

Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы

А.А. Коротаева¹, Е.В. Самойлова^{✉1}, Д.Р. Миндзаев¹, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Системное воспаление характеризуется индукцией провоспалительных цитокинов, повышенный уровень которых в крови больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами. Однако неясно, являются провоспалительные цитокины причиной или следствием прогрессирования заболевания. ХСН с сохраненной фракцией выброса и ХСН с низкой фракцией выброса имеют различные воспалительные особенности, что предполагает различную степень активации воспалительных путей. В обзоре рассматривается участие провоспалительных цитокинов в патофизиологических процессах развития ХСН, подчеркивается значение активации интерлейкина-6, влияние сопутствующих заболеваний на течение системного воспаления. В настоящее время продолжается активный поиск новых подходов к профилактике и лечению ХСН. В обзоре приводятся результаты клинических исследований таргетной антицитокиновой терапии, выявившие трудности в противодействии воспалению в хронических условиях сердечной недостаточности. Выявление специфических провоспалительных путей в патогенезе ХСН позволит управлять воспалительными каскадами и обеспечит перспективную терапевтическую стратегию.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспаление, цитокины, интерлейкин-6, антицитокиновая терапия

Для цитирования: Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389–1394.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170

REVIEW

Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem

Alexandra A. Korotaeva¹, Elena V. Samoilova^{✉1}, Dzambolat R. Mindzaev¹, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergei N. Tereschenko^{1,2}

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Systemic inflammation is characterized by the induction of pro-inflammatory cytokines, the increased level of which in the blood of patients with chronic heart failure (CHF) correlates with unfavorable clinical outcomes. However, it is unclear whether pro-inflammatory cytokines are the cause or the consequence of the disease progression. CHF with preserved ejection fraction and CHF with reduced ejection fraction demonstrate different inflammatory features, which suggests different degrees of pro-inflammatory pathway activation. The review deals with participation of pro-inflammatory cytokines in pathophysiological processes of CHF development, emphasizing the role of interleukin-6 activation and the effects of accompanying diseases on the course of systemic inflammation. The search for new approaches to prevention and therapy of CHF remains actual. The review presents the results of clinical trials of targeted anti-cytokine therapy which have revealed difficulties in controlling inflammation under the conditions of CHF. Identification of specific pro-inflammatory pathways in CHF pathogenesis will allow one to control inflammatory cascades, thus providing a prospective therapeutic strategy.

Keywords: heart failure, inflammation, cytokines, interleukin-6, anticytokine therapy

For citation: Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereschenko SN. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1389–1394. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170

Информация об авторах / Information about the authors

✉Самойлова Елена Виленовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-67-14; e-mail: erihter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1396-5736

Коротаева Александра Алексеевна – д-р биол. наук, рук. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3687-7085

Миндзаев Дзамболат Роланович – аспирант отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2236-3959

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0920-7417

✉Elena V. Samoilova. E-mail: erihter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1396-5736

Alexandra A. Korotaeva. ORCID: 0000-0003-3687-7085

Dzambolat R. Mindzaev. ORCID: 0000-0002-2236-3959

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой клинический синдром, возникающий из-за нарушения структуры и/или функции сердца, в результате чего происходит ухудшение кровоснабжения органов и тканей с развитием специфической симптоматики. Это приводит к значимому ухудшению клинических исходов, включая повышение смертности и количества госпитализаций [1].

Острая декомпенсация сердечной недостаточности – жизнеугрожающее состояние, характерной чертой которого является быстрое начало или резкое ухудшение признаков СН, требующее неотложной госпитализации пациента и проведения интенсивных лечебных мероприятий. Хроническая СН (ХСН) развивается в течение длительного времени и характеризуется комплексом характерных симптомов [1].

В настоящее время СН – важная медицинская, социальная и экономическая проблема современного мира. Несмотря на значительные достижения в области медикаментозной терапии, направленной на лечение и профилактику СН, прогноз больных неблагоприятен. Ведущей причиной госпитализации в кардиологические стационары пациентов старшей возрастной группы является декомпенсация ХСН. После первой госпитализации часто следует повторная. Во всем мире от 2 до 17% больных умирают во время их первой госпитализации, при этом в течение 1 года после госпитализации смертность от СН достигает 17–45% случаев, а в течение 5 лет – более 50% [2].

Детальное изучение патофизиологических механизмов СН позволит определить новые пути воздействия на данную патологию, которые будут способствовать снижению прогрессивно увеличивающемуся росту больных с ХСН.

Причины СН

Причина, приведшая к СН, определяет механизмы, запускающие развитие данного заболевания. Поэтому определение этиологии СН является одним из ключевых моментов при выборе тактики лечения.

ХСН вызывают болезни, которые затрагивают или повреждают сердечную мышцу. Наиболее распространенные причины – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия [1]. Также к развитию синдрома приводят как наследственные, так и приобретенные кардиомиопатии, патологии стенки и клапанов сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, заболевания эндокринной системы, поражение почек, сепсис и т.д.

Пациенты с СН часто страдают от множественных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и др. Наличие нескольких патологий существенно снижает эффективность лечения и увеличивает риск побочных эффектов лекарственных препаратов. Коморбидные заболевания могут способствовать прогрессированию ХСН. В то же время ХСН способна приводить к развитию сопутствующих пато-

логий. Эта ассоциация указывает на существование общих патофизиологических процессов. В механизмах типовых патологических процессов важную роль играет хроническое воспаление, которое может являться связующим звеном между СН и сопутствующими заболеваниями [3].

