

© СКОРОДУМОВА Е. Г., КОСТЕНКО В. А., СКОРОДУМОВА Е. А., ПИВОВАРОВА Л. П., ОСИПОВА И. В., СИВЕРИНА А. В., РЫСЕВ А. В.

УДК 616.12-008.4-07:614.212:519.281

DOI: 10.20333/2500136-2019-5-23-28

ЭКЗОГЕННЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТТЕРН У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова, Л. П. Пивоварова, И. В. Осипова, А. В. Сиверина, А. В. Рысев
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург 192242,
Российская Федерация

Цель исследования. На основании перекрестного анализа связей между инфекционными агентами и антителами у пациентов с промежуточной функцией левого желудочка определить взаимосвязи латентных инфекций между собой.

Материал и методы. Изучены экзогенный молекулярный паттерн, включавший в себя фагоцитарные индексы 30 % и 60 %, фагоцитарные числа за 30 и 60 минут, индекс завершенности фагоцитоза, уровни липополисахарида стенки грамотрицательных бактерий, антистрептолизина-О, интерлейкина-6, иммуноглобулины классов М и G к вирусам Эбштейна-Барр, цитомегаловирусу, грибам родов *Candida* и *Aspergillus* внутриклеточным микроорганизмам: *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, у 195 пациентов с сердечной недостаточностью на фоне промежуточной функции левого желудочка после купирования острой декомпенсации сердечной недостаточности. Средний возраст наблюдаемых составил $65,2 \pm 3,6$ лет. Мужчин было 64,3 % женщин – 25,7 %. Всем пациентам определялись иммуноглобулины классов М и G к вирусам, бактериям и внутриклеточным паразитам. Результаты статистически обработаны.

Результаты. В статье впервые приводится перекрестный анализ между инфекционными агентами и антителами у пациентов с промежуточной функцией левого желудочка, и определен экзогенный молекулярный паттерн во всех исследуемых группах. Показано, что у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне промежуточной функции левого желудочка имелось скрытое инфицирование большим количеством бактериальных, вирусных и грибковых агентов, а также внутриклеточных паразитов, внося свой вклад в развитие системной воспалительной реакции.

Заключение. Результаты данной работы позволяют в клинической практике определять несколько антител к патогенам, не используя всю диагностическую панель при острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, промежуточная функция левого желудочка, системная воспалительная реакция, экзогенный молекулярный паттерн, фракция выброса, систолическая функция левого желудочка.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Скородумова ЕГ, Костенко ВА, Скородумова ЕА, Пивоварова ЛП, Осипова ИВ, Сиверина АВ, Рысев АВ. Экзогенный молекулярный паттерн у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(5):23-28. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-23-28

EXOGENOUS MOLECULAR PATTERN IN PATIENTS WITH HEART FAILURE DECOMPENSATION AND INTERMEDIATE LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

E. G. Skorodumova, V. A. Kostenko, E. A. Skorodumova, L. P. Pivovarova, I. V. Osipova, A. V. Siverina, A. V. Rysev
St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine, St. Petersburg 192242, Russian Federation

The aim of the research is to determine the relationship of latent infections with each other on the basis of cross-analysis of correlation between infectious agents and antibodies in patients with intermediate left ventricular function.

Material and methods. Exogenous molecular pattern was studied, which included phagocytic indices of 30% and 60%, phagocytic numbers for 30 and 60 minutes, phagocytosis completion index, levels of lipopolysaccharide of gram-negative bacteria wall, antistreptolysin-O, interleukin-6, classes M and G immunoglobulins to Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, *Candida* and *Aspergillus* fungi, intracellular microorganisms: *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, in 195 patients with heart failure on the background of intermediate function of the left ventricle after the relief of acute heart failure decompensated. The average age of the observed was 65.2 ± 3.6 years. There were 64.3 % of males and 25.7 % of females. In all patients, classes M and G of immunoglobulins to viruses, bacteria and intracellular parasites were determined. The results are statistically processed.

Results. The article provides cross-analysis between infectious agents and antibodies in patients with intermediate function of the left ventricle, and exogenous molecular pattern is determined in all studied groups for the first time. It was shown that patients with acute heart failure decompensation on the background of intermediate function of the left ventricle had latent infection with a large number of bacterial, viral and fungal agents, as well as intracellular parasites, leading to the development of systemic inflammatory reaction.

