

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ



Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич¹, Рахматуллаев Акмал Акбарович², Арипова Тамара Уктамовна¹,
Исмаилова Адолат Абдурахимовна¹, Хатамов Хайрулло Мусурмонович¹,
Соибназаров Орзукул Эрназарович³

1 - Институт иммунологии и геномики человека, Академия наук Республики Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Национальный медицинский центр, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 – Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ДИЛАТАЦИОН КАРДИОМИОПАТИЯДА ИММУНОМОДУЛЯЦИЯЛОВЧИ ТЕРАПИЯ

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич¹, Рахматуллаев Акмал Акбарович², Арипова Тамара Уктамовна¹,
Исмаилова Адолат Абдурахимовна¹, Хатамов Хайрулло Мусурмонович¹,
Соибназаров Орзукул Эрназарович³

1 - Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон

геномикаси институти, Тошкент ш.;

2 - Миллий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 – Самарқанд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

IMMUNOMODULATORY THERAPY IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Ziyadullaev Shukhrat Khudoyberdievich¹, Rakhmatullaev Akmal Akbarovich², Aripova Tamara Uktamovna¹,
Ismailova Adolat Abdurahimovna¹, Khatamov Khairullo Musurmonovich¹,
Soibnazarov Orzukul Ernazarovich³

1 - Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - National Medical Center, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 – Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Кириш. Замоновий маълумотлар ДКМП патогенезида иммун механизмлар, шу жумладан аутоиммун реакциялар ва яллигланиш цитокин каскадлари асосий роль ўйнашини кўрсатмоқда. Ушбу касалликда иммунитет бузилишларини тузатишнинг истиқболли йўналиши сифатида вена ичига иммуноглобулин (ВВИГ) билан иммуномодуловчи терапия кўриб чиқилади. Мақсад. Дилатацион ва яллигланишли Дилатацион кардиомиопатия билан оғриган беморларда вена ичига юборилган иммуноглобулиннинг (ВВИГ) иммуномодуловчи таъсирини баҳолаш. Материал ва методлар. Тадқиқотга Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиалида ДКМП/ВДКМП билан даволанган 57 нафар бемор (48 нафар эркак ва 9 нафар аёл, ўртача ёши - 59,4 ёш) киритилган. Беморлар стандарт терапия гуруҳига (n=28) ва ВВИГ қўшилган гуруҳга (n=29, кетма-кет 2 кун давомида 0,5 г/кг дозада) рандомизацияланган. Иммунологик текширув лимфоцитлар субпопуляциялари (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+), иммуноглобулинлар (IgG, IgA, IgM) даражаси, айланиб юрвчи иммун комплекслар (АИК), миокард ва митохондрияларга аутоантитаначалар, шунингдек даволашдан олдин ва кейин IL-6 ва TNF-α цитокинларини аниқлашни ўз ичига олган. Натижалар. ИВИГ терапиясидан сўнг ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларининг сезиларли яхшиланиши қайд этилди: CD3+ ва CD4+ Т-лимфоцитларнинг нисбий ва мутлақ миқдорининг ошиши (p<0,01), NK-ҳужайралар (CD16+) ва В-лимфоцитлар (CD19+) сонининг кўпайиши (p<0,001), шунингдек, CD4+/CD8+ нисбатининг меъёрлаиши. CD8+ цитотоксик лимфоцитлар, айланиб юрвчи иммун комплекслар, IgA ва IgM даражасининг пасайиши қайд этилди (p<0,001). Миокард ва митохондрияларга антитаначалар титри (4-6 марта), шунингдек IL-6 ва TNF-α концентрацияси (p<0,001) сезиларли даражада камайди, бу аутоиммун яллигланишнинг бостирилишини кўрсатади. Хулоса. Вена ичи иммуноглобулини ДКМПда яққол иммуномодуловчи таъсир кўрсатиб, иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғинларини меъёрлаштиради, аутоантитаначалар ва яллигланиш цитокинлари даражасини пасайтиради. Олинган натижалар, айниқса, аутоиммун-яллигланиш компоненти мавжуд бўлганда, ДКМП билан оғриган беморларнинг комплекс терапиясига ВИГни киритишнинг патогенетик асосланганлигини тасдиқлайди.

