

Роль периферических биомаркеров гуморального иммунитета в диагностике воспалительной кардиомиопатии и их сопоставление с данными ЭМБ

А.Ю.Щедрина, А.А.Скворцов, К.А.Зыков,
О.Ю.Нарусов, С.Н.Терещенко
Российский кардиологический научно-
производственный комплекс, Москва

Цель: определение роли различных иммунологических биомаркеров в диагностике ВКМП при их сопоставлении с данными эндомикардиальной биопсии. Методы: в исследование включено 67 больных с предполагаемой воспалительной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (ФК), сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ<40%). Всем больным наряду с клиническим обследованием проводилось исследование концентрации периферических иммунологических биомаркеров, из них 35 больным выполнена эндомикардиальная биопсия. Результаты: согласно критериям Всемирной Федерации Сердца по исследованию кардиобиоптатов, пациенты были разделены на 2 подгруппы: ВКМП (n=18), ДКМП без признаков активного воспалительного процесса в миокарде (n=17). При сравнении исследуемых подгрупп по показателям гуморального иммунитета было выявлено, что значения вчСРБ, С3- и С4-компонентов комплемента, ММП-9, АТ к нативной ДНК были значимо выше в подгруппе с предполагаемым активным воспалительным процессом в миокарде, чем в подгруппе с предполагаемым отсутствием такового: [3,48 (1,1; 6,14) и 0,6 (0,4; 0,9), $p=0,0003$; $1,4\pm 0,27$ и $1,1\pm 0,19$, $p=0,001$; 0,29 (0,24; 0,35) и 0,22 (0,19; 0,25), $p=0,001$; 909 (699; 2035) и 538 (345; 771), $p=0,04$; 3,2 (2,8; 6,7) и 1,6 (0,6; 2,7), $p=0,007$], соответственно. Заключение: вчСРБ, С3 и С4 компоненты комплемента, АТ к нативной ДНК, ММП-9 являются важными биомаркерами в диагностике ВКМП.

Ключевые слова: воспалительная кардиомиопатия, биомаркеры, эндомикардиальная биопсия.

The Role of Peripheral Biomarkers of Humoral Immunity in Diagnosis of Inflammatory Cardiomyopathy

and Their Comparison with the Data of the EMB

Y.Yu.Shchedrina, A.A.Skvortsov, K.A.Zykov,
O.Yu.Narusov, S.N.Tereshchenko Russian
Cardiology Research and Production Complex,
Moscow

Purpose: to determine the role of different immunological biomarkers in the diagnosis of ICMP when compared with the data of endomyocardial biopsy. **Methods:** the study included 67 patients with suspected inflammatory cardiomyopathy, chronic cardiac failure of I-III functional class (FC), reduced systolic LV function (LV EF<40%). All patients along with clinical examination were carried out the measurement of peripheral immunological biomarkers, including 35 patients who underwent endomyocardial biopsy. **Results:** according to the World Heart Federation criteria for the study of endomyocardial biopsy specimens, the patients were divided into 2 subgroups: inflammatory cardiomyopathy (n=18), dilated cardiomyopathy without evidence of active inflammatory process in myocardium (n=17). When comparing subgroups of the investigated indicators of humoral immunity was identified that the values hsCRP, C3- and C4-components of the complement, MMP-9, autoantibodies to ds-antiDNA were significantly higher in the subgroup with ICMP: [3,48 (1,1; 6,14) and 0,6 (0,4; 0,9), $p=0,0003$; $1,4\pm 0,27$ and $1,1\pm 0,19$, $p=0,001$; 0,29 (0,24; 0,35) and 0,22 (0,19; 0,25), $p=0,001$; 909 (699; 2035) and 538 (345; 771), $p=0,04$; 3,2 (2,8; 6,7) and 1,6 (0,6; 2,7), $p=0,007$], respectively. **Conclusion:** Hs CRP, C3 and C4 components of complement, anti dsDNA autoantibodies, MMP-9 are important biomarkers in the diagnosis of ICMP.

Key words: ICMP, biomarkers, endomyocardial biopsy.

Введение

Интерес клиницистов и исследователей к проблеме дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) значительно вырос. Во многом это связано с сохраняющейся высокой степенью летальности среди больных ДКМП (годовая смертность больных с ДКМП составляет 25%, а 5-летняя достигает 50%) [1] и отсутствием единых подходов к диагностике и лечению этой тяжелой патологии. ДКМП объединяет гетерогенную группу заболеваний, однако значительный вклад в ее развитие (до 50% случаев) вносит наличие воспалительного процесса в миокарде [2–4]. В этом случае используется термин «Воспалительная кардиомиопатия», который был введен комитетом экспертов ВОЗ в 1995 г. для обозначения заболеваний миокарда хронического течения, сопровождающихся воспалительной инфильтрацией в сердечной мышце и симптомами застойной сердечной недостаточности [5].

Клиническая картина воспалительной кардиомиопатии широко варьирует. Пациенты предъявляют жалобы на слабость, одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, отеки, синкопы, сердцебиение, также единственным проявлением заболевания может стать внезапная сердечная смерть [6]. Неинвазивные методы диагностики, включающие ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, отражают лишь морфологические и функциональные изменения миокарда, не позволяя

судить об этиологии и патогенезе заболевания. «Золотым стандартом» для диагностики активности воспалительного процесса в миокарде с использованием гистологического, иммуногистохимического методов и ПЦР-диагностики для идентификации вирусного генома является эндомикардиальная биопсия [7]. Тем не менее, основным ограничением этого метода остается низкая чувствительность в связи с локальным характером воспалительных изменений миокарда. Кроме того, следует учитывать, что при проведении ЭМБ в 6% случаев могут возникать осложнения, из них от 0,1 до 0,5% такие серьезные, как перфорация и тампонада сердца [8, 9].

В последние годы одним из важнейших и многообещающих направлений в диагностике воспалительной кардиомиопатии (ВКМП) является изучение роли биологических маркеров, значения которых способны отражать воздействие на миокард механических, оксидативных, провоспалительных и других факторов, вызывающих структурные и функциональные изменения в сердечной мышце. Однако, несмотря на большое число проводимых экспериментальных и клинических исследований, посвященных этому направлению, верифицированных маркеров активности воспалительного процесса в миокарде при ВКМП на сегодняшний день не существует.

Согласно консенсусу, принятому рабочей группой европейского общества кардиологов в 2013 г., для диагностики острого миокардита рекомендовано определение тропонина Т, а также таких маркеров воспаления, как СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). При наличии положительных результатов этих тестов так же целесообразно определение аутоантител к миокарду, в то время как серологическая диагностика инфекции не рекомендована [10]. Известно, что в раннем периоде миокардита (10–20 дней) у больных может быть выявлено повышение таких цитокинов, как ФНО- α , ИФН- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β , -6, -8, -12, -13.

