*	8,9±0,51*	2 (18,2%)	7 (63,6%)

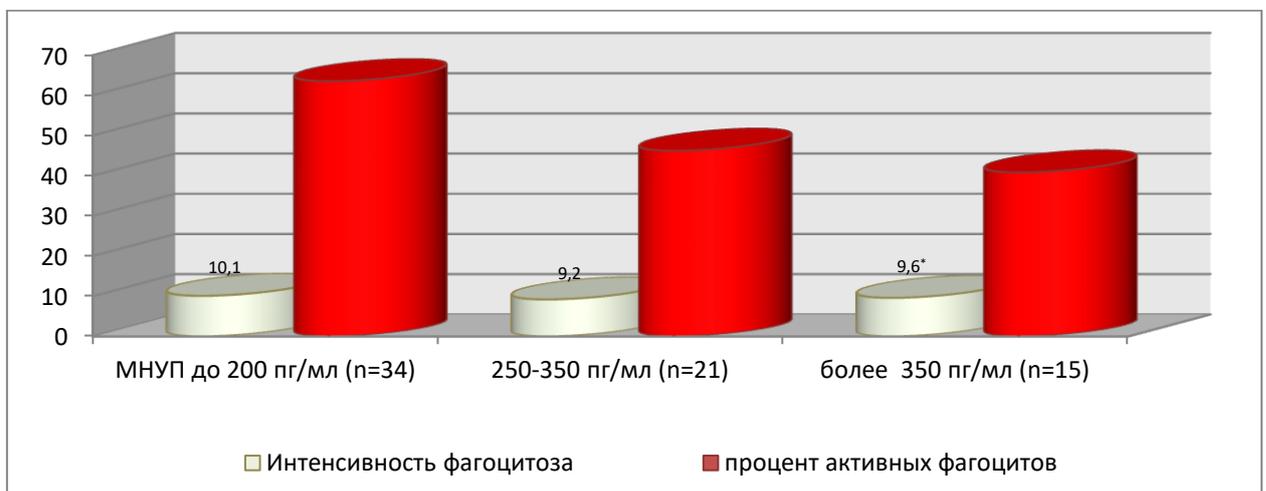
Примечание: \* –p=0,05 достоверность различий при сравнении с контролем

Анализируя полученные данные о взаимосвязи МНУП с интенсивностью фагоцитарной защиты были выявлены некоторые закономерности.

Так, для МНУП установлена взаимосвязь с процессами фагоцитарной защиты (рис.3). Увеличение концентрации МНУП ассоциировано со снижением процента активных фагоцитов с  $63,5 \pm 2,98$  до  $40,8 \pm 3,08\%$  ( $r = -0,10$ ;  $p = 0,05$ ).

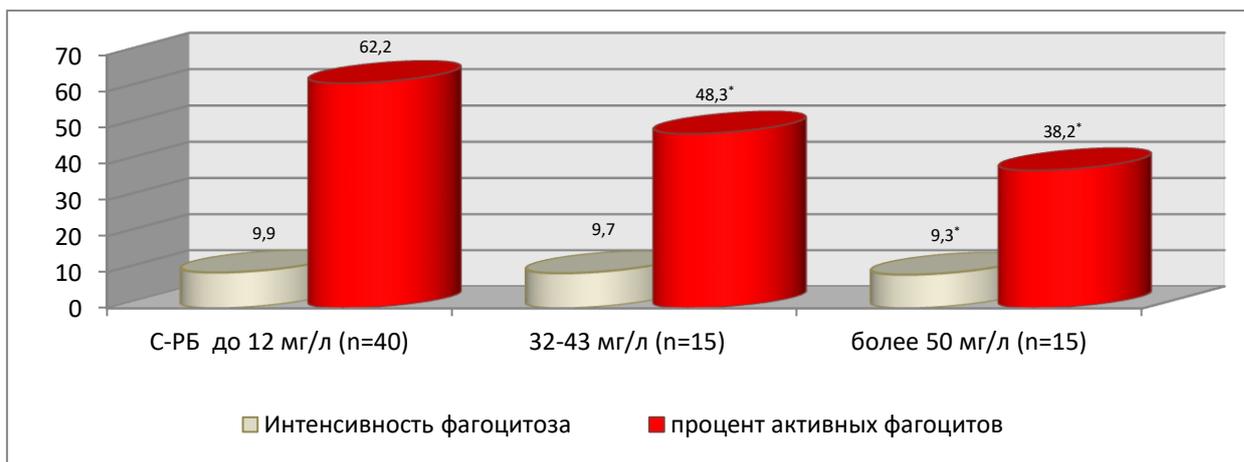
Изменяя захватывающую способность фагоцитов, повышенные уровни медиатора способствует незначительному снижению ФЧ с  $10,1 \pm 0,24$  до  $9,6 \pm 0,52$  бак/ед, характерного для группы с относительно повышенным его содержанием с 250 до 423 пг/мл ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,05$ ).

Для группы с относительно повышенным содержанием С-РБ 32 и более мг/л, ФЧ составляли  $9,7 \pm 0,56$  и  $9,3 \pm 0,44$  бак/ед. Было отмечено снижение процента активных фагоцитов с  $48,3 \pm 4,93$  до  $38,2 \pm 3,31\%$ , при повышении уровней данного биологически активного вещества ( $r = -0,13$ ;  $p = 0,05$ ). Для группы с относительно пониженным его содержанием до 12 мг/л, ФИ составлял  $62,2 \pm 2,41$  (рис. 4).



Примечание: \*  $p = 0,05$  достоверность различий по сравнению с группой содержанием МНУП до 200 пг/мл

Рис. 3. Изменение интенсивности (бак/ед) и активности фагоцитарной реакции (%) при различных концентрациях МНУП у обследованных лиц.



Примечание: \* $p=0,05$  достоверность различий по сравнению с группой содержанием С-РБ до 12 мг/л

Рис.4. Изменение интенсивности (бак/ед) и активности фагоцитарной реакции (%) при различных концентрациях С-РБ.

В результате проведенного комплексного обследования, включавшего изучение фагоцитарной активности крови и гормональной активности при ХСН, обнаружены значимые различия между показателями фагоцитоза, состоянием натрийуретической системы и С-реактивным белком.

Анализируя динамику уровней клеток крови в сравниваемых группах, в зависимости от концентрации МНУП и С-РБ, отмечается, что повышенные концентрации исследуемых факторов у больных ДКМП с ХСН способствуют снижению интенсивности и активности фагоцитарных реакций, что обусловлено снижением численности макрофагально-моноцитарного ряда, в частности, ФЧ и ФП в периферической крови.

### 3.2 Показатели неспецифической резистентности организма у больных ХСН с КМП

Представляется целесообразным исходить из представлений о том, что лейкоцитарная формула крови может оказывать воздействие не только на нейрогуморальную сферу организма, но и на его иммунную систему, что в совокупности определяет качественно-количественный состав лейкограммы [2,3,5]. Это дает основание считать, что различия в показателях неспецифической

резистентности организма у больных ХСН являются следствием особенностей их нейрогуморального и иммунологического гомеостаза. В связи с этим, необходимо указать на данные, свидетельствующие о различии гормонального и иммунологического статуса у больных ХСН.

Характер лейкоцитарной формулы и СОЭ периферической крови у обследованных лиц представлен в таблице 8. Исходя из полученных данных, были рассчитаны средние показатели. При этом у здоровых лиц показателей, превышающие верхние значения физиологической нормы, не выявлено.

Так, абсолютное число лейкоцитов находилось в пределах значений от 4,8 до  $7,5 \times 10^9/\text{л}$ . При изучении состава лейкограммы относительное содержание клеток базофильного ряда варьировало от 0 до 1 %, эозинофилов – от 2 до 4 %, палочкоядерных нейтрофилов – от 2 до 6 %, сегментоядерных нейтрофилов – от 55 до 66 %, лимфоцитов – от 20 до 30 %, моноцитов – от 3 до 9 %. Разброс показателей СОЭ у обследованных составлял от 2 до 10 мм/ч, а у 2 (9 %) здоровых лиц отмечалось незначительное увеличение СОЭ до 10 мм/ч.