Conclusion. The results of this work allow us to determine several antibodies to pathogens in clinical practice without using entire diagnostic panel in acute heart failure decompensation.

Key words: acute heart failure decompensation, intermediate function of the left ventricle, systemic inflammatory reaction, exogenous molecular pattern, ejection fraction, systolic function of the left ventricle.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, Pivovarova LP, Osipova IV, Siverina AV, Rysev AV. Exogenous molecular pattern in patients with heart failure decompensation and intermediate left ventricular ejection fraction. *Siberian Medical Review*. 2019;(5):23-28. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-23-28

Введение

В исследованиях показано, что в патогенезе сердечной недостаточности, и, в частности, острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) большую роль играет активация процессов системного воспаления (СВ) [1, 2]. Классические признаки воспалительной реакции встречаются редко, несмотря на то, что в крови присутствуют признаки в виде лейкоцитоза, нейтрофилии, палочкоядерного сдвига, ускорения скорости оседания эритроцитов [3]. Было показано, что сами по себе патогены и антитела к ним имеют кардиотоксическое действие, и, исходя из этого, индикаторы СВ имеют свою нишу в структуре маркеров летального исхода [4]. В частности, установлено, что системную воспалительную реакцию (СВР) инициируют два вида молекулярных паттернов – экзогенный, т. е. связанный с патогенами и эндогенный, обусловленный повреждением тканей организма [5]. Однако, с учетом того, что промежуточная фракция выброса левого желудочка (ПФВ ЛЖ) является относительно новым понятием, известным в современной кардиологии с 2016 г [6, 7, 8], и показана роль СВР в патогенезе ОДСН [9-15], то представляется важной оценка корреляций инфекционного статуса среди больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с ПФВ ЛЖ.

Цель исследования: на основании перекрестного анализа связей между антителами в структуре экзогенного молекулярного паттерна у пациентов с ПФВ ЛЖ определить корреляции латентных инфекций между собой и сравнить их с низкой и сохраненной систолическими функциями левого желудочка.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 195 пациентов с ОДСН. Гендерное распределение исследуемой выборки – 51 мужчина и 54 женщины. Средний возраст исследуемой когорты находился на уровне $64,6 \pm 14,8$ лет. По уровню фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) все больные были поделены на три группы: с ОДСН на фоне промежуточной ФВЛЖ (ПФВ ЛЖ) – 40-50 % – основная группа – 71 больной (51 мужчина и 20 женщин, средний возраст $65,6 \pm 12,1$), низкой ФВЛЖ (НФВЛЖ) (ФВ менее 40 %) – первая группа сравнения – 63 человека (47 мужчин и 16 женщин, средний возраст $64,2 \pm 14,2$) и с сохраненной ФВЛЖ (СФВЛЖ) – вторая группа сравнения – 61 больной (43 мужчины и 18 женщин, средний возраст $64,0 \pm 18,1$). Группа сравнения – 45 человек, не имеющие проявлений

хронической сердечной недостаточности (39 мужчин и 6 женщин, средний возраст $61,3 \pm 11,2$). Выборки исходно сравнимы по полу и возрасту.

Всем пациентам определялись иммуноглобулины классов М и G к вирусам Эбштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), грибам родов *Aspergillus* и *Candida*, внутриклеточным микроорганизмам: *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, которые были выявлены методом количественного иммуноферментного анализа сыворотки крови с использованием тест-системы ЗАО БиоХимМак. Интерлейкин-6 был определен методом иммуно-ферментного анализа с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест». Уровень антистрептолизина-О (АСЛ-О) определялся методом латексагглютинации тест-системой BioSistemas, Испания. Уровень липополисахарида стенки грамотрицательных бактерий (ЛПС) выявлялся методом латекс-агглютинации с использованием тест-системы ЗАО БиоХимМак, а также исследовались фагоцитарные индексы за 30 (ФИ 30 %) и 60 (ФИ 60 %) минут, фагоцитарное число за 30 (ФЧ 30) и 60 (ФЧ 60) минут и индекс завершенности фагоцитоза. Полученные результаты были проверены на нормальность распределения с использованием критериев биномиального и Колмогорова-Смирнова в модификации Лиллиефорса и дополнительной проверкой методом Шапиро-Уилка. Данные статистически обработаны с использованием коэффициента парных корреляций (КПК). Перекрестный анализ связей между инфекционными агентами и антителами у пациентов с промежуточной функцией левого желудочка проводился по методу КПК Пирсона для каждой из групп.