У больных с наиболее продолжительным сроком болезни (в среднем 2 мес) в сыворотке крови сохраняется повышенный уровень лишь некоторых цитокинов, как правило, ФНО- α и ИЛ-4 [11]. Более того, как свидетельствуют результаты ряда исследований, для диагностики ДКМП вследствие перенесенного ранее миокардита могут быть использованы такие воспалительные биомаркеры, как СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , АТ к миокарду [12–14]. В то же время, согласно заключению экспертов европейского общества кардиологов, опубликованному в апреле 2015 г., при воспалительной кардиомиопатии наблюдается дисбаланс провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17) и противовоспалительных цитокинов (ТФР- β и ИФН- γ) [15]. Таким образом, мнения экспертов в отношении применения воспалительных маркеров в диагностике ВКМП расходятся.

На сегодняшний день многие исследователи сходятся во мнении, что выявление и анализ значений изучаемых биомаркеров позволяет проникнуть в суть патофизиологических механизмов развития ВКМП, оценить динамику развития этой патологии и эффективность применяемой терапии, так же как и прогноз этих пациентов [16–18]. Нам представляется, что в этой связи одним из наиболее перспективных направлений является сопоставление данных лабораторного иммунологического обследования больных с результатами эндомикардиальной биопсии. Таким образом, целью нашей работы явилось определение роли различных иммунологических биомаркеров в диагностике ВКМП при их сопоставлении с данными эндомикардиальной биопсии.

Материал и методы

Исследование одноцентровое, проспективное проводилось на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистой системы ФГБУ РКПНК МЗ РФ. В исследование включено 67 больных [45 мужчин (62,8%) и 22 женщины (32,8%)] с предполагаемой воспалительной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (ФК), сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%). У всех пациентов в анамнезе отмечалась связь развития заболевания с перенесенной вирусной инфекцией, включение пациента в исследование проводилось не ранее, чем через 6 мес от развития симптомов сердечной недостаточности.

Клиническое обследование больных проводилось на основании общепринятых методик. При этом проводилась оценка качества жизни (с использованием опросника Миннесотского Университета) и клинического состояния пациентов (с помощью шкалы ШОКС в модификации В.Ю.Марева). Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы. Определение тяжести декомпенсации проводилось на основании критериев классификации ОССН 2002 г. Всем пациентам выполнено ЭКГ-исследование в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки. Трансторакальное Эхо-КГ-исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате «VIVID 9» фирмы «General Electric», США. 24-часовое мониторирование ЭКГ проводилось с использованием программного обеспечения Astrocord Holter 2F.

Всем больным было выполнено лабораторное исследование сывороток крови.

Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), компонентов комплемента С3 и С4, концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводили методом нефелометрии на анализаторе белков крови «Беринг Нейфелометр» модели BN ProSpec производства Dade-Behring Marburg GmbH, Германия с использованием реактивов фирмы Dade-Behring.

Определение уровня антител к кардиолипину классов IgM и IgG, а так же аутоантител класса IgG к нативной (двуспиральной) и денатурированной (однонитевой) ДНК проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем компании Orgentec Diagnostika GmbH, Германия. Измерение результатов проводили на микропланшетном ридере Anthos-2020 при длине волны 450 нм в бихроматическом режиме с фильтром сравнения 600 нм.

Уровень IgE, ЭКП определяли с использованием хемилуминесцентного анализатора Immulite 1000. Уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП) определяли с использованием хемилуминесцентного анализатора Elecsys 1000 Total.

Уровень антител к миокарду определяли методом непрямой иммунофлюоресценции на коммерческих наборах фирмы «IMMCO Diagnostics» (Канада).

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проводили методом преципитации полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 Д (ПЭГ 6000). Измеряли оптическую плотность опытных образцов и контролей на планшетном фотометре для ИФА при длине волны 450 нм.

Таблица 1. Общая характеристика больных. Сравнение групп эндомикардиальной биопсии и лабораторного контроля по основным клинико-демографическим показателям

Показатель	Группа эндомикардиальной биопсии (n=35)	Группа лабораторного контроля (n=32)	p
Пол			
мужчины	n=20 (57,1%)	n=25 (78,1%)	0,07
женщины	n=15 (42,9%)	n=7 (21,9%)	
Длительность заболевания, годы	2,0 [1,0; 4,0]	3,0 [2,0;5,75]	0,6
Возраст, лет	41,3±11,4	49,5±10,5	0,07
ФК	2,1±0,6	2,06±0,5	0,7
ШОКС, баллы	5,2±1,8	4,7±1,6	0,2
КЖ, баллы	28 [22;48]	25,5 [14,5;47,7]	0,7
Тест б-МХ	351±93,8	363,7±81,5	0,5
ФВ, %	33,0±5,9	31,7±7,9	0,4
КДО, мл	219,5±65,5	227,6±62	0,6
КСО, мл	144,8±54,5	231,3±52,8	0,5
E/e'	11,6 [9,3;18,5]	14 [10;21]	0,2
e', см/с	4,2[3,0; 6,3]	4,9 [2,6;6,9]	0,6
ЖЭС	237[67; 1994]	478,5 [43,5;2353]	0,9
Количество пробежек ЖТ	0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,6

Проводилось исследование уровней цитокинов. Исследование уровней ИФН- γ , ТФР- β , ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-8 проводилось твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием соответствующих наборов eBioscience.

Определение уровня ММП-9 нг/мл, ММП-2 нг/мл, ТИМП-1-1 нг/мл, ТИМП-2 нг/мл проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем компании eBioscience, Австрия.

Определение концентрации NT-proBNP, вчтропина Т проводилось на автоматическом анализаторе Cobas 411 (Roche Diagnostics, Швейцария) электрохемилюминесцентным методом.

Всем больным была выполнена коронароангиография (КАГ) феморальным на установке «Ангиоскоп С» («Siemens» Германия) для исключения ИБС. При отсутствии гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях, одной группе больных (n=35) выполнялась эндомикардиальная биопсия феморальным доступом. В среднем брали 4–5 биоптатов из ПЖ, преимущественно из межжелудочковой перегородки. В дальнейшем проводилось исследование биоптатов гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методом.

При иммуногистохимическом исследовании препарата применялись коммерческие мышиные моноклональные антитела к моноцитам/макрофагам, к Т-лимфоцитам (CD45RO, CD3+, CD4+, CD8+, CD68+ фирма «La Roche», США). Активность воспалительного процесса в миокарде определялась в соответствии с критериями Всемирной Федерации Сердца [19].