Таблица 8.

**Показатели лейкограммы и СОЭ периферической крови ( $M \pm m$ )**

Показатели	Контр гр (I) (n=20)	II гр (n=22)	III гр (n=17)	IV гр (n=11)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,2+0,21	8,7+0,45*	11,2+0,49*	11,0+0,86*
с/я, %	60,1+0,69	57,7+1,16	55,8+1,0	56,5+1,09
п/я, %	4,4+0,28	4,3+0,35	4,9+0,33	5,0+0,42
Моноциты, %	5,1+0,46	3,9+0,43	2,60+0,33*	2,50+0,16*
Лимфоциты, %	26,4+0,73	31,7+1,42*	35,0+0,92*	33,4+0,62*
Эозинофилы, %	3,0+0,17	1,6+0,22*	0,60+0,13*	1,40+0,16*
Базофилы, %	1,0+0,06	1,1+0,08	1,20+0,08	1,0
Миелоциты, %	1,0	1,0	1,7±0,33	1,4±0,44
СОЭ, мм/ч	5,5+0,60	10,1+0,71	13,5+0,79*	20,1+2,41*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  достоверность различий при сравнении с контролем

Анализ лейкоцитарной формулы периферической крови и СОЭ у больных II группы показал, что у них, по сравнению со здоровыми, имеются некоторые различия в общем содержании лейкоцитов и уровне СОЭ. У 9 больных ХСН II А стадии по сравнению с контролем было увеличено общее содержание лейкоцитов и увеличен показатель СОЭ у 14 больных в 63,6 % случаев. В остальных случаях в лейкоцитарной формуле крови не отмечались статистически значимые изменения в процентном содержании клеток крови.

Таким образом, у больных ХСН II А стадии имеются отклонения в некоторых звеньях иммунитета, которые выражаются в изменениях качественно-количественных соотношений лейкоцитарной формулы крови (в частности лейкоцитов) и структуры фагоцитарной активности лейкоцитов. Анализ показателей лейкоцитарной формулы крови у больных ДКМП с ХСН II Б стадии выявил у них существенные отличия в относительном содержании отдельных видов лейкоцитов по сравнению со здоровыми (табл.8). У больных III группы большинство показателей лейкоцитарной формулы и СОЭ имели статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание лейкоцитоз, в абсолютных величинах частота ее регистрации составила – от 8 до  $13,5 \times 10^9/\text{л}$ , в среднем  $11,2 \times 10^9/\text{л}$ . В тоже время относительный нейтрофилез отмечается у 1 (1,7%) обследованного. Средние значения содержания сегментоядерных нейтрофилов составили -  $55,8 \pm 1,00$  %, что соответствует границе нормы. Содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови обследованных лиц в процентном отношении было от 3,0 до 7 % и в среднем составило  $4,9 \pm 0,32$ %. В абсолютных значениях повышенных уровней нейтрофилов не отмечено. Реакция со стороны моноцитов характеризуется относительной моноцитопенией. Пониженные концентрации моноцитов отмечены лишь в их относительном содержании у обследованных и среднее значение составляло  $2,60 \pm 0,33$ % ( $p < 0,05$ ). Особенностью состава гемограммы обследованных лиц является

регистрация относительного лимфоцитоза –  $35,0 \pm 0,92\%$  по отношению к контролю, среднее значение которого составило  $26,4 \pm 0,73\%$  ( $p < 0,05$ ). Уровень среднего содержания эозинофилов находится в пределах, приближенных к верхним границам физиологических норм, составляя  $0,60 \pm 0,13\%$ .

Анализ параметров, характеризующих неспецифический иммунитет, показал, что в отличие от здоровых лиц, у больных этой группы имеется увеличение относительного и абсолютного количества лейкоцитов (на  $34,2\%$  и  $11,2 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$  соответственно) за счет относительного лимфоцитоза ( $35,0 \pm 0,92\%$ ), а также уменьшение процентного содержания моноцитов на  $2,60 \pm 0,33\%$  по сравнению с контролем.

Картина лейкоцитарной формулы, показатель СОЭ у обследованных лиц IV группы достоверно отличались от аналогичных показателей как II, так и III группы. Так, абсолютное число лейкоцитов находилось в пределах значений от  $9,8$  до  $18,8 \times 10^9/\text{л}$ . При изучении состава лейкограммы относительное содержание клеток базофильного ряда варьировало в пределах  $1\%$ , эозинофилов – от  $1,0$  до  $2,0\%$ , палочкоядерных нейтрофилов – от  $3,0$  до  $7,0\%$ , сегментоядерных нейтрофилов – от  $50,0$  до  $62,0\%$ , лимфоцитов – от  $29$  до  $36\%$ , моноцитов – от  $2,0$  до  $3,0\%$ . Разброс показателей СОЭ у обследованных составлял от  $10$  до  $35$  мм/ч, среднее значение которого составляло  $20,1 \pm 2,41$  мм/ч.

И так, у больных с ДКМП и ХСН III стадии, по сравнению со здоровыми, общее количество лейкоцитов было на  $12,8\%$  увеличено ( $p < 0,01$ ). Наряду с этим, у них отмечалось достоверное снижение процента сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов при увеличении относительного количества лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Уровень СОЭ в этой группе на  $37,5\%$  был выше, чем у здоровых, что также подтверждалось статистически ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных с терминальной ХСН, по сравнению со здоровыми, отмечались значительные сдвиги в состоянии

неспецифической резистентности организма, выразившиеся со стороны структуры лейкоцитарной формулы крови, а также сопровождавшиеся снижением фагоцитоза.

Как было изложено выше, для выявления взаимосвязи различных концентраций МНУП и С-РБ с иммунокомпетентными клетками, все обследуемые были разделены на 2 группы с учетом их концентрации в сыворотке крови.

В группе обследованных с повышенным уровнем МНУП наблюдается понижение содержания моноцитов на  $4,3 \pm 0,26$  и  $3,0 \pm 0,69 \times 10^9$  кл/л ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,05$ ) (табл.9). Известно, что моноциты в результате межклеточного взаимодействия через рецепторы иммунокомпетентных клеток играют значительную роль в активизации клеток иммунной системы, инициации иммунного ответа [1], а также, взаимодействуя с цитотоксическими клетками и естественными киллерами, обеспечивают контроль запостоянством внутренней среды организма [2].

Таблица 9

**Взаимосвязь различных концентраций МНУП (пг/мл)  
содержанием клеток крови**

Концентрация МНУП, пг/мл	МНУП	
	< 250 (n=47)	> 300 (n=23)
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	$7,9 \pm 0,32$	$11,4 \pm 1,16^*$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$4,4 \pm 0,18$	$4,8 \pm 0,51$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$59,0 \pm 0,66$	$58,7 \pm 1,04$
Эозинофилы, %	$2,1 \pm 0,16$	$1,1 \pm 0,14^*$
Моноциты, %	$4,3 \pm 0,26$	$3,0 \pm 0,69^*$
Лимфоциты, %	$29,0 \pm 0,85$	$31,9 \pm 0,90^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  достоверность различий при сравнении с показателем МНУП до < 250

Отмеченное снижение содержания эозинофилов в периферической крови также ассоциировано с повышением концентрации МНУП ( $2,1 \pm 0,16$

и  $1,1 \pm 0,14$ ;  $r = -0,72$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень лейкоцитов в группе лиц с относительно повышенным содержанием пептида составил  $13,0 \pm 0,68$ ;  $11,4 \pm 1,16 \times 10^9$  кл/л, при этом в группе лиц с относительно пониженными концентрациями отмечается более низкое содержание лейкоцитов и составляет  $7,9 \pm 0,32 \times 10^9$  кл/л ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,05$ ). Содержание лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов заметно возрастает с увеличением концентрации МНУП соответственно  $29,0 \pm 0,85$  и  $31,9 \pm 0,90 \times 10^9$  кл/л ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ) и  $4,4 \pm 0,18$  и  $4,8 \pm 0,51 \times 10^9$  кл/л ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,05$ ).