Результаты и обсуждение

Распределение наличия/отсутствия антител проверялось с использованием одновыборочного биномиального критерия с последующей оценкой титра антител с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и дополнительной проверкой методом Шапиро-Уилка. Статистически значимые корреляции между антителами к различным патогенам в основной исследуемой выборке представлены в таблице 1.

При анализе таблицы 1 обращают на себя внимание прямые корреляционные связи между восьмью различными патогенами, а также антигенами и антителами. Получены достаточно высокие степени связи между этими показателями. Так, имелась весьма высокая сила связи между IgM к ЦМВ и АСЛ-О,

Таблица 1

**Перекрестный анализ связей между
инфекционными агентами и антителами
в выборке больных с ПФВ ЛЖ**

Table 1

**Cross-sectional analysis of correlation between
infectious agents and antibodies in a sample
of patients with ILVEF**

Показатель 1	Показатель 2	КПК	Статистическая значимость	Степень связи
IgG к ВЭБ	ФЧ 30	0,638	p = 0,030	Средняя
IgM к ЦМВ	АСЛ-О	0,989	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. hominis</i>	0,985	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,981	p < 0,001	Весьма высокая
	ЛПС	0,947	p < 0,001	Весьма высокая
IgG к <i>C. albicans</i>	ФИ 30 %	0,699	p = 0,027	Средняя
IgG к <i>T. gondii</i>	IgG к <i>Aspergillus</i>	0,698	p = 0,026	Средняя
IgG к <i>M. hominis</i>	АСЛ-О	0,985	p < 0,001	Весьма высокая
	IgM к ЦМВ	0,985	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,983	p < 0,001	Весьма высокая
IgG к <i>M. pneumoniae</i>	АСЛ-О	0,981	p < 0,001	Весьма высокая
	IgM к ЦМВ	0,981	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. hominis</i>	0,983	p < 0,001	Весьма высокая
IgG к <i>Aspergillus</i>	IgG к <i>T. gondii</i>	0,698	P = 0,031	Средняя
ЛПС	АСЛ-О	0,947	p < 0,001	Весьма высокая
	ИЛ-6	0,814	p = 0,023	Высокая
	IgM к ЦМВ	0,947	p < 0,001	Весьма высокая

IgG к *M. hominis*, IgG к *M. pneumoniae*, ЛПС; IgG к *M. hominis* и АСЛ-О, IgM к ЦМВ, IgG к *M. pneumoniae*, IgG к *M. pneumoniae* и АСЛ-О, IgM к ЦМВ, IgG к *M. hominis*; ЛПС и АСЛ-О, IgM к ЦМВ. Высокая: ЛПС и ИЛ-6; средняя: IgG к *C. Albicans* и ФИ 30 %; IgG к *T. gondii* и IgG к *Aspergillus*, IgG к *Aspergillus* и IgG к *T. gondii*.

Перекрестные корреляционные связи в первой контрольной группе представлены в таблице 2.

При сравнении таблиц 1 и 2 для основной и первой контрольной выборок, выявлено, что корреляции отмечаются также с 8 патогенами. В основной и первой контрольной когортах имеется наличие связей для 6 различных патогенов: IgG к ВЭБ, IgM к ЦМВ, IgG к *C. Albicans*, IgG к *M. hominis*, IgG к *M. pneumoniae*, ЛПС. При этом, у больных с СН ПФВ ЛЖ есть корреляционные связи, отсутствующие в выборке пациентов с НФВ ЛЖ, между IgG к *T. gondii* и IgG к грибкам рода *Aspergillus*.