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS18.

Включенные в протокол пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу (n=35; 52,2%) включены больные, которым после предварительного обследования в соответствии с рекомендациями [20] была проведена эндомикардиальная биопсия, вторая группа больных включала пациентов (n=32; 47,8%), которые отказались от проведения эндомикардиальной биопсии.

Включенным в протокол больным с предполагаемым диагнозом ВКМП проводилось полное обследование, согласно требованиям протокола.

Рис. 1. Лимфоцитарная инфильтрация миокарда, выявленная гистологическим и иммуногистохимическим методом

Результаты исследования

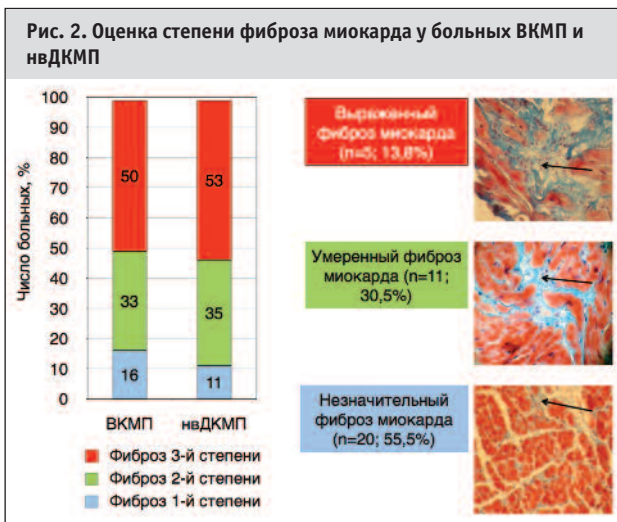
При сравнении больных группы эндомикардиальной биопсии (n=35; 52,2%) с пациентами группы лабораторного контроля (n=32; 47,8%) по основным клинико-демографическим показателям значимых различий выявлено не было, что свидетельствует о сопоставимости этих 2 групп (табл. 1)

В дополнение к клинико-инструментальному и лабораторному обследованию первой группе пациентов (n=35) проводилась эндомикардиальная биопсия. В зависимости от количества инфильтрирующих миокард различных фенотипов Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, CD3+, CD45RO+), в соответствии с критериями Всемирной Федерации Сердца [19], пациенты были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты, у которых было выявлено >14 Т-клеток/мм² миокарда (была подтверждена ВКМП, n=18), во вторую подгруппу вошли пациенты, у которых было выявлено <14 Т-клеток/мм² миокарда (пациенты с невоспалительной ДКМП [нвДКМП] без признаков активного воспалительного процесса в миокарде, n=17) (рис. 1).

При гистологическом исследовании биоптатов, проводилась полуколичественная оценка степени фиброза миокарда (1-я степень – незначительный фиброз (<10% кардиобиоптата); 2-я степень – умеренный фиброз (10–50% кардиобиоптата), 3-я степень – выраженный фиброз (>50% кардиобиоптата) Число пациентов с 1-й степенью фиброза миокарда составило 20 (55,5%) пациентов, со 2-й степенью – 11 (30,5%), с 3-й степенью – 5 (13,8%). Таким образом, введенные в протокол пациенты имели преимуще-

Показатель	>14 лейкоцитов/мм ² миокарда	<14 лейкоцитов/мм ² миокарда	<i>p</i>
Пол			
мужчины	n=10 (55,6%)	n=12 (70,6%)	0,3
женщины	n=8(44,4%)	n=5 (47,4%)	
Длительность заболевания, годы	1,0[0,5;2,0]	2,8 [1,0; 4,6]	0,001
Возраст, лет	42,9±9,5	38,7±12,9	0,27
ФК	2,1±0,7	2,2±0,6	0,7
ШОКС, баллы	5,0±2,0	5,2±1,7	0,9
КЖ, баллы	34±21	33,3±18,7	0,8
Тест 6-МХ, м	360±88,9	345±102	0,6
ФВ, %	34,4±7,6	33,3±5,1	0,3
КДО, мл	223±64,3	219,9±65	0,9
КСО, мл	144±58	145±52, 6	0,6
Е/е'	11,6 [9,1; 18,5]	11,6 [10,2; 18]	0,7
е', см/с	4,3 [3,2; 6,4]	4,0 [2,3; 6,2]	0,6
ЖЭС	999 [51; 1994]	1060 [67; 1184]	0,6
Ср чсс, уд/мин	72,5 [69; 76]	71 [66;77]	0,6

Примечание. КЖ – качество жизни; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно- диастолический; КСО – конечно- систолический объем; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; е' – усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; Е/е' – давление наполнения левого желудочка.



ственно начальную степень фиброза миокарда. Причем подгруппы ВКМП и ДКМП были сопоставимы по степени выраженности фиброза миокарда (рис. 2).

При сравнении подгрупп с активным и неактивным воспалительным процессом в миокарде было выявлено, что по основным клинико-демографическим характеристикам пациенты статистически значимо не различались, однако длительность заболевания в подгруппе пациентов без признаков активного воспалительного процесса в миокарде была в 2,8 раза выше, чем к группе ВКМП ($p=0,001$). Вероятнее всего это обусловлено уменьшением выраженности воспалительного процесса в миокарде с течением времени (табл. 2).

При исследовании показателей гуморального иммунитета оказалось, что процент больных в группе ЭМБ, имеющих превышающий диапазон нормальных значений титров исследуемых параметров, достаточно не высок. Концентрации высокочувствительного СРБ (вчСРБ), превышающие референсные значения, зарегистрированы у 10 (28,6%) пациентов, С3-компонента комплемента – у 0 (0%), С4-компонента комплемента – у 1 (2,8%), С1-ингибитора – у 2 (5,7%), IgA – у 7(20%), IgM – 4 (11,4%), IgG – у 3

(8,5%), 1 – антитрипсина – у 4(11,4%), α -макроглобулина – у 1 (2,8%), IgE – у 16 (45,7%), ЭКП – у 4 больных (11,4%). Активность циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – 3%, ЦИК – 4%, РФ, АСЛО у всех пациентов из группы эндомикардиальной биопсии была в пределах нормальных значений.