При изучении влияния С-РБ на уровни клеток крови обращает на себя внимание положительная динамика в дифференцировке лейкоцитов и лимфоцитов, увеличении их содержания при возрастании уровней С-РБ составило соответственно с  $7,3 \pm 0,39$  и  $12,3 \pm 0,71 \times 10^9$  кл/л ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ) и с  $27,6 \pm 0,86$  и  $34,0 \pm 0,78 \times 10^9$  кл/л ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ). С-РБ взаимосвязан со снижением содержания моноцитов и эозинофилов (табл.10). При этом отмечается снижение их уровней с  $4,7 \pm 0,30$  до  $2,4 \pm 0,13 \times 10^9$  кл/л ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ) и с  $2,4 \pm 0,18$  до  $1,1 \pm 0,14 \times 10^9$  кл/л ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,05$ ).

Таблица 10

**Взаимовлияние различных концентраций С-РБ (мг/л) с содержанием клеток крови**

Концентрация С-РБ, мг/л	С-РБ	
	< 12 (n=40)	> 32 (n=30)
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	$7,3 \pm 0,39$	$11,3 \pm 0,71^*$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$4,5 \pm 0,24$	$4,7 \pm 0,37$
Сегментоядерные нейтрофилы,	$59,5 \pm 0,76$	$56,6 \pm 1,09$
Эозинофилы, %	$2,4 \pm 0,18$	$1,1 \pm 0,14$
Моноциты, %	$4,7 \pm 0,30$	$2,4 \pm 0,13^*$
Лимфоциты, %	$27,6 \pm 0,86$	$34,0 \pm 0,78^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  достоверность различий при сравнении с показателем С-РБ до < 12

С-РБ взаимосвязан с содержанием сегментоядерных нейтрофилов, что характеризуется незначительным уменьшением в крови их числа, соответственно с  $59,5 \pm 0,76$  до  $56,6 \pm 1,09 \times 10^9$  кл/л ( $r = -0,39$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализируя динамику уровней клеток крови в сравниваемых группах, в зависимости от концентрации МНУП и С-РБ, отмечается, что повышенные концентрации исследуемых факторов у больных ХСН способствуют снижению интенсивности и активности фагоцитарных реакций, что обусловлено снижением численности макрофагально-моноцитарного ряда, в частности, моноцитов в периферической крови.

Исходя из вышеуказанных в характеристике дифференцировки иммунокомпетентных клеток, можно отметить высокую частоту регистрации моноцитопении и дефицита фагоцитарной активности крови, абсолютный лимфоцитоз, с относительно высоким уровнем лимфопролиферации. Подобное состояние иммунной системы свидетельствовало о вероятности напряжения защитных механизмов, что проявлялся декомпенсацией сердечной деятельности.

### **3.3 Корреляционные взаимосвязи МНУП, С-РБ с клинико-эхокардиографическими параметрами в зависимости от тяжести ХСН**

Кроме общей оценки корреляции изучаемых показателей (МНУП, С-РБ) с тяжестью клинического состояния больных, была прослежена их связь с отдельными клиническими (ЧСС) и эхокардиографическими параметрами.

Применялся t-критерий Стьюдента, в дальнейшем использовался коэффициент корреляции Пирсона. Ультразвуковые параметры включали в себя фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и показатель конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР ЛЖ), конечно-диастолический объем (КДО ЛЖ), конечно-систолический объем (КСО ЛЖ), толщину стенок ЛЖ по толщине

межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ЗС ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ).

Результаты сравнительного анализа параметров эхокардиограммы представлены в таблице 11.

Таблица 11

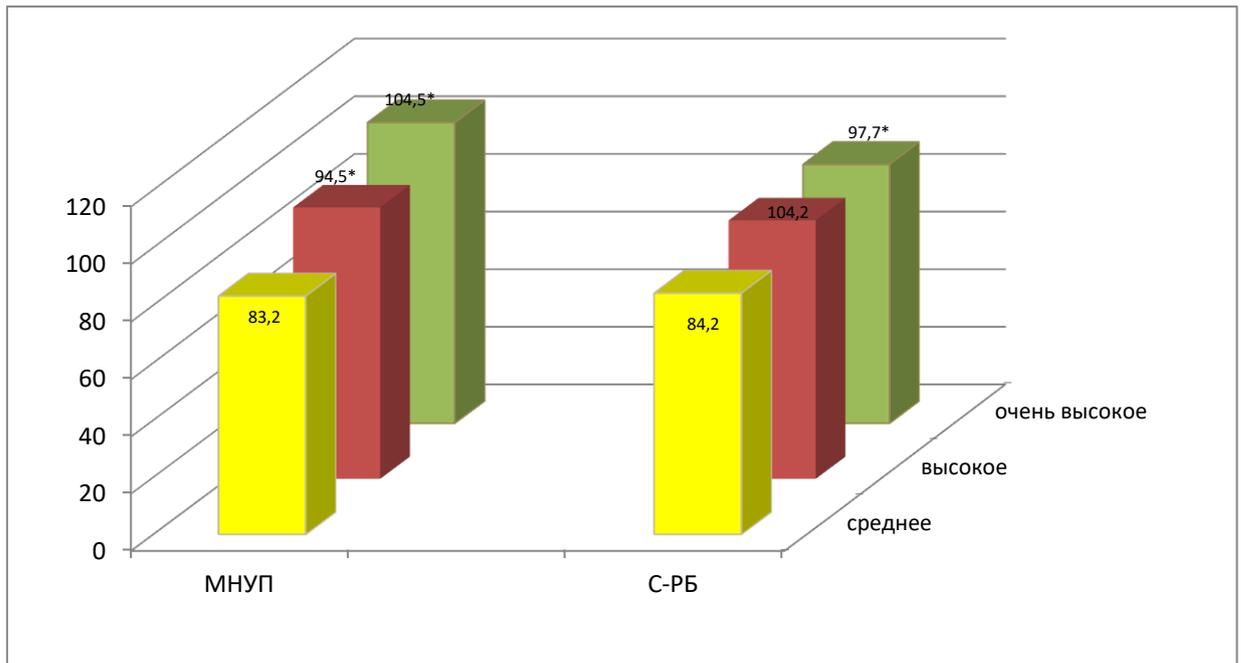
**Показатели параметров ультразвукового исследования сердца у обследованных лиц (M±m)**

Показатель	1 гр. здоровые (n=20)	2 гр. ХСН II А (n=22)	3 гр. ХСН II Б (n=17)	4 гр. ХСН III (n=11)
КДР ЛЖ(см)	5,52±0,06	5,80±0,12	6,25±0,24	6,78±0,17*
КСР ЛЖ (см)	3,50±0,07	4,14±0,13	5,13±0,26*	5,79±0,16*
КДО ЛЖ(мл)	147±4,30	166±7,63	210±19,5*	240±12,2*
КСО ЛЖ(мл)	50,9±2,33	78,3±5,43*	146±26,9*	169±9,64*
ФВ ЛЖ(%)	64,9±1,19	52,6±2,22	39,0±1,53*	29,6±0,69*
УО ЛЖД(мл)	96,1±3,14	87,9±4,82	82,2±8,49*	71,0±3,08*
ТЗС ЛЖ (см)	0,94±0,03	1,10±0,06	1,22±0,02	1,22±0,05
ТМЖП (см)	1,10±0,02	1,22±0,05	1,21±0,03	1,20±0,03
ПЖ (см)	3,4±0,06	3,83±1,13	4,16±0,06*	4,99±0,09*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  достоверность различий по сравнению с 1 группой.