Калим сўзлар: Дилатацион кардиомиопатия, вена ичига юбориладиган иммуноглобулин, иммуномодуляция,

Abstract. Introduction. Current data indicate the key role of immune mechanisms, including autoimmune reactions and inflammatory cytokine cascades, in the pathogenesis of DCM. Immunomodulatory therapy with intravenous immunoglobulin (IVIg) is considered a promising approach to correcting immune dysfunction in this disease. Aim - To evaluate the immunomodulatory effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) in patients with dilated and inflammatory dilated cardiomyopathy. Material and methods. The study included 57 patients with dilated cardiomyopathy/ inflammatory dilated cardiomyopathy (iDCM) (48 men and 9 women, average age 59,4 years) treated at the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Patients were randomized to standard therapy (n=28) or IVIg (n=29, dose 0,5 g/kg for 2 consecutive days). Immunological testing included determination of lymphocyte subsets (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+), immunoglobulin levels (IgG, IgA, IgM), circulating immune complexes (CIC), myocardial and mitochondrial autoantibodies, and IL-6 and TNF- α cytokines before and after therapy. Results. After IVIg therapy, a significant improvement in cellular and humoral immunity was noted: an increase in the relative and absolute counts of CD3+ and CD4+ T lymphocytes ($p < 0.01$), an increase in the number of NK cells (CD16+) and B lymphocytes (CD19+) ($p < 0.001$), and a normalization of the CD4+/CD8+ ratio. A decrease in CD8+ cytotoxic lymphocyte levels, circulating immune complexes, IgA, and IgM ($p < 0.001$) was noted. Antimyocardial and mitochondrial antibody titers decreased significantly (by 4-6 times), as did IL-6 and TNF- α concentrations ($p < 0.001$), indicating suppression of autoimmune inflammation. Conclusion. Intravenous immunoglobulin has a pronounced immunomodulatory effect in dilated cardiomyopathy, normalizing cellular and humoral immunity and reducing autoantibody and inflammatory cytokine levels. These results confirm the pathogenetic rationale for including IVIg in the combination therapy of patients with dilated cardiomyopathy, especially in the presence of an autoimmune-inflammatory component.

Keywords: dilated cardiomyopathy, intravenous immunoglobulin, immunomodulation, autoimmune inflammation, cytokines.

Введение. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) определяется как заболевание сердечной мышцы, характеризующееся дилатацией левого желудочка и глобальной или региональной систолической дисфункцией, не связанной с аномальными условиями нагрузки (например, гипертонией, клапанным или врожденным пороком сердца) или ишемической болезнью сердца [1,2]. В настоящее время существуют убедительные данные о том, что иммунные клетки, играют решающую роль в возникновении и развитии ДКМП и воспалительной ДКМП (ВДКМП). Иммунные клетки и их цитокины могут опосредовать и усиливать воспалительные и аутоиммунные реакции, вызывая фиброз и ремоделирование, усугубляя или облегчая течение ДКМП посредством множества механизмов [3,4]. В недавних исследованиях у пациентов, страдающих ДКМП/ВДКМП, были обнаружены многочисленные аутоантитела против структурных и функциональных белков миоцитов, мускариновых и $\beta 1$ -адренорецепторов [5].

Лечение ДКМП включает медикаментозную терапию, аппаратные вмешательства и рассмотрение использования устройства вспомогательного кровообращения левого желудочка (LVAD) или трансплантации. Фармакологическое лечение пациентов с ДКМП соответствует рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности (СН), независимо от этиологии [2]. Традиционная медикаментозная терапия СН у пациентов с ДКМП, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, препараты дигиталиса, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и антагонисты витамина К, характеризуется ограниченной клинической эффек-

тивностью, в связи с чем прогноз заболевания остаётся неблагоприятным, а уровень смертности достигает 10% [6]. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), концентрированный препарат пулированных поликлональных человеческих антител (иммуноглобулин G), обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами и, как сообщается, антиидиотипическими свойствами внутривенного IgG нейтрализуются аутоантитела, связывание антиидиотипических Ig с рецепторами Fc В-клеток снижает выработку аутоантител в В-клетках, модулируется клеточный иммунитет и метаболизм цитокинов [7]. Следовательно, применение ВВИГ может представлять собой перспективную терапевтическую стратегию в лечении ДКМП/ВДКМП.