При сравнении подгрупп пациентов с ВКМП и нвДКМП по показателям гуморального иммунитета было выявлено, что у пациентов с ВКМП концентрации некоторых биомаркеров были значимо выше, чем у больных с отсутствием признаков активного воспалительного процесса в миокарде: СРБ (3,48 [1,1; 6,14]) и (0,6 [0,4; 0,9]) мг/л, ($p=0,0003$), С3 компонент комплемента – (1,4±0,27) и (1,1±0,19) г/л, ($p=0,01$), С4-компонент комплемента – (0,29 [0,24; 0,35]) и (0,22 [0,19; 0,25]) г/л, ($p=0,01$) соответственно. Учитывая полученные данные можно предположить значимую роль этих биомаркеров в диагностике ВКМП. По остальным анализируемым показателям гуморального иммунитета достоверных различий в исследуемых подгруппах выявлено не было (табл. 3). При определении уровня ЭКП в подгруппах ВКМП (13,5 [7,1; 19,4]) и нвДКМП (12,6 [10,4; 19,8] нг/мл) значимых достоверных различий между ними также выявлено не было ($p=0,5$).

В последующем, согласно квартилям общего количества лимфоцитов и макрофагов/мм миокарда, были сформированы 4 группы. Далее мы провели разделение пациентов на 2 подгруппы по пороговому значению четвертого квартиля, которое составило 17 лимфоцитов и макрофагов/мм² миокарда. В результате было выявлено, что в подгруппе больных (n=11), имевших >17 клеток/мм² миокарда наблюдались наибольшие значения эозинофильного катионного протеина (19 [13,5; 29,4] нг/мл), в сравнении с подгруппой пациентов с наличием <17 лимфоцитов (n=27) и макрофагов/мм² миокарда (11,1 [6,6; 16,6] нг/мл), ($p=0,02$).

Таким образом, значимое повышение ЭКП наблюдается у пациентов с наиболее выраженным воспалительным процессом в миокарде. При этом не было выявлено значимой взаимосвязи между уровнем ЭКП и количеством эозинофилов в образцах периферической крови.

Таблица 3. Сравнение показателей гуморального иммунитета в группах ВКМП и нвДКМП			
Показатель	<14 Т-клеток/мм ² миокарда	>14 Т-клеток/мм ² миокарда	p
Показатели гуморального иммунитета			
вчСРБ, мг/л)	0,6 [0,4; 0,9]	3,48 [1,1; 6,14]	0,0003
С3 комп. компонента, г/л	1,1±0,19	1,4±0,27	0,01
С4 комп. компонента, г/л	0,22 [0,19; 0,25]	0,29 [0,24; 0,35]	0,01
ЦИК 3%, усл. ед.	36,6±23	40±14,6	0,4
ЦИК4%, усл. ед.	79,7±41,3	81,4±28	0,6
С1 ингибитор, г/л	0,27 [0,25; 0,33]	0,32 [0,3; 0,38]	0,13
IgM, г/л	0,9 [0,7; 1,5]	1,02 [0,7; 1,76]	0,4
IgG, г/л	11±4,9	10,6±3,9	0,7
IgA, г/л	3,2±1,8	2,2±1,5	0,4
IgE, МЕ/мл	46,4 [23,4; 190]	48 [15; 319]	0,6
ЭКП, нг/мл	12,6 [10,4; 19,8]	13,5 [7,1; 19,4]	0,5
α ₁ -антитрипсин, г/л	1,3±0,3	1,5±0,4	0,06
α ₂ -макроглобулин, г/л	1,5±0,4	1,8±0,6	0,1
ФНО-α, пг/мл	1,9 [3,2; 10,3]	3,1 [1,3; 9,7]	0,4
ТФР-β, пг/мл	7030 [6381; 9956]	10614 [3622; 49 392]	0,01
ИФН-γ, пг/мл	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,5]	0,9
Показатели аутореактивности			
АТ к нат. ДНК, ед	1,6 [0,6; 2,7]	3,2 [2,8; 6,7]	0,007
АТ к ден. ДНК, ед	3,4 [2,8; 5,8]	4,09 [2,3; 8,7]	0,9
IgM к КЛ, МЕ/мл	2,1 [1,6; 2,45]	2,06 [1,3; 3,2]	0,4
IgG к КЛ, МЕ/мл	2,8 [2,1; 3,3]	2,03 [1,2; 2,7]	0,14
АТ к миокарду	1:10 [1:10; 1:20]	1:10 [1:10; 1:20]	0,5
Серологические маркеры инфекций			
IgG к HSV1,2, Ед/мл	1,2 [0,8; 1,4]	0,8 [0,3; 1,35]	0,2
IgG к CMV, Ед/мл	2,9 [0,8; 4,5]	2,6 [0,4; 3,9]	0,9
IgG к EBV, Ед/мл	1,3 [0,6; 1,8]	0,9 [0,24; 2,26]	0,9
IgM к PVB19, Ед/мл	3,2 [2,2; 6,7]	7,3 [4,1; 8,4]	0,1
IgG к PVB19, Ед/мл	165,7 [99; 176]	76 [14,4; 140,4]	0,2
IgG к <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Ед/мл	1,7 [0,8; 2,6]	1,7 [0,8; 2,6]	0,4
IgG к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Ед/мл	3,9 [0,8; 12,3]	3,9 [0,8; 12,3]	0,7
Показатели металлопротеиназной активности			
ММП-9, нг/мл	440 [143; 793]	925 [647; 1235]	0,007
ММП-2, нг/мл	148 [124; 200]	141 [124; 197]	0,7
ТИМП-1, нг/мл	242 [227; 320]	247 [238; 283]	0,8
ТИМП-2, нг/мл	89 [73; 100]	96,8 [72; 113]	0,5
NT-proBNP, Тропонин Т			
NT-proBNP, пг/мл	878 [548; 1796]	576 [310; 1120]	0,5
Тропонин Т, пг/мл	19 [5,6; 39,7]	14,7 [8,0; 26,6]	0,3

В ходе исследования показателей аутореактивности в группе эндомиокардиальной биопсии было выявлено, что титры АТ к нативной ДНК, АТ к денатурированной ДНК, IgM к кардиолипинам, IgG к кардиолипинам у всех пациентов были в пределах нормальных значений. Уровень аутоантител к миокарду был выше референсных значений у 15 пациентов, при этом лишь у 7 из них были признаки активного воспалительного процесса в миокарде.

При проведении сравнения подгрупп пациентов с ВКМП и нвДКМП по показателям аутореактивности было показано, что уровень АТ к нативной ДНК составил: (3,2 [2,8; 6,7]) и 1,6 [0,6; 2,7] соответственно ($p=0,007$) (см. табл. 3).

При определении уровня ФНО-α в подгруппах ВКМП (3,1 [1,3; 9,7]) и ДКМП (1,9 [3,2; 10,3]) значимых достоверных различий между исследуемыми подгруппами выявлено не было ($p=0,4$). В этой связи был проведен дополнительный поквартильный анализ.