Анализ данных выявил связь между содержанием МНУП и С-РБ в крови с ЧСС: отмечается недостоверная корреляция ЧСС с С-РБ ( $r=0,367$ ,  $p=0,05$ ), положительная высокодостоверная связь с МНУП ( $r=0,598$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Проведено исследование нейроиммунных тестов с показателями гипертрофии и дилатации камер сердца (табл. 12). Ультразвуковые показатели дилатации ЛЖ (КДО, КСО, КДР, КСР), гипертрофии его стенок (по толщине МЖП и ЗСЛЖ) связывались с изучаемыми показателями, но достоверной связи показали некоторые факторы (рис.6).



Примечание: \* - достоверные различия между группами  
 Рис. 5. Показатели ЧСС в зависимости от концентраций МНУП (пг/мл) и С-РБ (мг/л).

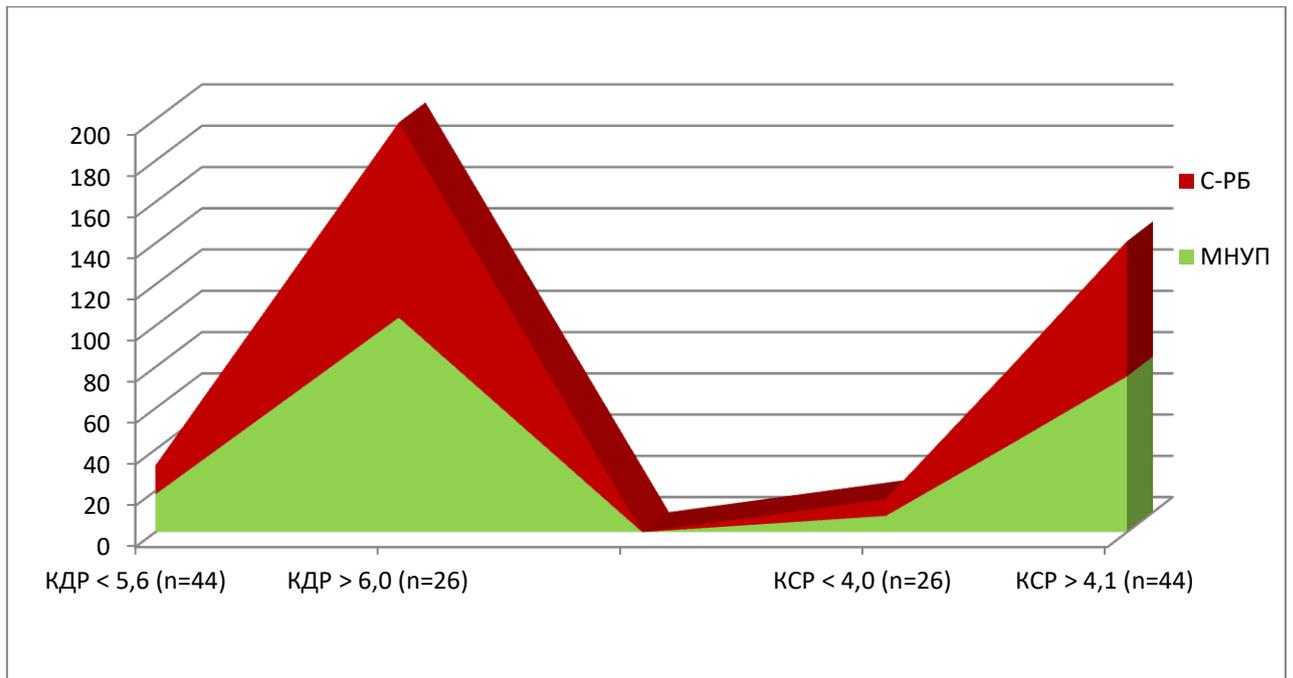


Рис. 6. Показатели содержания МНУП (пг/мл) и С-РБ (мг/л) в зависимости от показателей дилатации левого желудочка

При расчете коэффициентов корреляции Пирсона была выявлена зависимость МНУП от некоторых показателей Эхо-КГ, прежде всего характеризующих дилатацию ЛЖ: КСР–  $r=0,491$  ( $p<0,05$ ); КСО –  $r=0,465$

( $p < 0,05$ ) и корреляция с КДО –  $r = 0,270$  ( $p > 0,05$ ); КДР –  $r = 0,290$  ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о компенсаторном повышении МНУП при дилатации ЛЖ, и отражает его роль в дальнейшей декомпенсации сердечной деятельности.

Слабую но достоверную зависимость С-РБ с изучаемыми показателями мы получили в ходе корреляционного анализа: КДР=0,667; КДО=0,679; КСР=0,575; КСО= 0,580  $p > 0,05$ .

При расчете коэффициентов корреляции Пирсона была выявлена зависимость клинических показателей от фракции выброса левого желудочка: ФВ ЛЖ – С-РБ = -0,750 ( $p < 0,05$ ). Очень высокая, приближающаяся к максимальной, отрицательная корреляция была обнаружена для МНУП: -0,607 ( $p < 0,05$ ) (рис. 7). Как было сказано выше, это может отражать его роль в дальнейшей декомпенсации сердечной деятельности (табл. 13).

Таблица 13

**Показатели содержания МНУП (пг/мл) и СРБ (мг/л) в зависимости от фракции выброса левого желудочка (%)**

Величина ФВ, %	> 55(n=27)	40-59 (n=23)	20-39 (n=20)
С-РБ	8,0±0,57	66,3±8,41	67,5±5,19
МНУП	200±0,19	295±0,34*	350±0,63*

Примечание: \* - достоверные отличия от обследованных лиц с ФВ более 55%.

Из следующей таблицы (табл. 14) и рисунка(рис.8) видно, что рост показателя МНУП получен у больных с значительно увеличенным размером (>40 мм) левого предсердия (ЛП).

Корреляционные коэффициенты Пирсона показали очень сильную (для МНУП=913;  $p < 0,01$ ), высоко достоверную (99%) связь концентрации МНУП с размером ЛП. Увеличение С-РБ было не достоверным ( $r = 0,243$   $p > 0,05$ ).

**Показатели содержания МНУП (пг/мл) и С-РБ (мг/л) в зависимости  
от некоторых показателей Эхо-КГ.**

	Конечно-диастолический размер (КДР), см		Конечно-систолический размер (КСР), см		Конечно-диастолический объем (КДО), мл		Конечно-систолический объем (КСО), мл	
	< 5,6 (n=44)	> 6,0 (n=26)	< 4,0 (n=26)	> 4,1(n=44)	< 175 (n=42)	> 176 (n=28)	< 88(n=39)	> 90 (n=31)
С-РБ	14,3±1,19	94,6±8,27	8,1±0,63	65,5±5,27	14,6±1,08	88,5±7,41	14,2±1,14	81,9±5,84
МНУП	21,7±1,40*	94,2±6,31*	10,3±1,02*	71,3±5,73**	20,6±1,49*	90,7±7,68*	16,1±1,19*	89,6±6,91**

Примечание: \* -  $p < 0,05$  достоверные отличия при сравнении с группой с нормальными показателями

\*\* -  $p < 0,01$  достоверные отличия при сравнении с группой с нормальными показателям