Основываясь на свойствах ВВИГ, в настоящем исследовании мы изучили эффективность иммуномодулирующей терапии препаратом внутривенных иммуноглобулинов «Октагам» у пациентов с ДКМП/ВДКМП.

Материал и методы. Участники исследования. В исследовании приняли участие 57 пациентов с ДКМП/ВДКМП (мужчин - 48, женщин - 9; средний возраст - 59,4 года), обратившихся в Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Основными критериями включения были функциональный класс II-III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$, недавнее начало (≤ 6 месяцев симптомов) дилатационной кардиомиопатии и были рандомизированы в группы лечения с ВВИГ (n=29) 1 г/кг или контрольную группу (n=28). Все пациенты прошли ангиографию или

неинвазивный скрининг для исключения ишемической болезни сердца, трансторакальную эхокардиографию для исключения значимого клапанного поражения перед включением в исследование. Иммуноглобулин вводился в дополнение к стандартной терапии. Иммуноглобулин вводился внутривенно в дозе 0,5 г/кг ежедневно в течение 2 дней подряд. Стандартная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, препараты дигиталиса и петлевые диуретики у всех пациентов. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено Комитетом по медицинской этике учреждения. Все пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Иммунологические параметры. Иммунологические исследования проводились с целью оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у пациентов с ДКМП до и после курса терапии ВВИГ. Оценка иммунологических параметров проводилась при поступлении на лечение и на 10-е сутки после начала иммунотерапии. Определение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов проводилось с использованием автоматического гематологического анализатора. Иммунологический фенотип периферических лимфоцитов исследовали методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ и $CD19^+$ антигенам (BD Accuri C6, USA). На основании полученных данных рассчитывали абсолютное количество клеток и индекс иммунорегуляции (ИРИ) как соотношение $CD4^+/CD8^+$. Концентрации иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия, г. Новосибирск). Для оценки уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали метод полиэтиленгликольной (ПЭГ) преципитации с дифференцированным определением крупных (связанных с IgM) и мелких (связанных с IgG) комплексов в условных единицах оптической плотности. Антитела к миокарду (Mio) и митохондриям (АМА) определялись методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ). Концентрации провоспалительных цитокинов - интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) - определяли иммуноферментным методом с помощью аналитического набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для оценки достовер-

ности различий между показателями до и после лечения применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm m$, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В настоящем исследовании показано влияние ВВИГ на иммунологические маркеры и коррекцию иммунного статуса пациентов с ДКМП. Так, после терапии ВВИГ уровень лейкоцитов существенно снижался ($p < 0,001$). Уровень относительного показателя лимфоцитов после традиционной терапии не отличается ($p > 0,05$). После терапии ВВИГ различия по уровню относительного содержания лимфоцитов между группами статистически незначимы, однако присутствует тенденция к увеличению лимфоцитов. Зарегистрировано значимое увеличение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови после ВВИГ ($p < 0,001$). В относительном содержании $CD3^+$ Т-лимфоцитов после традиционной терапии статистически значимых различий не обнаружено. После ВВИГ отмечен выраженный иммуномодулирующий эффект и уровень относительного содержания $CD3^+$ значительно увеличился ($p < 0,01$). В абсолютных значениях Т-лимфоцитов зарегистрирован резкий прирост, причём терапия ВВИГ оказывает более сильный эффект. Существенно улучшается иммунный статус за счёт увеличения относительного содержания $CD4^+$ Т-хелперов при включении в стандартную терапию ВВИГ ($p < 0,01$). В отношении абсолютных значений $CD4^+$ Т-клеток статистически значимых изменений не выявлено. Результаты сравнительного анализа относительных показателей $CD8^+$ -популяций лимфоцитов контрольной группы и группы пациентов с ДКМП до лечения показало отсутствие статистически значимых изменений, тогда как после применения терапии с ВВИГ наблюдалось выраженное снижение цитотоксических лимфоцитов ($p < 0,01$). В отношении абсолютных значений $CD8^+$ Т-клеток отмечается тенденция к снижению после применения терапии с ВВИГ, но не достигает статистически значимых значений. Выраженное увеличение уровня НК-клеток ($p < 0,01$) зарегистрировано в группе лечения с ВВИГ, что указывает на восстановление противовирусной и иммунорегуляторной активности иммунной системы.