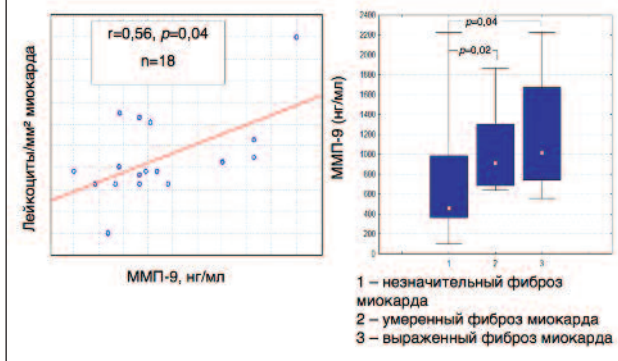
Установлено, что в подгруппе больных ($n=8$), имеющих ≥ 17 клеток/мм² миокарда, значения ФНО-α были значимо выше [5,1 (3,2; 10,3) пг/мл], по сравнению с пациентами ($n=27$), имевшими < 17 лимфоцитов и макрофагов/мм² миокарда [1,3 (0,49; 3,19) пг/мл], $p=0,03$].

В то же время, у больных ВКМП по сравнению с группой ДКМП была значимо выше активность ТФР-β: 10614 [3622; 49392] против 7030 [6381; 9956] ($p=0,01$) (см. табл. 3).

При проведении анализа уровня ТФР-β в зависимости от степени фиброза миокарда значимых различий между 3-я группами выявлено не было.

Больные ВКМП и ДКМП значимо не различались по уровню ИФН-γ, и в группе ЭМБ у 85,7% пациентов значения этого маркера были ниже минимального уровня чувствительности метода: соответственно 0,0 [0,0; 2,0] и 0,0 [0,0; 0,5] ($p=0,9$). Так же отсутствовали корреляционные связи между ИФН-γ и

Рис. 3. Зависимость концентрации ММП-9 от выраженности фиброза миокарда и количества лимфоцитов и макрофагов/мм² миокарда



клиническими и лабораторными показателями. Значения ИЛ-10 у больных в группе ЭМБ были выше минимальных определяемых значений лишь у 2 пациентов.

При сравнении подгрупп ВКМП и ДКМП по уровню металлопротеиназной активности было выявлено, что только концентрация ММП-9 была значимо выше в группе пациентов с активным воспалительным процессом в миокарде (925 [647; 1235] нг/мл), в сравнении с больными без признаков активного воспаления (440 [143; 793] нг/мл), ($p=0,02$), что может иметь диагностическое значение при ВКМП (см. табл. 3). Важно отметить, что по мере увеличения степени фиброза миокарда у пациентов отмечалось и увеличение активности ММП-9. Так, при 1-й степени фиброза значение ММП-9 составило (440 [317; 982] нг/мл), при 2-й степени – (910 [681; 1334] нг/мл), при 3-й степени (1014 [646; 1949] нг/мл). Значимые различия по уровню ММП-9 были выявлены между 1 и 2-й степенью ($p=0,04$), а также между 1 и 3-й степенью ($p=0,04$) фиброза миокарда, при этом значимых различий между 2 и 3-й степенью не зарегистрировано ($p=0,8$) (рис. 3). Таким образом, можно говорить о наличии взаимосвязи между уровнем ММП-9 и выраженностью фиброза миокарда в общей группе биопсированных больных, что подтверждается наличием положительной корреляции между этими параметрами ($r=0,5$; $p=0,008$).

В отличие от МПП-9, наличие активности воспалительного процесса в миокарде не влияло на концентрацию NT-proBNP у больных ВКМП (576 [310; 1120] пг/мл) и ДКМП (878 [548; 1796] пг/мл) ($p=0,5$), и вчТн-Т: соответственно (19 [5,67; 39,7] пг/мл) ($p=0,3$) и (14,7 [8,0; 26,6] пг/мл) ($p=0,3$).

Обсуждение результатов

Наше исследование было поисковым, направленным на выявление биомаркеров, которые в дальнейшем могли бы использоваться в качестве инструмента неинвазивной диагностики ВКМП. С этой целью у больных с подозрением на ВКМП был проанализирован целый спектр показателей гуморального иммунитета в сопоставлении с данными ЭМБ.

Как известно, СРБ является маркером системного воспаления, его концентрация повышается у больных с различной патологией: У большинства пациентов с ДКМП также регистрируются повышенные значения СРБ [21]. Это может быть обусловлено тем, что СРБ является диагностическим маркером воспалительного поражения миокарда и прогностическим маркером сердечной недостаточности [22, 23]. Доказан факт локальной продукции СРБ в кардиомиоцитах у больных с кардиомиопатией неишемической этиологии [24]. Внутримиекардиальный СРБ

активирует иммунный ответ, синтез воспалительных медиаторов и эндогенных белков, таких как воспалительные цитокины, а также NO-синтаза, которые, в свою очередь, оказывают отрицательный инотропный и цитотоксический эффект на миокард [25]. У больных острым вирусным миокардитом, уровень СРБ может составлять $6,3 \pm 2,1$ мг/л [26]. Тем не менее, его роль в диагностике ВКМП, в основе которой лежит хронический воспалительный процесс в миокарде, до конца не установлена. Согласно результатам нашей работы, значения вчСРБ у пациентов с признаками активного воспалительного процесса в миокарде были значимо выше, чем у больных с отсутствием такового, хотя в 45% случаев находились в пределах принятых референсных значений. Уровень вчСРБ ассоциирован с количеством инфильтрирующих миокард клеток в группе эндомикардиальной биопсии ($r=0,6$; $p<0,0001$). Таким образом, вчСРБ может являться диагностически значимым биомаркером ВКМП.

Как известно, система комплемента играет важную роль в реализации возможностей врожденного иммунитета, а ее показатели активированы при миокардиальном воспалении [27]. В своей работе при анализе показателей гуморального иммунитета в группе эндомикардиальной биопсии было выявлено, что уровни С3- и С4-компонента комплемента были значимо выше у пациентов с признаками активного воспалительного процесса в миокарде, но при этом так же находились в пределах нормальных значений (см. табл. 3). Согласно данным литературы, значимый эффект системы комплемента в развитии аутоиммунного миокардита осуществляется за счет локализованных на мембране CD44+CD62L+ субпопуляций Т-клеток рецепторов CR1, CR2, которые вовлекаются в экспрессию T- и B-клеточных активационных маркеров, а также в пролиферацию аутореактивных к миокарду Т-клеток и продукцию соответствующих цитокинов [11, 27].