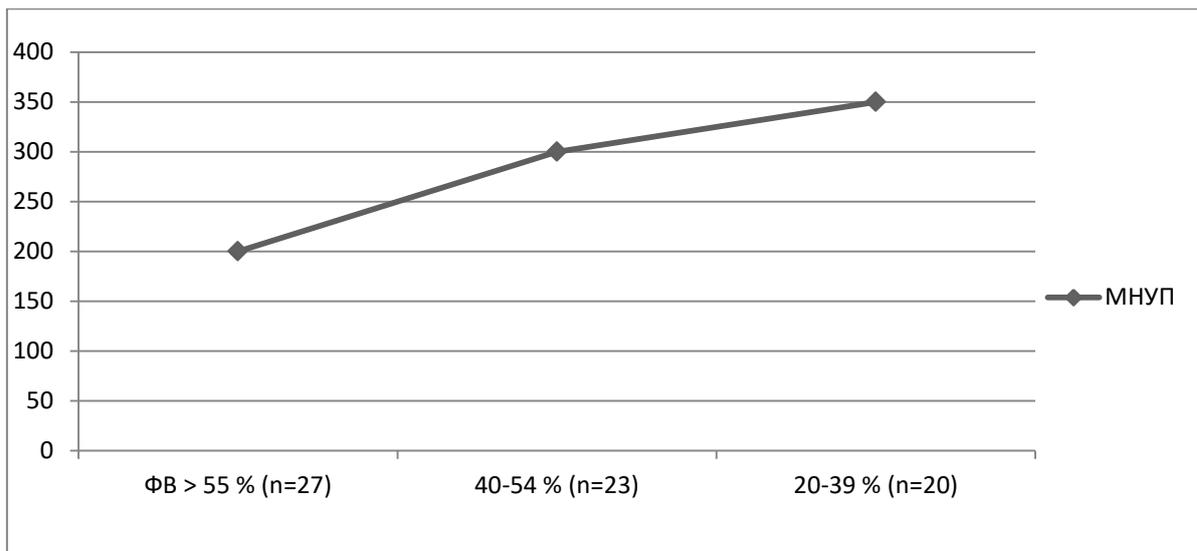


Рис. 7. Показатели содержания МНУП (пг/мл) в зависимости от ФВ ЛЖ

Таблица 14

**Показатели содержания МНУП (пг/мл), С-РБ (мг/л) в зависимости от размера ЛП (в см)**

Размер ЛП, см	< 3,80 (n=33)	>4,0 (n=37)
С-РБ	7,60±0,29	76,7±6,55
МНУП	250±25	400±43**

Примечание: \* - достоверные отличия  $p < 0.05$  от обследованных лиц размером ЛП до 3,8 см

\*\* - достоверные отличия  $p < 0.01$  от обследованных лиц размером ЛП до 3,8 см

Таким образом, в рамках решения поставленных задач была выявлена зависимость между уровнем МНУП, С-РБ и тяжестью ХСН, которая оценивалась применением некоторых ультразвуковых показателей. При оценке взаимосвязей тех же веществ по методу Пирсона были получены следующие результаты:

1. Рассмотрев взаимосвязи с рядом клинико-инструментальных параметров, была выявлена связь с ЧСС и наиболее высоко достоверной была взаимосвязь между содержанием МНУП и ЧСС.

2. Определялись связи МНУП и С-РБ с объемами и размерами ЛЖ, предсердия, ФВ ЛЖ, которые дали высокую достоверную корреляционную связь.
3. В зависимости от ФВ ЛЖ очень сильная отрицательная взаимосвязь обнаружена для МНУП, это объясняет патогенетически взаимосвязанную роль медиаторов в дальнейшем прогрессировании декомпенсации ХСН.
4. Коэффициент Пирсона показал выраженную связь концентрации МНУП с размером левого предсердия, и менее выраженную – с С-РБ.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН (2001-2002гг.) до 40% больных, обратившихся в медицинские учреждения кардиологического и общетерапевтического профиля в России, имеют признаки ХСН [5]. Прогноз сравним со смертностью от тяжелых форм раковых заболеваний. Вместе с тем, многие аспекты в этой области знаний остаются неясными и спорными. Особенности течения ХСН способствуют формированию изменений реактивности со стороны иммунной, нейроэндокринной систем и взаимодействия между ними. Исходные иммунодисбалансы, регистрируемые у больных в условиях хронически протекающей перегрузки, влияют на возможность организма формировать неадекватный иммунный ответ. Гормоны и медиаторы нейроэндокринной системы способны оказывать влияние, проявляющееся либо в подавлении, либо в патологической активизации иммунных реакций [1,2,3,4].

Недостаточно изученной является роль иммунологических факторов в развитии недостаточности кровообращения, хотя имеются аргументы и это обусловлено имеющимися представлениями о роли иммунной системы, наравне с нервной и гуморальной, в регуляции гомеостаза в организме [3,4].

Вышеуказанные данные, а также практическое отсутствие в литературе сведений о взаимосвязи гормональной и иммунной системы у больных ДКМП со сердечной недостаточностью, явились основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель работы заключалась в изучении неспецифического иммунологического статуса у больных ДКМП с патогенетически связанным повышением активности натрийуретических пептидов, его особенностей при ХСН различной стадии.

Для её реализации были сформулированы задачи исследования, которые включали в себе изучение состояния основных звеньев системы

иммунитета (неспецифический компонент иммунного ответа и клеточный иммунитет) у здоровых людей (контрольная группа), у больных ХСН с различными стадиями.

Контрольная группа обследованных состояла из лиц трудоспособного возраста, некоторые из которых по состоянию здоровья, в том числе по показателям крови, имели допуск к донорству. Эти лица не имели субъективных жалоб, указывающих на наличие у них сердечной патологии, что подтверждалось нормальной электрокардиограммой в состоянии покоя и показателями Эхо-КГ. Проведенные исследования показали, что контрольной группе содержание МНУП в крови составило –  $25 \pm 3,0$  пг/мл.

Согласно полученным данным лейкоцитарной формулы, средние величины содержания лейкоцитов, отдельных их видов, а также значение СОЭ у здоровых соответствовали среднестатистической норме. Средние показатели фагоцитарной функции крови, а также иммунологической реактивности у лиц контрольной группы укладывались в региональные нормативы.

Так, у обследованных здоровых в фагоцитарно-макрофагальном звене неспецифической и специфической резистентности организма и по данным лейкограммы, не отмечалось патологически значимых изменений.

У больных ХСН были обнаружены существенные сдвиги в показателях неспецифической резистентности организма, которые нашли отражение в изменении качественно-количественного состава белой крови, а также фагоцитоза. Так, у обследованных больных, по сравнению со здоровыми, по данным лейкоцитограммы, отмечалось увеличение относительного содержания лейкоцитов, лимфоцитов и повышение СОЭ при уменьшении процентного состава моноцитов. Изучение влияния мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка на неспецифический и клеточный иммунный статус больных ХСН представлял большой интерес.

Одним из иммунных дисбалансов у больных ХСН являлся относительно невысокий фагоцитарный показатель при средней интенсивности фагоцитоза. Это находило свое отражение в высокой частоте распространения у обследованных моноцитопении ( $3,9\pm 0,43$ ;  $2,6\pm 0,33$ ;  $2,5\pm 0,16$ ) и дефицита фагоцитарной защиты, выявленного в 81,8 и в 100% (2,3,4-ые группы больных) случаев, на фоне среднего уровня ФЧ, среднее значение которого составило  $9,6\pm 0,44$ ,  $9,9\pm 0,52$  и  $8,9\pm 0,51$  ( $p=0,05$ ).

Анализируя полученные данные, установлено, что повышение концентраций МНУП ассоциируется со снижением активности фагоцитоза, снижая процент активных нейтрофилов и моноцитов с  $63,5\pm 2,98$ ;  $46,2\pm 3,08$  до  $40,8\pm 3,08\%$  (2,3,4-ые группы больных ( $p=0,05$ )) и с  $4,3\pm 0,26$ ;  $3,0\pm 0,69$  до  $2,4\pm 0,22$  ( $p<0,05$ ) при уровне ФЧ  $10,1\pm 0,24$ ;  $9,6\pm 0,49$ ;  $9,2\pm 0,75$  ( $p=0,05$ ). Уровень лейкоцитов в группе больных с относительно повышенным содержанием пептида составил  $7,9\pm 0,32$ ;  $11,4\pm 1,16\times 10^9$  кл/л, при этом в группе лиц с относительно пониженными концентрациями отмечается более низкое содержание лейкоцитов и составляет  $7,9\pm 0,32\times 10^9$  кл/л ( $p<0,05$ ).