Проведённый анализ иммунологических показателей демонстрирует выраженное улучшение Т-клеточного звена иммунитета после терапии с применением ВВИГ, отмечается статистически значимое повышение $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, снижение цитотоксической активности, активизация естественного звена иммунитета, проявляющееся увеличением НК-клеток.

Таблица 1. Сравнение иммунологических показателей до и после лечения у пациентов с ДКМП

Показатель	Пациенты с ДКМП до лечения, n=57	На 10-е сутки после начала лечения	
		Контрольная группа, n=28	Группа после ВВИГ, n=29
Лейкоциты, мкл	15740±255,2	15000±250,4*	6350±241,5***
Лимфоциты, %	27±2,57	28±2,72	35,5±4,33
Лимфоциты, мкл	3472±119,5	3600±120,5	5190,6±430,6***
CD3+, %	44,6±1,66	46,3±1,74	65,54±7,20**
CD3+, мкл	1887,4±26,89	2943±11,22***	3560±48,55***
CD4+, %	28,4±3,2	34,6±2,42	47,52±5,11**
CD4+, мкл	917,8±388,66	1197,2±8,41	1350,5±85,6
CD8+, %	52,2±4,03	41,7±4,78	29,50±3,20***
CD8+, мкл	1618,8±341,68	1468,4±10,07	950,9±8,15
CD4/CD8	0,84±0,23	0,85±0,21	1,62±0,11
CD16+, %	3,6±1,57	4,0±1,5	12,30±1,44***
CD19+, %	8,5±1,26	10,55±2,52	15,41±1,62***
CD19+, мкл	533,8±264,5	579,0±62,0	1200,5±31,5***
IgG, г/л	17,37±2,69	15,6±2,7**	19,55±2,40***
IgA г/л	2,8±0,13	2,8±1,6	1,58±0,53***
IgM г/л	2,19±0,53	2,0±0,3*	1,28±0,25***
ЦИК крупные, у.е.	39,8±1,98	31,7±0,2***	9,15±1,14***
ЦИК мелкие, у.е.	59,2±3,97	40,0±2,0***	12,54±2,30***

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 - по сравнению с группой пациентов с ДКМП до лечения, n - число пациентов.

Таблица 2. Сравнение аутоантител к сердечной мускулатуре, митохондриям и воспалительных цитокинов до и после лечения у пациентов с ДКМП

Показатель	Пациенты с ДКМП до лечения, n=57	На 10-е сутки после начала лечения	
		Контрольная группа, n=28	Группа после ВВИГ, n=29
Антитела к миокарду, IgG, ед.	286,4±32,66	189,7±51,42	45,0±3,5***
Антитела к митохондриям (АМА), ед.	128,8±2,13	92,7±7,64***	36,6±1,8***
IL-6, пг/мл	46,19±1,5	34,95±4,71***	9,55±1,12***
TNF-α, пг/мл	29,8±1,8	18,33±6,52***	6,70±1,5***

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 - по сравнению с группой пациентов с ДКМП до лечения, n - число пациентов.