При исследовании показателей гуморального иммунитета в группе эндомикардиальной биопсии были обнаружены интересные данные относительно эозинофильного катионного протеина. Как известно, ЭКП является одним из основных гранулярных белков эозинофилов. Он играет значимую роль в патогенезе бронхиальной астмы, аллергических, паразитарных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома [28, 29]. Однако в литературе есть данные относительно иммуномодулирующих свойств этого биомаркера при осуществлении механизмов врожденного, приобретенного иммунитета, ремоделирования тканей и поддержания гомеостаза. Было показано, что в миокарде ЭКП индуцирует выделение гистамина и триптазы из тучных клеток, а также стимулирует продукцию простагландина D₂, который может способствовать развитию аутоиммунных процессов. Триптаза предположительно способствует увеличению количества фибробластов, необходимых для разрастания соединительной ткани после повреждения тканей организма [30]. Тем не менее, в литературе не встречаются данные, которые указывали бы на роль ЭКП непосредственно в развитии неэозинофильного миокардита. В нашем исследовании проводилось сравнение подгрупп ВКМП и нВДКМП по уровню ЭКП, при этом значимых различий выявлено не было (см. табл. 3). Однако при формировании двух подгрупп пациентов относительно порогового значения четвертого квартиля количества лейкоцитов/мм² миокарда (≥ 17 лейкоцитов/мм²), был выявлен значимо более высокий уровень ЭКП у пациентов с ≥ 17 клеток/мм².

До недавнего времени аутоантитела к нативной ДНК считались одним из специфичных диагностических маркеров системной красной волчанки [31]. Однако в 2014 г. было проведено исследование уровня этих аутоантител у пациентов с симптомами различных ревматологических заболеваний. Было выявлено, что значения АТ к нативной ДНК были ассоциированы с протеинурией, плевритом, алопецией, лимфопенией, тромбоцитопенией, васкулитом, артралгией, вне зависимости от диагноза. Таким образом, роль АТ к нативной ДНК как биомаркера, специфичного только для системной красной волчанки подвергается сомнению [32]. Диагностическая роль этих аутоантител до сих пор является предметом дискуссий. В нашей работе у всех пациентов концентрации АТ к нативной ДНК были в пределах нормальных значений, что исключало наличие системной красной волчанки, а также иных системных заболеваний соединительной ткани. Тем не менее, при сравнении подгрупп ВКМП и нвДКМП по уровню АТ к нативной ДНК, были зарегистрированы значимо более высокие значения этого биомаркера у пациентов с признаками активного воспаления в миокарде, что может быть обусловлено текущим аутоиммунным процессом (см. табл. 3).

Аутоантитела к миокарду также являются маркером воспалительного поражения сердечной мышцы. Однако, по некоторым данным, диагностическая ценность этого показателя не высока. Повышение титров аутоантител к белкам кардиомиоцитов выявлялось у 12–75% больных миокардитом и ДКМП и у 4–34% практически здоровых лиц [33]. Воспалительное поражение миокарда может развиваться на фоне нормальных значений аутоантител к миокарду при наличии нарушений клеточного звена иммунитета [34]. Согласно полученным данным, подгруппы ВКМП и нвДКМП значимо не различались по уровню аутоантител к миокарду (см. табл. 3). Существует мнение, что для диагностики воспалительного поражения миокарда большее значение приобретают не столько абсолютные, сколько относительные изменения уровня этого биомаркера, что позволяет его применять для динамического наблюдения за пациентами [27]. Вероятно, в диагностике ВКМП более рациональным является дифференцированный подход с определением аутоантител к различным структурным элементам и белкам кардиомиоцитов (сарколемме, миолемме, миозину, фибриллам, белкам митохондрий и т.д.) [14].

В ходе течения ВКМП фаза воспаления сменяется фазой миопатии. Белки экстрацеллюлярного матрикса, а именно матриксные металлопротеиназы, играют важную роль в ремоделировании миокарда, однако в последнее время в литературе появляются данные об их участии и в развитии воспалительного процесса. Установлено, что при ДКМП, развивающейся вследствие хронической болезни Чагаса, уровень ММП-9 был значимо выше, чем значения ММП-2. При этом выявлена прямая связь между ММП-9 и концентрациями провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β [35]. Анализ металлопротеиназ при экспериментальном артрите так же позволил выявить прямую связь ММП-9 с развитием воспалительных процессов [36].

В нашей работе проводилось сравнение подгрупп ВКМП и нвДКМП по уровню металлопротеиназной активности (см. табл. 3). При этом концентрация ММП-9 была значимо выше в группе больных с признаками активного воспалительного процесса в миокарде. Более того, обнаружена прямая взаимосвязь между уровнем ММП-9 и общим количеством

воспалительных клеток в миокарде ($r=0,5$; $p=0,04$) и, в частности, с CD68+ ($r=0,5$; $p=0,04$), а также с показателями гуморального иммунитета [вчСРБ ($r=0,5$; $p=0,01$), С3-компонентом комплемента ($r=0,5$; $p<0,015$), С4-компонентом комплемента ($r=0,6$; $p=0,003$)] (рис. 3). В ходе нашего исследования не обнаружено значимых различий по уровню ММП-2 при сравнении подгруппы ВКМП с подгруппой нвДКМП. Также не было выявлено корреляций ММП-2 с провоспалительными факторами. Подгруппы ВКМП и нвДКМП значимо не различались по уровню тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, не было выявлено достоверных взаимосвязей этих факторов с изучаемыми нами биомаркерами, показателями гемодинамики и данными ЭМБ.

Кроме того, в нашей работе выявлена взаимосвязь между уровнем ММП-9 и степенью фиброза миокарда, что подтверждается экспериментальными данными, представленными в литературе. Так, было показано, что на ранней стадии развития миокардита увеличивается не только общее количество коллагена в миокарде, но также возрастает фракция растворимого коллагена за счет разрушения металлопротеиназами поперечных связей между коллагеновыми волокнами. Этот растворимый коллаген способен влиять на ремоделирование и, в особенности, на неоваскуляризацию, способствуя раздвижению кардиомиоцитов и приводя к дилатации полостей сердца [37].