В группах ОДСН на фоне ПФВ ЛЖ и НФВ ЛЖ с одинаковой силой связи встречались представленные

Таблица 2

**Перекрестный анализ связей между
инфекционными агентами
и антителами в выборке больных с НФВ ЛЖ**

Table 2

**Cross-sectional analysis of the relationship
between infectious agents and antibodies
in a sample of patients with LLVEF**

Показатель 1	Показатель 2	КПК	Статистическая значимость	Степень связи
IgM к ВЭБ	АСЛ-О	0,741	p = 0,007	Высокая
	IgM к ЦМВ	0,889	p < 0,001	Высокая
	IgG к <i>M. hominis</i>	0,989	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,978	p < 0,001	Весьма высокая
	ЛПС	0,888	p < 0,001	Весьма высокая
IgG к ВЭБ	ФЧ 30	0,508	p = 0,036	Средняя
IgM к ЦМВ	АСЛ-О	0,680	p = 0,021	Средняя
	IgM к ВЭБ	0,889	p < 0,001	Высокая
	IgG к <i>M. hominis</i>	0,989	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,978	p < 0,001	Весьма высокая
	ЛПС	0,717	p = 0,007	Средняя
IgG к ЦМВ	ФЧ 30	0,555	p = 0,032	Средняя
IgG к <i>C. albicans</i>	Индекс завершенности фагоцитоза	0,981	p < 0,001	Весьма высокая
	АСЛ-О	-0,723	p = 0,007	Высокая
	IgM	0,985	p < 0,001	Весьма высокая
IgG к <i>M. pneumoniae</i>	АСЛ-О	0,748	p = 0,005	Высокая
	IgM к ВЭБ	0,989	p < 0,001	Весьма высокая
	IgM к ЦМВ	0,989	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,975	p < 0,001	Весьма высокая
	ЛПС	0,924	p < 0,001	Весьма высокая
IgG к <i>M. pneumoniae</i>	АСЛ-О	0,610	p = 0,071	Средняя
	IgM к ВЭБ	0,978	p < 0,001	Весьма высокая
	IgM к ЦМВ	0,978	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. hominis</i>	0,975	p < 0,001	Весьма высокая
	ЛПС	0,859	p < 0,001	Высокая
ЛПС	АСЛ-О	0,807	p < 0,001	Высокая
	IgM к ВЭБ	0,888	p < 0,001	Высокая
	IgM к ЦМВ	0,717	p = 0,023	Высокая
	IgG к <i>M. hominis</i>	0,914	p < 0,001	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,859	p < 0,001	Высокая

в таблице 1: IgM к ВЭБ, IgM к ЦМВ. Между показателями IgM к ЦМВ и АСЛ-О, в основной выборке, сила связи весьма высокая, тогда как в первой группе сравнения – средняя. Кроме этого, в группе больных с НФВ ЛЖ, по сравнению с лицами с ПФВ ЛЖ, добавилась связь между IgM к ЦМВ и IgM к ВЭБ. Если в основной исследуемой выборке имелась средняя

корреляция между IgG к *C. Albicans* и ФИ 30 %, то в первой контрольной группе она отсутствовала, сменившись на весьма высокие с индексом завершенности фагоцитоза, общим IgM и отрицательную с АСЛ-О. Связь между IgG к *M. hominis* и АСЛ-О в выборке пациентов с ПФВ ЛЖ была весьма высокой, тогда как у лиц с НФВ ЛЖ являлась высокой. Между IgG к *M. hominis* и IgM к ЦМВ, а также IgG к *M. hominis* и IgG к *M. pneumoniae* не изменилась, и добавилась весьма высокая связь с ЛПС. Корреляция между IgG к *M. pneumoniae* и АСЛ-О стала средней; между IgG к *M. pneumoniae* и IgM к ЦМВ, и IgG к *M. pneumoniae* и IgG к *M. hominis* не изменилась IgG к *M. pneumoniae* и IgM к ВЭБ и IgG к *M. pneumoniae* и ЛПС. По сравнению с основной группой в первой контрольной выборке отсутствовала корреляционная связь между ЛПС и ИЛ-6, но наблюдались взаимосвязи с IgM к ВЭБ (высокая) и IgG к *M. hominis* (весьма высокая).

Перекрестные корреляционные связи во второй контрольной группе представлены в таблице 3.