Повышенные концентрации С-реактивного белка, характерного для группы с относительно повышенным его содержанием с  $< 12$ ;  $32-43$  и более  $50$  мг/л, ассоциированы со снижением содержания процента активных фагоцитов и моноцитов с  $62,2\pm 2,41$ ;  $48,3\pm 4,93$  до  $38,2\pm 3,31\%$  и  $4,3\pm 0,26$ ; до  $3,0\pm 0,69\times 10^9$  кл/л ( $p<0,05$ ), при уровне ФЧ  $9,9\pm 0,24$ ;  $9,7\pm 0,56$ ;  $9,3\pm 0,44$  ( $p=0,05$ ).

При изучении взаимовлияния С-реактивного белка на уровни клеток крови обращает на себя внимание положительная динамика в дифференцировке лейкоцитов; увеличение их содержания при возрастании уровней С-реактивного белка составило соответственно с  $7,3\pm 0,39$ ;  $11,1\pm 0,50$  до  $12,3\pm 0,71\times 10^9$  кл/л ( $p<0,05$ ).

По результатам исследования фагоцитоза наши данные совпадали с литературными данными, так как МНУП ингибируют фагоцитоз, что связано

с влиянием МНУП на продукцию цАМФ, активизирующей деятельность фагоцитов.

Исследование влияния МНУП и С-реактивного белка на изменение уровней клеток крови показало, что повышенные концентрации МНУП и С-РБ у больных ХСН способствовали повышению содержания общего количества лейкоцитов, снижению интенсивности и активности фагоцитарных реакций, оказывая подавляющее влияние на процессы фагоцитарной защиты, это было обусловлено снижением численности макрофагально-моноцитарного ряда, в частности моноцитов.

Результаты нашего исследования не однозначны, поскольку в одной своей части они согласуются с данными литературы, тогда как в другой - противоречат им. Следует учитывать, что ХСН является событием, вызывающим напряжение в нейрогуморальной сфере организма, которое оказывает влияние на функциональное состояние системы иммунитета, как на одну из главных регулирующих систем гомеостаза.

Новым аспектам патогенеза ХСН посвящено много работ иностранных и отечественных учёных. Широко цитируемым явилось многоцентровое исследование функции ЛЖ - SOLVD, результаты которого были опубликованы ещё в 1991 году. Было показано незначительное, но достоверное нарастание МНУП и TNF- $\alpha$  при II и тем более, III ФК ХСН. Снижение концентрации этих факторов ассоциируется с клиническим улучшением, а стойкое увеличение - с уменьшением продолжительности жизни больных. Тем не менее, поскольку при ХСН отмечается увеличение их концентраций, истинное патофизиологическое значение их до недавнего времени оставалось неясным: является ли это вещество результатом изменений в организме при ХСН и её диагностическим критерием. Данные, касающиеся клинического значения этих лабораторных показателей, противоречивы. В связи с этим, в нашем исследовании одновременно изучалось взаимодействие между МНУП и С-реактивным белком, задействованными в патогенезе ХСН.

В нашей работе по мере нарастания тяжести ХСН значительно нарастало содержание как МНУП, так и С-реактивного белка, причём оба фактора были чувствительными показателями и изменения чаще оказывались достоверными при ХСН. Так, на стадии ПА концентрация МНУП и С-реактивный белок составила  $390 \pm 5$  пг/мл и  $37,6 \pm 2,2$  мг/л, II Б стадии  $410 \pm 11$  пг/мл и  $43,3 \pm 3,3$  мг/л, а к III стадии - возросла до  $423 \pm 8,9$  пг/мл и  $105 \pm 3,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Достоверность увеличения уровня при более высоких ФК ХСН сохранялась. Такое же ( $0,05$ ) значение  $p$ , хотя и несколько меньшее, сохранялось при оценке колебаний содержания МНУП и С-реактивного белка по шкале, предложенной Мареевым. Кроме того, МНУП - ценный диагностический признак, т.к. его повышение можно зафиксировать раньше, чем появятся другие клинико-лабораторные признаки ХСН. Помимо этого, если при проведении Эхо-КГ выявляются нормальные показатели систолической функции, а МНУП повышен, то это, по мнению Krishnaswamy K., Lubien E., et al (2001-2002) может служить чётким признаком диастолической сердечной недостаточности.

Таким образом, МНУП, посредством С-реактивного белка, способны влиять на цитотоксические эффекты макрофагов, активность натуральных киллеров, усиливая их, модулировать эффективность механизмов иммунного воспаления, усиливать экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов. МНУП способен регулировать содержание цитокинов, стабилизировать цитокиновый профиль, тем самым прогрессировать течение ХСН.

По литературным данным, была продемонстрирована тесная корреляционная зависимость между уровнем С-РБ и тяжестью ХСН, оцененной по NYHA. Это делает показатели С-РБ весьма ценным прогностическим признаком [6,7,8]. Невысокая достоверность, иногда только тенденция к росту концентрации С-РБ, полученные в нашем исследовании, могут быть обусловлены большим разбросом показателей, тем не менее они не противоречат приведённым литературным данным.

Так, на стадии ПА, при оценке по отечественной классификации, содержание С-РБ составляло  $37,6 \pm 2,25$ ; II Б -  $43,4 \pm 3,38$ ; а на III-  $105 \pm 3,42$  мг/л ( $p > 0,05$ ). Повышенные концентрации у больных финальной стадии ХСН, возможно, связаны с замедленным ферментативным разрушением молекул С-РБ, который описывается при терминальной ХСН.

Были оценены также корреляционные связи между уровнем нейrogормонов и различными клинико-инструментальными критериями. Достоверными оказались корреляции МНУП с ЧСС; она может отражать тот факт, что тахикардия, одышка является одним из наиболее ранних проявлений ХСН, так как компенсаторно повышается активность САС и системы натрийуретических пептидов.

Из показателей Эхо-КГ получена зависимость МНУП с КСР и КСО ( $p > 0,05$ ). Увеличение МНУП было высоко достоверным при увеличении размера ЛП более чем на 40мм (для МНУП = 913; при вероятности прогноза на 99%). Очень высокая, приближающаяся к максимальной отрицательная корреляция с ФВ ЛЖ была обнаружена для МНУП =  $-0,607$  ( $p < 0,05$ ); С-РБ =  $-0,750$  ( $p < 0,05$ ), возможно, это связано с процессами ремоделирования сердца и декомпенсацией сердечной деятельности.

Нами выявлена высоко достоверная связь между содержанием обоих факторов, причём при оценке достоверности изменений содержания веществ по Стьюденту был получен положительный результат в одном случае: повышение уровня МНУП вызывало увеличение концентрации С-реактивного белка.

В наших исследованиях не обнаружено зависимости С-РБ от колебания уровня МНУП. Уровень С-РБ при увеличении концентрации МНУП возрастал в 2 раза, но не достигал показателя достоверности корреляций между ними также не было найдено, что находится в противоречии с исследованиями Sharma R., Rauchhaus M., Ponikowski P. P. et al. (2000).