Экзогенная стимуляция рецепторов на поверхности кардиомиоцитов, а также активация клеток иммунной системы приводит к синтезу цитокинов, управляющих процессами воспаления, апоптоза и ремоделирования. ФНО- α – это многофункциональный цитокин, который индуцирует развитие множества патологических процессов, таких как септический шок, воспаление и кахексия [38]. Наибольшая экспрессия мРНК ФНО- α наблюдалась у пациентов с вирусным миокардитом. Экспрессия ФНО- α у пациентов с тяжелым миокардитом была в 2 раза выше, чем у пациентов с ДКМП. Интересен тот факт, что уровень экспрессии мРНК этого цитокина снижался при повторной биопсии, которая проводилась спустя 28–62 дня после первичной, однако оставался выше, чем у пациентов контрольной группы [39]. В нашей работе в ходе сравнения подгрупп ВКМП и нвДКМП по уровню ФНО- α , значимых различий выявлено не было. Однако было установлено, что концентрации ФНО- α были значимо выше у пациентов с ≥ 17 клеток/мм² миокарда. Полученные данные указывают на провоспалительные свойства цитокина, причем значимое его повышение наблюдается в подгруппе пациентов с наиболее выраженным воспалительным процессом в миокарде.

ТФР- β также является важным многофункциональным цитокином с иммунорегуляторными эффектами. ТФР- β необходим для поддержания иммунологической толерантности CD4+ Т-клеток, тем самым обеспечивая иммуносупрессивную функцию [40]. С другой стороны, в последнее время появляются данные и о его провоспалительных свойствах. Так, установлено, что ТФР- β способствует дифференцировке CD4+ Т-клеток в Th9. Эта популяция клеток обладает эффекторными функциями, способствуя воспалительному процессу. Более того, выявлено, что ТФР- β совместно с ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23 индуцирует дифференцировку CD4+ Т-клеток в Th17, которым отводится одна из ключевых ролей в развитии миокардита [41, 42]. В нашей работе уровень ТФР- β был значимо выше в подгруппе пациентов с ВКМП по сравнению с подгруппой больных нвДКМП (см. табл. 3). Кроме

того, была продемонстрирована взаимосвязь ТФР-β с общим количеством воспалительных клеток в миокарде ($r=0,79$, $p=0,001$), CD3+ ($r=0,6$; $p=0,013$), CD68+ ($r=0,8$; $p=0,0001$). Это может быть обусловлено как компенсаторным увеличением синтеза этого цитокина с целью подавления воспалительного процесса в миокарде, так и провоспалительными свойствами этого цитокина.

Как известно, ИФН-γ, продуцируемый CD4+, CD8+, NK, НКТ клетками, оказывает выраженное провоспалительное действие на различные типы клеток, включая клетки эндотелия и макрофаги [43]. С другой стороны, в последние годы появляются публикации указывающие на иммунорегуляторные и противовоспалительные свойства ИФН-γ. Экспериментальным путем установлено, что отсутствие ИФН-γ, синтезируемого CD8+ клетками, приводит к развитию тяжелого аутоиммунного миокардита за счет усиления активности Th17 [44]. По нашим данным группы ВКМП и нвДКМП значимо не различались по концентрации этого цитокина, более того, в обеих группах этот показатель оставался ниже минимальных пороговых значений (см. табл. 3). Значимых взаимосвязей этого цитокина с иными биомаркерами обнаружить так же не удалось. Полученные нами результаты, а также литературные данные свидетельствуют о неоднозначной роли и разнонаправленном действии этого цитокина в ходе формирования воспалительного процесса.

Таким образом, в нашей работе в результате исследования значений иммунологических показателей в сопоставлении с данными эндомикардиальной биопсии, удалось выявить ряд биомаркеров, которые могут иметь важное значение при постановке диагноза больному ВКМП. К этим периферическим маркерам можно отнести vчСРБ, С3 и С4 компоненты комплемента, АТ к нативной ДНК и ММП-9. С нашей точки зрения, особого интереса в диагностике ВКМП в дальнейшем заслуживает изучение роли ММП-9. Об этом говорят результаты нашего исследования, свидетельствующие о влиянии ММП-9 как на ремоделирование сердца (взаимосвязь ММП-9 с выраженностью фиброза миокарда), так и на выраженность воспалительных изменений в миокарде (прямая связь данного маркера с общим количеством воспалительных клеток).

Литература

- Grogan M., Redfield M.M., Bailey K.L. et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proven myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:80–4.
- Richardson P., Mc Kenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93 (5): 841–842.
- Kuhl U., Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H.P. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1996; 75: 295–300.
- Pauschinger M., Noutsias M., Schultheiss H.P., Kuehl U. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: Whom to biopsy in suspected myocarditis? *Clin Res Cardiol.* 2006; 95 (11): 569–83.
- Group Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 89–95.
- Cooper L.T., Baughman K.L. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, The American college of cardiology, the European Society of Cardiology. 2007; 116: 2216–2233.
- Deckers J., Hare J., Baughman K. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardio-

myopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Card.* 1992; 19: 43–47.

- Shirani J., Freant L.J., Roberts W.C. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 952–957.
- Caforio A., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge, on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial diseases., Published online :3 July 2013.
- Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 46–55. / Paleev N.R., Paleev F.N. Immunopatologija miokarditov. Kreativnaja kardiologija. 2007; 1–2: 46–55. [in Russian]
- Satoh M., Nakamura M., Akatsu T., Shimoda Y., Segawa I., Hiramori K. C-reactive protein co-expresses with tumor necrosis factor-alpha in the myocardium in human dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 748–754.
- Ishikawa C., Tsutamoto T., Fujii M., Sakai H., Tanaka T., Horie M. Prediction of mortality by high-sensitivity C-reactive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2006; 70: 857–863.
- B. Maisch, S.Pankuweit. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. Springer Science+Business Media New York 2012.
- Rubis P. The diagnostic work up of genetic and inflammatory dilated cardiomyopathy. *E-journal of Cardiology Practice.* April 2015.
- Fares R.C.G., Juliana de Assis S.G., Silva Gomes, Garzoni L.R. et al. Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Are Differentially Expressed in Patients with Indeterminate and Cardiac Clinical Forms of Chagas Disease. *Infect Immun.* Oct 2013; 81 (10): 3600–3608.
- Itoh T., Matsuda H., Tanioka M., Kuwabara K., Itoharo S., Suzuki R. The role of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in antibody-induced arthritis. *J. Immunol.* 2002; 169: 2643–2647.
- Sivasubramanian N., Coker M.L., Kurrelmeyer K.M., MacLellan W.R., DeMayo F.J., Spinale F.G. et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation.* 2001; 104: 826–31.
- Cooper L.T., Baughman K.L. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *The American college of cardiology, the European Society of Cardiology.* 2007; 116: 2216–2233.
- Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *European Heart Journal.* 1999; 20: 93–102.
- Sampietro T., Neglia D., Bionda A., Dal Pino B., Bigazzi F., Puntoni M., Startari U., Morales A., Minichilli F., Bianchi F., L'Abbate A.. Inflammatory markers and serum lipids in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1718–1720.
- Caforio A., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge, on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial diseases. Published online :3 July 2013.
- Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L., Chiang M.C., Huang W.P., Feng A.N., Young M.S., Lin S.J. Independent prognostic value of elevated high sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J.* 2004; 147: 931–938.
- Guo J.G. Detection of cardiac troponin and high-sensitivity C reactive protein in children with viral myocarditis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008 Jun; 28 (6): 1076–7.
- Kaya Z., Afanasyeva M., Wang Y. et al. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: a role for complement. *Nat Immunol.* 2001; 2 (8): 739–45.
- Ryosuke Nishio, Akira Matsumori, Tetsuo Shioi, Hiroshi Ishida et al. treatment of experimental viral myocarditis with IL-10. *Circulation.* 1999; 100: 1102–1108.
- Lee J.J., Dimina D., Macias M.P. et al. Defining a link with asthma in mice congenitally deficient in eosinophils. *Science.* 2004; 305: 1773–1776.