При сравнении основной и группы больных с СФВ ЛЖ, обращает на себя внимание, что в группе СФВ отсутствует АСЛ-О, а в обеих группах сохранялась высокая сила связи между ЛПС и ИЛ-6. Если в выборке ПФВ ЛЖ имелась средняя связь IgG к *C. Albicans* и ФИ 30 %, то в группе СФВ ЛЖ IgG к *C. Albicans* коррелировал с индексом завершенности фагоцитоза. Обращало на себя внимание, что в основной выборке имелись только прямые корреляции, то во второй контрольной группе появились обратные: так IgG к *C. Albicans* и IgG к ЦМВ вместе не встречались (КПК 0,989 при $p < 0,001$). В отличие от предыдущих групп, во второй контрольной выборке имелось всего 7 случаев значимой корреляции между патогенами и менее выражена степень разнообразия пар внутри каждого. При этом, для данной выборки характерны корреляционные связи для IgG к *Ch. Pneumoniae*, чего не было в двух предыдущих выборках.

У пациентов со стабильным течением хронической сердечной недостаточности помимо определения фагоцитарной активности выявлялся лишь ЛПС, но значимой корреляции между ними не получено, $p > 0,05$.

Небольшое количество имевшихся у нас данных, аналогов которым не встретилось в современной литературе, свидетельствовало о том, что для ЦМВ и токсоплазмы у здоровых лиц инфицируемость

Таблица 3

Перекрестный анализ связей между инфекционными агентами и антителами в выборке пациентов с СФВ ЛЖ

Table 3

Cross-sectional analysis of the relationship between infectious agents and antibodies in a sample of patients with RLVEF

Показатель 1	Показатель 2	КПК	Статистическая значимость	Степень связи
IgG к ЦМВ	IgG к <i>C. Albicans</i>	-0,979	$p < 0,001$	Весьма высокая
	IgG к <i>T. gondii</i>	-0,952	$p < 0,001$	Весьма высокая
IgM к <i>C. Albicans</i>	Индекс завершенности фагоцитоза	0,908	$p = 0,004$	Весьма высокая
IgG к <i>C. Albicans</i>	IgG к ЦМВ	-0,979	$p < 0,001$	Весьма высокая
	IgG к <i>T. gondii</i>	0,952	$p < 0,001$	Весьма высокая
IgG к <i>T. gondii</i>	IgG к ЦМВ	-0,952	$p < 0,001$	Весьма высокая
	IgG к <i>C. Albicans</i>	0,952	$p < 0,001$	Весьма высокая
IgG к <i>M. pneumoniae</i>	ИЛ-6	0,932	$p = 0,003$	Весьма высокая
	IgG к <i>Ch. pneumoniae</i>	0,882	$p = 0,003$	Высокая
IgG к <i>Ch. pneumoniae</i>	ИЛ-6	0,932	$p = 0,002$	Весьма высокая
	IgG к <i>M. pneumoniae</i>	0,882	$p = 0,004$	Высокая
ЛПС	ИЛ-6	0,810	$p = 0,003$	Высокая

составила 40,0 %, для микоплазмы около 35,6 %. Уровень ЛПС у здоровых лиц значительно не повышался, и при ОДСН может быть связан с транслокацией бактерий из кишечника, находящегося в состоянии гипоксии (табл. 4).

Таким образом, инфекционный статус пациентов во всех исследуемых группах характеризовался скрытым инфицированием большим количеством бактериальных, вирусных и грибковых агентов, а также внутриклеточных паразитов, внося свой вклад в развитие СВР. Многие ядерные клетки способны вырабатывать факторы гуморального ответа воспалительной реакции, причем активация воспаления наряду со стимуляцией нейроэндокринной системы при СН поддерживается на протяжении длительного времени, в отличие от кратковременных реакций

Таблица 4

Статистически значимые отличия в скрытом инфицировании между здоровыми лицами и пациентами с ОДСН

Table 4

Statistically significant differences in latent infection between healthy individuals and patients with ODHF

Показатели	Здоровые лица	Лица с ОДСН	Статистическая значимость
Антитела к <i>Mycoplasma</i>	35,6 %	74,4 %*	$p = 0,011$
Антитела к <i>Toxoplasma</i>	40,0 %	76,9 %*	$p = 0,015$
ЛПС	2,2 %	92,3 %***	$p < 0,001$

у здоровых людей, реагирующих таким образом на стресс [16]. Стимул к воспалению при СН в условиях отсутствия инфаркта миокарда, инсульта или вирусного миокардита остается неизвестным [17]. Имеются данные, что все клеточные элементы миокарда могут вырабатывать воспалительные молекулы в условиях клеточного стресса, при этом стресс, создаваемый стимулами, сильно отличается от нормальной иммунной активации, которая фактически инициирует воспалительный ответ [18].