Традиционная терапия существенно не влияла на относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов, а иммуномодулирующая терапия ВВИГ приводила к значимому повышению как относительного, так и абсолютного уровня В-клеток (CD19⁺) (p<0,001; p<0,001). Результаты сравнительного анализа различий IgG, IgA и IgM до и после лечения показали, что традиционная терапия приводит к снижению уровней IgG и IgM (p<0,01; p<0,05), напротив, терапия ВВИГ способствует выраженному повышению IgG (p<0,001), достоверному снижению IgA и IgM (p<0,001; p<0,001). Следует отметить, что ВВИГ обладает направленным иммуномодулирующим эффектом, улучшая качество гуморального ответа. У пациентов с ДКМП наблюдались высокие уровни иммунных комплексов до лечения, традиционная терапия способствовала умеренному, но достоверному снижению ЦИК, а иммунотерапия ВВИГ оказывала значимо более выраженный эффект,

приводя к снижению крупных и мелких ЦИК в 4-5 раз.

У пациентов с ДКМП до лечения выявлялась выраженная аутоиммунная активность и цитокиновый дисбаланс, проявлявшиеся высокими титрами антител к миокарду и митохондриям, а также повышением провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α.

В группе пациентов с традиционной терапией отмечено некоторое снижение титров антител к миокарду и митохондриям, достигли статистически достоверного снижения антитела к митохондриям (p<0,001). Включение в стандартную ВВИГ приводило к резкому снижению аутоантител (в 4-6 раз) и значимому подавлению уровней IL-6 и TNF-α до референсных значений (p<0,001).

Обсуждение. В проведённом нами исследовании ВВИГ продемонстрировал более выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект по сравнению с традиционной

терапии у пациентов с ДКМП. Повышение показателей CD3⁺, CD4⁺ и CD19⁺ после ВВИГ указывает на восстановление адаптивного иммунного ответа и усиление гуморального звена, тогда как снижение CD8⁺ и ЦИК свидетельствует об уменьшении патологической иммунной активации и аутоагрессии [8-10].

Снижение IL-6 и TNF- α после ВВИГ коррелирует с уменьшением уровня ЦИК и титров аутоантител, что подтверждает патогенетическую направленность ВВИГ: подавление хронической воспалительной реакции и уменьшение образования иммунных комплексов, которые могут участвовать в повреждении миокарда [11,12].

Традиционная терапия обеспечивала частичную нормализацию отдельных параметров, однако её эффект в отношении гуморальных маркеров, ЦИК и провоспалительных цитокинов был слабее. Это согласуется с концепцией, что при наличии выраженного аутоиммунного компонента необходимы иммуномодулирующие вмешательства для восстановления иммунного равновесия [13,14].

Заключение. Проведённое исследование показало, что применение ВВИГ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией способствует нормализации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что проявлялось достоверным повышением уровня ключевых субпопуляций лимфоцитов. Одновременно ВВИГ эффективно снижал иммунопатологические и воспалительные маркеры, включая антимиокардиальные антитела, антител к митохондриям, циркулирующие иммунные комплексы, IL-6 и TNF- α , что свидетельствует о подавлении аутоиммунного воспаления. Таким образом, ВВИГ представляется перспективным средством, полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность применения ВВИГ при ДКМП с выраженным аутоиммунно-воспалительным компонентом и подчёркивают необходимость дальнейших исследований для оценки его влияния на клинические исходы заболевания.

Литература:

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Maisch V., McKenna W.J., Monserrat L. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29 (2): 270-276. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
2. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C., Bezzina C.R., Biagini E., Blom N.A., De Boer R.A., De Winter T. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023; 44 (37): 3503-3626. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
3. Zhang J., Cheng L., Li Z., Li H., Liu Y., Zhan H., Xu H., Huang Y., Feng F., Li Y. Immune cells and related cytokines in dilated cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 2024; 171: 116-159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116159>
4. Wang J., Duan Y., Sluijter J.P., Xiao J. Lymphocytic subsets play distinct roles in heart diseases. *Theranostics.* 2019; 9 (14): 4030-4046. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.33112>
5. Ohlow M.A., Brunelli M., Schreiber M., Lauer B. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol.* 2017; 69 (2): 409-416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.07.014>
6. Sorella A., Galanti K., Iezzi L., Gallina S., Mohammed S.F., Sekhri N., Akhtar M.M., Prasad S.K., Chahal C.A.A., Ricci F., Khanji M.Y. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2025; 11 (2): 206-222. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae109>
7. Felix S.B., Staudt A., Dörffel W.V., Stangl V., Merkel K., Pohl M., Döcke W.D., Morgera S., Neumayer H.H., Wernecke K.D., Wallukat G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (6): 1590-1598. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00568-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00568-4)
8. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C., Dec G.W., Loh E., Torre-Amione G., Gass A., Janosko K., Tokarczyk T., Kessler P., Mann D.L. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 103 (18): 2254-2259. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.18.2254>
9. Robinson J.L., Hartling L., Crumley E., Vandermeer B., Klassen T.P. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005; 5 (1): 12. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-12>
10. Aukrust P., Yndestad A., Damås J.K., Gullestad L. Inflammation and chronic heart failure—potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev.* 2004; 3 (3): 221-227. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890510007232>
11. Goland S., Czer L.S., Siegel R.J., Tabak S., Jordan S., Luthringer D., Mirocha J., Coleman B., Kass R.M., Trento A. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature.