## **ВЫВОДЫ**

1. Изменения тяжести СН на фоне ДКМП обусловлено повышением активности ключевых ферментов натрийуретических пептидов в организме, что проявляется высоким уровнем мозговой фракции натрийуретического пептида в сыворотке крови.
2. ХСН на фоне ДКМП сопровождается дисбалансом в системе неспецифического иммунитета и снижением интенсивности фагоцитарных реакций; уменьшением численности макрофагально-моноцитарного ряда крови, в частности, моноцитов, а также увеличением уровня лимфоцитов, что свидетельствует о дисфункции в структуре неспецифического иммунитета. Это показывает то, что при ХСН происходит дальнейшее нарушение процессов клеточного иммунитета.
3. Сравнительный анализ уровня МНУП и С-РБ, показал прямую зависимость указанных показателей с тяжестью клинического состояния больных. Уровень МНУП достоверно увеличивался по мере нарастания тяжести ХСН. Из показателей Эхо-КГ получена высокая положительная корреляция МНУП с КСР, КСО и ФВ ЛЖ, что имеет патогенетическое значение и отражает процессы ремоделирования, декомпенсации сердечной деятельности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При оценке иммунного статуса у больных ХСН на фоне ДКМП необходимо учитывать состояние системы натрийуретических пептидов, которое может участвовать в формировании иммунной резистентности.
2. Для получения развёрнутой информации о состоянии иммунитета у больных ХСН, целесообразно использовать наряду с оценкой лейкоцитарной формулы крови определение на её основе широкого спектра типов лейкоцитов.
3. Для оценки показателя тяжести и прогрессирования ХСН наряду с клиническими данными целесообразно исследовать уровень МНУП и С-РБ, адекватно отражающие степень нейрогуморальных нарушений.

4. Для повышения квалификации врачей общей практики при изучении темы ХСН рекомендуется уделять большее внимание современным аспектам патогенеза: дисбалансу в системе иммуногенеза, связанный дисбалансом нейрогормональной системы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ****ВВЕДЕНИЕ**

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дирегуляторной патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. -№4.-С. 3-10.
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной //Успехи физиол. -1996.-№ 1.- С. 3-20.
3. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюлл. эксп. биол. мед. - 2001. -Т. 131. -№ 3. - С. 15-23.
4. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. - 2000. -Т.1. -№4. -С. 135-138.
5. Беленков Ю.Н., В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСН От имени рабочей группы «Общества специалистов по сердечной недостаточности» //Сердечная недостаточность. –2000. - №2. – С.119-1216
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. - М.:Инсайт, 1997. - 77с.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENTHFconsilium-medicum СН //Сердечная недостаточность. - 2001. - Том 3. - № 2. - С. 3-5.
8. Визир В.А., Березина А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Тер.архив. - 2000. - № 4. – С. 77-80.
9. Воробьева А.М., Баланник З.Т., Беспалов Е.Я Клеточные механизмы у

больных с кардиомиопатиями различного генеза//Сердцева недостатність. – Киев, 2005. - №3. - С.23-26.

10. Готовский Ю. В. и др. Гормоны, опиоидные пептиды и тканевые физиологически активные вещества: метод.пособие. - М.: ИМЕДИС, 2002. - 96 с.
11. Захарова Л.А., Петров Р.В. Медиаторы нейроиммунного взаимодействия //Успехи соврем.биол.-1990.-Т.99.-№3.-С.13-25.
12. Идова Г. В., Альнерина Л.А., Чейдо М.А., Геворгян М.М., Давыдова С.М. Вклад медиаторных систем мозга в процессе нейроиммуномодуляции //Аллергология и иммунология. - 2005. – Т. 6 № 2. – С. 159.
13. Исмагилов М.Ф., Коршун Ю.В. Роль вегетативной нервной системы в регуляции неспецифических иммунных реакций организма // Казанский мед.журнал.-1991.-Т.72. - №1.- С. 69-72.
14. Кветной И.М, И.Э.Ингель Гормональная функция нейроэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюлл.эксперим. биол.-2000.-№11.-С.483-487.
15. Корнева Е.А. Иммунофизиология. – СПб.:Наука, 1993.-130 с.
16. Курбанов Н.А. Взаимосвязь иммунного статуса с тяжестью сердечной недостаточности у больных дилатационной кардиомиопатией / Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. //Кардиология Узбекистана.-2011.-№3-4(22).-С.123-128.
17. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году // Тер. архив. - 2004. – Т.5. - №1(23). - С.25-31.
18. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике /под ред. Б. Д. Вайнтрауба. - М.: Медицина, 2003. 496 с.
19. Ольбинская Л.И., Игнатенко СБ. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью //Сердечная недостаточность.-2001.-Т.2. - №3.-С. 132-134.
20. Павлова О. В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия. - Москва, 2007. -

56 с.

21. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. - М.: Медицина, 2006. - 384 с.
22. Скворцов А.А., Челмакина Н.И., Пожарская С.М., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности.// Рос.мед. журн. 2000. № 8 С-87-93.
23. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и лечение: метод.рекомендации. – М.,2000. - 26с.
24. Хроническая сердечная недостаточность в России- опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? СН. – Ташкент, 2003. - 4/№1(17). –С. 9-11.
25. Banchetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation //Eur.Heart.J. – 1998. – Vol.19. – P.681-682.
26. Blalock J.E. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system //Neuroimmunoendocrinology.-1992.-Vol.52.-P.125-130.
27. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure // Eur. Heart J. - 1997. - Vol. 18. - P. 208-223.
28. Dobrodeeva L. Relations between biological amines and immune characteristics // World immune regulation meeting. – Davos: Switzerland, 2008. - P.100.
29. Elenkov I.J. Stress System – Organization, Physiology and Immunoregulation / I.J. Elenkov, G.P. Chrousos // Neuroimmunomodulation.-2006.-Vol.13.-P. 257-267.
30. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology //Europ. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 741-751.
31. Immuna H., Fukata J. Endocrine-paracrine interaction in coommunication between the immune and endocrine systems. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in iflamation // Eur. J. Endocrinol.-1994.- Vol. 130. - №1.- P. 32-37.
32. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure //Am. Heart. J. 1991. - Vol.121. - P.957-961.

33. Kannel W.B., Ho K., Trom T. Changing epidemiological features of cardiac failure //Br. Heart. J. - 1994. - Vol.72. - P.3 - 9.
34. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy //Br Heart J. - 1994. – Vvol. 72. – P. 561-6.
35. McMurray J. Epidemiology of heart failure //Medicographia.- 1997. -V.19.- P.23-28.
36. Munger M., Johnson B., Amber I.J. et al. Circulating concentration of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy //Am.J.Cardiol. – 1996. – Vol.77. – P. 723-727.
37. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. *et al.* Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol.- 2001. - Vol. 37. - P.412-417.
38. Parameshwar J., Poole-Wilson P.A., Sutton G.C. Heart failure in a district general hospital //J. Royal. Coll. Phys.- 1992. - Vol.26.- P.139-142.
39. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity //R.L.Wilder// Ann.Rev. Immunol.-1995.-Vol.13.-P. 307-338.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем // Иммунология.- 1999.-№3.-С. 62-64.
2. Абрамовских О.С, Зурочка А.В., Никушкина К.В. и др. Иммунный статус у больных сердечно-сосудистой патологией //Клин.лаб. диагностика.-2001.- №10.- С. 16.
3. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дирегуляторной патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. -№4.-С. 3-10.
4. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной //Успехи

- физиол. -1996.-№ 1.- С. 3-20.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENTHFconsilium-medicum СН //Сердечная недостаточность. - 2001. - Том 3. - № 2. - С. 3-5.
  6. Витковский Ю.А., Федорова А. М. Состояние защитных систем при ишемической болезни сердца и гипертониях. – Чита, 1999.-88 с.
  7. Воробьева А.М., Баланник З.Т., Беспалов Е.Я Клеточные механизмы у больных с кардиомиопатиями различного генеза//Сердцева недостатність. – Киев, 2005. - №3. - С.23-26.
  8. Всероссийское научное общество кардиологов. «Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН». - СН Т.3. – // Сердечная недостаточность. - 2002. - №6(16). - С. 261-280.
  9. Готовский Ю. В. и др. Гормоны, опиоидные пептиды и тканевые физиологически активные вещества: метод.пособие. - М.: ИМЕДИС, 2002. - 96 с.
  10. Классификации ХСН ОССН (2002) с рекомендациями и приложениями СНТ. – 2003. - №2(18). - С.88.
  11. Клиническая иммунология /под ред. Е.И.Соколова.-М.:Медицина, 1998.- 270с.
  12. Курбанов Р.Д. Руководство по клинической кардиологии. - Ташкент:Тиб-китоб, 2007. - С.21-28.
  13. Курбанов Н.А. Взаимосвязь иммунного статуса с тяжестью сердечной недостаточности у больных дилатационной кардиомиопатией / Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. //Кардиология Узбекистана.-2011.-№3-4(22).-С.123-128.
  14. Скворцов А.А., Челмакина Н.И., Пожарская С.М., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности.// Рос.мед. журн. 2000. № 8 С-87-93.
  15. Старикова Э.А. Гетерогенность мононуклеарных фагоцитов:

- субпопуляции или проявление пластичности / Э.А.Старикова, Е.П.Киселева, И.С.Фрейдлин // Успехи современной биологии.-2005.-Т. 125.-№5.- С.466-477.
16. Сускова В.С., Ермакова Л.П.,Шумаков Д.В. и др. Особенности нарушений иммунной системы при прогрессирующей сердечной недостаточности и предпосылки для иммунокоррекции//Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2000.-№3. – С. 35-40.
  17. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и лечение: метод.рекомендации. – М.,2000. - 26с.
  18. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. – СПб:Полисан, 1998.-112 с.
  19. Фрейдлин И.С. Система моноцитарных фагоцитов.-М.:Медицина, 1984.- 27с.
  20. Хроническая сердечная недостаточность в России- опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? СН. – Ташкент, 2003. - 4/№1(17). –С. 9-11.
  21. Balligand J.-L., Unquareanu-Longrois D., Simmons W.W. et al. Induction of NO synthase in rat cardiac microvascular endothelial cells by IL-1 beta and TFN- $\alpha$  //Am.J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. – P.1293-1303.
  22. Batailler R.C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo.// Arthritis Rheum.-1992.-Vol.35.-P.982-984.
  23. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation //Circ. Res. – 2001. – Vol. 89. – P.763-771.
  24. Blalock J.E. Molecular basis for bidirectional communication between the immune and the neuroendocrine systems//Physiol. Rev.-1992.-Vol.69.-P.1-32.
  25. Bozkurt B., KribbsS.B., ClubbF.J. *etal.* Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alfa promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1382-1391.
  26. Cohn J.N., Levine T.B., Olivati M.T. *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // New. Engl. J. Med.

- 1984. - Vol. 311. - P. 819-823.
27. Dzimir N., Basco C, Moorji A., Afrane B., Al-Halees Z. Characterization of lymphocyte beta 2-adrenoreceptor signaling in patients with left ventricular volume overload disease //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2002. - Vol. 29. P. 181-188.
  28. Elevated interleukin-6 and C-reactive protein in old age //Am.J.Med. – 1999. – Vol. 106. – P. 506-512.
  29. Ferrari R. Tumor necrosis factor in congenitive heart failure: a double facet cytokine //Cardiovascular Research.-1998.-Vol. 37.-P. 554-559.
  30. Grinevich V., Harbuz M., Ma X.-M. et al.Hypothalamic-pituitary adrenal axis and immune responses to endotoxin in rats with chronic adjuvant-induced arthritis //Exper. Neurol. 2002.– Vol .178. -P. 112-123.
  31. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology //Europ. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 741-751.
  32. Koenig W., Sund M., Frohlinch M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged man: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinations in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984-1992 // Circulation. - 1999. – Vol. 99. – P. 237-242.
  33. Kohm A.P. Activation of antigen-specific CD4<sup>+</sup> Th2 cells and B cells in vivo increases norepinephrine release in the spleen and bone marrow /A.P.Kohm, Y.Tang, V.M.Sanders, S.B.Jones // J.Immunol.-2000.-Vol.165.-P. 725-733.
  34. Levine B., Kalman J., Mayer L. *et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure //N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323. - P. 236-241.
  35. LiY.Y., FengY.Q., KadokamiT. etal. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2000. - Vol. 97. - P. 12746-12751.

36. Ling L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. - 2003. – Vol. 169 (2). –P. 203-214.
37. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy // *Br Heart J*. - 1994. – Vvol. 72. – P. 561-6.
38. McMurray J. Epidemiology of heart failure // *Medicographia*.- 1997. -V.19.- P.23-28.
39. Munger M., Johnson B., Amber I.J. et al. Circulating concentration of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am.J.Cardiol*. – 1996. – Vol.77. – P. 723-727.
40. Nedospanov S.A., Tumanov A.V., Grivennikov S.I., Kuprash D.V. Physiological function of tumour necrosis factor and lymphotoxin, produced by distinct cell types of the immune system-macrophages granulocytes and lymphocytes // *Int. J. Immunorehabilitation*.-2004.-Vol.6. - №2.-P.208-209.
41. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. *et al.* Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol*.- 2001. - Vol. 37. - P.412-417.

## II ГЛАВА

1. Беленков Ю.Н., В.Ю.Мареев Методы оценки тяжести ХСН и оценки результатов лечения. - М., 2002. – С.25.
2. Всероссийское научное общество кардиологов. «Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН». - СН Т.3. – // *Сердечная недостаточность*. - 2002. - №6(16). - С. 261-280.
3. Кассирский Н.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология.- М.:Медицина, 1970.-799с.
4. Классификации ХСН ОССН (2002) с рекомендациями и приложениями СНТ. – 2003. - №2(18). - С.88.
5. Клиническая иммунология /под ред. Е.И.Соколова.-М.:Медицина, 1998.-

270с.

6. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике /под ред. Б. Д. Вайнтрауба. - М.: Медицина, 2003. 496 с.
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: метод. рекомендации // Иммунология. - 2000. - № 3. – С. 51-62.
8. Хроническая сердечная недостаточность в России- опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? СН. – Ташкент, 2003. - 4/№1(17). –С. 9-11.
9. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. -СПб:ВМедА, 2002.-266с.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник.-М: Медицина,1999.-608с.

### **III ГЛАВА**

1. Воложин А.И., Т.И.Сашкина, З.И.Савченко Иммунитет, типовые формы его нарушения и принципы коррекции.-М.:ИНСОФТ, 1993.-100с.
2. Павлова О. В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия. - Москва, 2007. - 56 с.
3. ПальцевМ. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. - М.: Медицина, 2006. - 384 с.
4. Dzimiri N., Basco C, Moorji A., Afrane B., Al-Halees Z. Characterization of lymphocyte beta 2-adrenoreceptor signaling in patients with left ventricular volume overload disease //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2002. - Vol. 29. P. 181-188.
5. Immuna H., Fukata J. Endocrine-paracrine interaction in coommunication between the immune and endocrine systems. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in iflamation // Eur. J. Endocrinol.-1994.- Vol. 130. - №1.- P. 32-37.

### **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

1. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем // Иммунология.-

- 1999.-№3.-С. 62-64.
2. Абрамов В.В. Принципы вегетативной регуляции функций иммунокомпетентных клеток: фундаментальное и прикладное значение// Успехи современной биологии.-2006.-Т.126.-№4.-С.379-387.
  3. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дирегуляторной патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. -№4.-С. 3-10.
  4. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной //Успехи физиол. -1996.-№ 1.- С. 3-20.
  5. Беленков Ю.Н., В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСН От имени рабочей группы «Общества специалистов по сердечной недостаточности» //Сердечная недостаточность. –2000. - №2. – С.119-121.
  6. Дюжикова Е.М., Лисишникова Л.П., Шеголева Л.С., Велиева Л.Л. Основы иммунологии.- Архангельск, 1999. -84с.
  7. Насонов Е.В., Александрова Е.Н, Панюкова Е.В. С-реактивный белок- маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) //Кардиология.- 2001. - № 4. - С.60-64.
  8. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. – 1999. – № 2. –С. 81-85.