27. Humbles A.A., Lloyd C.M., McMillanet et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004; 305: 1776–9.
28. Fredens K., Dahl R., Venge P. The Gordon phenomenon induced by the eosinophil cationic protein and eosinophil protein X. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 70: 361–366.
29. Enocsson H., Sjöwall C., Wirestam L. et al. Four Anti-dsDNA Antibody Assays in Relation to Systemic Lupus Erythematosus Disease Specificity and Activity. *J Rheumatol.* 2015. Feb 15. pii: jrhem-140677.
30. Michele Compagno et al. Clinical phenotype associations with various types of anti-dsDNA antibodies in patients with recent onset of rheumatic symptoms. Results from a multicentre observational study. *Sci Med.* 2014; 1(1). Published online 2014 Apr 1.
31. Caforio A.L.P., Tona F., Bottaro S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* 2008; 41 (1): 35–45.
32. Smith S.C. & P.M. Allen. Myosin-induced acute myocarditis is a T cell-mediated disease. *J. Immunol.* 1991; 147: 2141–2147.
33. Fares R.C.G., de Assis Silva Gomes J., Garzoni L.R. et al. Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Are Differentially Expressed in Patients with Indeterminate and Cardiac Clinical Forms of Chagas Disease. *Infect Immun.* Oct 2013; 81 (10): 3600–3608.
34. Itoh T., Matsuda H., Tanioka M., Kuwabara K., Itohara S., Suzuki R. The role of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in antibody-induced arthritis. *J. Immunol.* 2002; 169: 2643–2647.
35. Davis G.E., Senger D.R. Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res.* 2005; 97 (11); 1093–107.
36. Vilcek J., Lee T.H. Tumor necrosis factor: new insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem.* 1991; 266: 7313–6.
37. Satoh M., Nakamura M., Satoh H. et al. Expression of Tumor Necrosis Factor- α -Converting Enzyme and Tumor Necrosis Factor- α in Human Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000; 36: 4: 1288–94.
38. Letterio J.J., Roberts A.B. Regulation of immune responses by TGF- β . *Annu Rev Immunol.* 1998; 16: 137–161.
39. Dardalhon V., Awasthi A., Kwon H., Galileos G., Gao W., Sobel R.A. et al. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3+ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol.* 2008; 9: 1347–1355.
40. Veldhoen M., Uytendhoe C., van Snick J., Helmbly H., Westendorf A., Buer J. et al. Transforming growth factor- β “reprograms” the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol.* 2008; 9: 1341–1346.
41. Huber S.A. Kupperman J., Newell M.K. Hormonal regulation of CD4(+) T-cell responses in coxsackievirus B3-induced myocarditis in mice. *J. Virol.* 1999; 73: 6: 4689–4695.
42. Rangachari M., Mauermann N., Marty R.R. et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17. *J Exp Med.* 2006; 203: 2009e19.

Сведения об авторах:

Щедрина Анна Юрьевна – аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК, Москва

Скворцов Андрей Александрович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК, Москва

Зыков Кирилл Алексеевич – д.м.н., руководитель лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК, Москва

Нарусов Олег Юрьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК, Москва

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК, Москва

Система здравоохранения РФ: от медицинской помощи к медицинскому сопровождению

14–15 октября в Санкт-Петербурге состоялась III ежегодная международная конференция «Современные медицинские центры. Инвестиции. Оборудование. Персонал», направленная на комплексное обсуждение проблем и перспектив развития системы здравоохранения в России.

В первый день конференции, 14 октября, участники отправились в медицинские центры Петербурга. Они посетили федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, многопрофильный центр «Северная клиника» компании «АВА-ПЕТЕР». Завершился день посещением Центра радиохирургии, лучевой терапии и общей онкологии ЛДЦ МИБС. Участникам конференции продемонстрировали радиохирургическую установку Гамма-Нож и роботизированную радиохирургическую систему Кибер-нож, благодаря которым возможно оказание помощи пациентам с высоким риском развития осложнений при хирургическом вмешательстве.

Деловая программа конференции состоялась 15 октября. Ее посетило около 100 специалистов и экспертов медицинской отрасли. С приветственной речью выступила зам. председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга **Яна Кабушка**, она подчеркнула важность конференции и необходимость обсуждения выбранных тем.

Открыл пленарное заседание начальник управления развития учреждений здравоохранения Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга **Игорь Гончар**. Он подчеркнул, что приоритетным направлением разви-

тия системы здравоохранения в России является создание эффективной модели государственно-частного партнерства, то есть конструктивного взаимодействия органов власти, бизнеса и некоммерческих организаций. В заключение он добавил, что основная цель – это повышение доступности и качества медицинских услуг путем создания современных, эффективно функционирующих объектов здравоохранения.

Его слова поддержала председатель правления Ассоциации медицинских обществ по качеству Гузель Улумбекова, подчеркнув, что следует сбалансировать интересы пациентов, медицинских работников, частных, страховых медицинских организаций таким образом, чтобы все работали в направлении повышения качества медицинских услуг и увеличения продолжительности жизни населения.

Президент Межрегионального союза медицинских страховщиков **Дмитрий Кузнецов** призвал пересмотреть порядок оказания медицинской помощи, отслеживать эффективность работы медиков и эффективность расходовемых на эти услуги средств.

Преимущества новой модели медицины в своем выступлении раскрыл заместитель генерального директора холдинга СМ-Клиника **Игорь Галкин**: модель трех «П»: превенция (профилактика), предикция – ранняя диагностика заболеваний, и персонификация – индивидуальный подход в выборе методов профилактики, лечения и реабилитации пациентов. Он подчеркнул, что превентивная медицина является наиболее эффективным инвестированием в здравоохранение и здоровье населения.

По результатам конференции сформированы практические рекомендации для профильных ведомств и учреждений.