Can J Cardiol. 2008; 24 (7): 571-574. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03450-8>

12. Yen C.Y., Hung M.C., Wong Y.C., Chang C.Y., Lai C.C., Wu K.G. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2019; 9 (1): 10459. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46888-0>

13. Hazebroek M.R., Henkens M.T., Raafs A.G., Verdonschot J.A., Merken J.J., Dennert R.M., Eurlings C., Abdul Hamid M.A., Wolffs P.F., Winkens B., Brunner-La Rocca H.P. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with idiopathic chronic cardiomyopathy and cardiac parvovirus B19 persistence: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur J Heart Fail. 2021; 23 (2): 302-309. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2082>

14. Mobini R., Maschke H., Waagstein F. New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy. Autoimmun Rev. 2004; 3 (4): 277-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2003.10.005>

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИПАТИИ

Зиядуллаев Ш.Х., Рахматуллаев А.А., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Хатамов Х.М., Соибназаров О.Э.

Резюме. Введение. Современные данные указывают на ключевую роль иммунных механизмов, включая аутоиммунные реакции и воспалительные цитокиновые каскады, в патогенезе ДКМП. Иммуномодулирующая терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) рассматривается как перспективное направление коррекции иммунных нарушений при этом заболевании. Цель. Оценить иммуномодулирующее действие внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) у паци-

ентов с дилатационной и воспалительной дилатационной кардиомиопатией. Материал и методы. В исследование включены 57 пациентов с ДКМП/ВДКМП (48 мужчин и 9 женщин, средний возраст - 59,4 года), находившихся на лечении в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Пациенты были рандомизированы в группу стандартной терапии (n=28) и группу с добавлением ВВИГ (n=29, доза 0,5 г/кг в течение 2 дней подряд). Иммунологическое обследование включало определение субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+), уровней иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), аутоантител к миокарду и митохондриям, а также цитокинов IL-6 и TNF-α до и после терапии. Результаты. После терапии ВВИГ отмечено достоверное улучшение показателей клеточного и гуморального иммунитета: повышение относительного и абсолютного содержания CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов (p<0,01), увеличение числа NK-клеток (CD16+) и В-лимфоцитов (CD19+) (p<0,001), а также нормализация соотношения CD4+/CD8+. Отмечено снижение уровней CD8+ цитотоксических лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, IgA и IgM (p<0,001). Существенно уменьшились титры антител к миокарду и митохондриям (в 4–6 раз), а также концентрации IL-6 и TNF-α (p<0,001), что свидетельствует о подавлении аутоиммунного воспаления. Заключение. Внутривенный иммуноглобулин оказывает выраженное иммуномодулирующее действие при ДКМП, нормализуя клеточные и гуморальные звенья иммунитета, снижая уровень аутоантител и воспалительных цитокинов. Полученные результаты подтверждают патогенетическую обоснованность включения ВВИГ в комплексную терапию пациентов с ДКМП, особенно при наличии аутоиммунно-воспалительного компонента.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, внутривенный иммуноглобулин, иммуномодуляция, аутоиммунное воспаление, цитокины.