Заключение

Высокий уровень антител в сравнении со здоровыми лицами свидетельствует о частоте реактивации инфекции у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Титр различных антител коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов и бактерий.

Для экзогенного патоген-ассоциированного молекулярного паттерна у пациентов с ПФВ ЛЖ, впервые приведён корреляционный анализ встречаемости тех или иных инфекций, что позволяет в клинической практике определять несколько антител к патогенам, для выявления степени напряженности иммунитета.

Литература/ References

1. Визир ВА, Березин АВ. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования ХСН. *Терапевтический архив*. 2000;(4):77-90. [Vizir VA, Berezin AV. Immunoinflammatory activation as a conceptual model of the formation and progression of CHF. *Therapeutic Archive*. 2000; (4): 77-90. (In Russian)]
2. Скородумова ЕГ, Костенко ВА, Скородумова ЕА, Рысев АВ. Ширина распределения эритроцитов – потенциально новый маркер острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017; (1): 40-43. [Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, Rysev AV. The red distribution width is a potentially new marker of acute decompensation of heart failure *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2017; (1): 40-43. (In Russian)]
3. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1990; (223):236-41.
4. McDonagh T, Gardner RS, Clark AL, Darge H. Oxford Textbook of Heart Failure. Oxford; 2012. 524 p.
5. Mann DL, Felker GM. Heart Failure: a companion to Braunwald's Diseases, 3-rd edition. Elsevir; 2016:762.
6. Скородумова ЕГ, Костенко ВА, Скородумова ЕА, Сиверина АВ. Проблемы и специфика диагностики острой сердечной недостаточности у пациентов с пограничной функцией левого желудочка на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2018; (1):

16-19. [Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, Siverina AV. Problems and Specificity of Diagnosis of Acute Heart Failure in Patients with Left Ventricular Edge Function at Prehospital Stage. *Emergency Medical Care*. 2018; (1): 16-19. (In Russian)]

7. Dibbs Z, Kurrelmeyer K, Kalra D, Seta Y, Wang F, Bozkurt B, Baumgarten G, Sivasubramanian N, Mann DL. Cytokines in heart failure: pathogenetic mechanisms and potential treatment. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1999; (111):423-428.

8. Solomon SD, Lam CS. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *European Journal of Heart Failure*. 2017;16(10):1049–1055.

9. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галлявич АС, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Гиляревский СР, Глезер МГ, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Лопатин ЮМ, Мареев ЮВ, Моисеев ВС, Недошивин АО, Перепеч НБ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шляхто ЕВ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3-40. [Mareyev VY, Fomin IV, Ageev FT Arutyunov GP, Begrambekova YL, Belenkov UN, Vasyuk Yu, Galyavich AS, Garganeyeva AA, Gendler GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Drapkina OM, Duplyakov DV, Kobalava Railway, Koziolova NA, Lopatin Yu.M., Mareyev SE, Moiseev VS, Nedoshivin AO, Perepech NB, Sitnikova MJ, Skibitsky VV, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. Chronic heart failure (CHF). *Journal of Heart Failure*. 2017;18(1):3-40. (In Russian)]

10. Агеев ФТ, Овчинников АГ Дреева ЗВ. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса. *Журнал сердечная недостаточность*. 2017;18(1):67-71. [Ageev FT, Ovchinnikov AG Dreeva ZV. Heart failure with an intermediate ejection fraction. *Journal of Heart Failure*. 2017;18(1):67-71. (In Russian)] DOI: 18087/rhjf.2017.1.2337

11. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Трукшина МА. Хроническая сердечная недостаточность: как оценить объём проблем и оптимизировать терапию пациентов с её тяжелыми формами. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2013;1(18):67-74. [Sitnikova MJ, Lyasnikova EA, Trukshina MA. Chronic heart failure: how to assess the volume of problems and optimize therapy for patients with severe forms. *Bulletin of the V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center*. 2013;1(18):67-74. (In Russian)]

12. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Юрченко АВ, Трукшина МА, Либис РА, Кондратенко ВЮ, Дупляков ДВ, Хохлунов СМ, Шляхто ЕВ. Результаты российского госпитального регистра хронической

сердечной недостаточности в 3 субъектах российской федерации. *Кардиология*. 2015;55(10):5-13. [Sitnikova MJ, Lyasnikova EA, Yurchenko AB, Trukshina MA, Libis RA, Kondratenko VY, Duplyakov DV, Khokhlunov SM, Shlyakhto EV. Results of the Russian hospital register of chronic heart failure in 3 subjects of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2015;55(10):5-13. (In Russian)]

13. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Трукшина МА. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012;13(6):372-376. [Sitnikova MJ, Lyasnikova EA, Trukshina MA. Chronic heart failure: epidemiology and planning prospects. *Journal of Heart Failure*. 2012;13(6):372-376. (In Russian)]

14. Хохлунов СМ, Попова ИВ, Дупляков ДВ, Павлова ТВ, Землянова МЕ, Сальченко ВА Дилатационная кардиомиопатия Самара: Асгард; 2015. 64 с. [Khokhlunov SM, Popova IV, Duplyakov DV, Pavlova TV, Zemlyanova ME, Salchenko VA. Dilated cardiomyopathy Samara: Asgard; 2015.64 p. (In Russian)]

15. Милащенко АИ, Фарберова ЕЛ, Сафина ТВ. Особенности сопутствующей патологии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса более 40 %. *Медицинский вестник МВД*. 2018;XCII(1):34-36. [Milashchenko AI, Farberova EL, Safina TV. Features of concomitant pathology in patients with chronic heart failure and ejection fraction of more than 40 %. *The Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2018;XCII(1):34-36. (In Russian)]

16. Raffiee P, Shi Y, Pritchard Jr. KA Cellular redistribution of the inducible Hsp70 protein in the human and rabbit heart in response to the stress of chronic hypoxia P role of protein kinases. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;(278):436-444.

17. Torre-Amione G Sestier F Radovancevich B. Effect of novel immune modulation therapy in patients with advanced chronic heart failure, results of a randomized controlled phase II trial. *American Journal of Cardiology*. 2004;(44):1181-1186.

18. Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH. Inhibition of caspase-1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β . *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;(98):2871-2876.

Сведения об авторах

Скородумова Елизавета Геннадьевна, младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +79213396760; e-mail: lisavetta91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4961-5570>

Костенко Виктор Авенирович, к.м.н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +79219456921; e-mail: vic2012tor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7015-1010>

Скородумова Елена Андреевна, д.м.н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +79213276510; e-mail: elskor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5017-0214>

Пивоварова Людмила Павловна, д.м.н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +7(812)3844668; e-mail: pivovarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4102-4327>

Осипова Ирина Викторовна, к.м.н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +7(812)3844668; e-mail: ivosipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9987-7803>

Сиверина Анна Викторовна, врач-кардиолог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +79117100152; e-mail: gudkovanna_09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6831-2153>

Рысев Александр Васильевич, к.м.н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3 лит. А; тел.: +79117100152; e-mail: 79117100152@yandex.ru

Author information

Elizaveta G. Skorodumova, Junior Researcher, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +79213396760; e-mail: lisavetta91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4961-5570>

Viktor A. Kostenko, Cand.Med.Sci., St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +79219456921; e-mail: vic2012tor@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7015-1010>

Elena A. Skorodumova, Dr.Med.Sci., St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +79213276510; e-mail: elskor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5017-0214>

Lyudmila P. Pivovarova, Dr.Med.Sci., St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +7(812)3844668; e-mail: lppivovarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4102-4327>

Irina V. Osipova, Cand.Med.Sci., St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +7(812)3844668; e-mail: ivosipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9987-7803>

Anna V. Siverina, Cardiologist, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +79117100152; e-mail: gudkovanna_09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6831-2153>

Alexander V. Rysev, Cand.Med.Sci., St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of the Emergency medicine; Address: 3 lit. A, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +79117100152; e-mail: 79117100152@yandex.ru

Поступила 21.06.2018 г.

Принята к печати 04.09.2019 г.

Received 21 June 2018

Accepted for publication 04 September 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.