Воспаление и ХСН

Большое количество данных свидетельствует о том, что независимо от основной этиологии СН ассоциируется с локальной и системной активацией воспалительных сигнальных каскадов. Выработка провоспалительных цитокинов является реакцией на миокардиальный стресс и направлена на восстановление функции кардиомиоцитов. Однако длительная экспрессия и воздействие цитокинов могут привести к дисфункции левого желудочка (ЛЖ), негативным инотропным эффектам, изменению сердечного метаболизма, ремоделированию миокарда и прогрессированию СН [4]. Увеличение уровней воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6 и др. коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с СН [5, 6]. В настоящее время невозможно однозначно сказать, указывают ли повышенные уровни провоспалительных цитокинов на продолжающийся воспалительный процесс, который приводит к прогрессированию СН, или они являются просто маркерами прогрессирующего заболевания.

Последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение воспалительных процессов при ХСН с сохраненной фракцией выброса – ХСНсФВ ЛЖ. Высказано предположение, что ХСНсФВ и ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) имеют различные воспалительные особенности. Биомаркеры, включая ИЛ-6 и ФНО- α , измеренные у пациентов с ХСН, показали, что ХСНсФВ в большей степени связана с маркерами воспаления в отличие от ХСНнФВ, для которой характерны биомеханические маркеры сердечного стресса, например, N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона [7, 8].

Различные уровни биомаркеров предполагают разную степень активации патофизиологических путей между ХСНсФВ и ХСНнФВ. Постулировано, что сопутствующие заболевания при ХСНсФВ способствуют системному воспалительному состоянию, которое индуцирует коронарное микрососудистое эндотелиальное воспаление и окислительный стресс, действующие как триггер для структурных и функциональных изменений миокарда [9]. Основой воспаления, приводящего к дисфункции и ремоделированию сердца при ХСНнФВ, является повреждение кардиомиоцитов, вызванное ишемией или инфекцией миокарда.

Стоит отметить, что многие из доступных в настоящее время методов лечения показали улучшение клинических исходов у пациентов с ХСНнФВ, но не с ХСНсФВ [10].

Считается, что воспаление и ХСН обуславливают друг друга. Высвобождаемые миокардом цитокины и другие медиаторы воспаления влияют не только на сердце, но и на

Информация об авторах / Information about the authors

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergei N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

различные органы. Кроме того, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и β -адренергическая нервная система, активируемые при ХСН, также воздействуют на воспаление в различных органах. Связанное с ХСН снижение сердечного выброса и перераспределение системного кровообращения могут привести к снижению перфузии кишечника и ишемии слизистой оболочки и, в конечном счете, к нарушению слизистой оболочки кишечника. Это нарушение, в свою очередь, способно вызвать повышение проницаемости кишечника и последующей усиленной транслокации бактерий и бактериальных токсинов в кровь, что может спровоцировать системное воспаление. Системное воспаление индуцирует ХСН, вовлекая различные патофизиологические механизмы [11].

Таким образом, воспаление – важный фактор клинического ухудшения состояния пациентов при ХСН, который подлежит тщательному контролю.

Терапевтическая блокада цитокинов при СН

Контроль цитокиновой активности заслуживает особого внимания при лечении больных с СН.

В ряде небольших исследований, направленных на коррекцию иммунного статуса пациентов с СН, продемонстрированы положительные эффекты некоторых противовоспалительных препаратов. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 56 пациентов с ХСНФВ, на фоне приема талидомида, ингибитора ФНО- α , отмечались повышение ФВ ЛЖ и снижение конечного диастолического объема в сравнении с плацебо [12].

При применении другого ингибитора ФНО- α – пентоксифиллина – наблюдались улучшение сократительной способности миокарда и увеличение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией [13].

Модуляция цитокинового статуса путем внутривенной инфузии очищенной плазмы крови, содержащей иммуноглобулины G, способствовала улучшению ФВ ЛЖ в исследовании, включавшем 40 больных с ХСНФВ [14].

Эти пилотные исследования показали обнадеживающие результаты. Однако в более крупных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях анти-ФНО- α -терапия не показала преимуществ перед стандартной противовоспалительной терапией у пациентов с ХСН.

Так, в исследовании АТТАСН оценили эффективность и безопасность инфликсимаба, химерного моноклонального антитела к ФНО- α у 150 больных с ХСНФВ III–IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA). Через 28 нед наблюдения не выявлено никаких преимуществ терапии инфликсимабом по сравнению с плацебо. Более того, высокие дозы инфликсимаба (10 мг/кг) отрицательно влияли на клиническое состояние пациентов, увеличивая риск смерти от всех причин или госпитализации в связи с декомпенсацией СН [15].

В крупном исследовании RENEWAL, включающем результаты двух клинических исследований – RECOVER и RENAISSANCE, анализировали эффективность другого антагониста ФНО- α – этанерцепта. Исследование включало 1500 больных с ХСНФВ II–IV ФК. Однако испытания прекратили досрочно из-за отсутствия положительных результатов. Этанерцепт не повлиял на клинический статус, частоту смерти или госпитализаций у исследуемых пациентов [16].

В исследовании ACCLAIM у 2426 больных с ХСНФВ анализировали эффекты неспецифической иммуномодуляторной терапии, которая заключалась во введении аутологичной крови. Существенных различий между экспериментальной группой и группой плацебо не выявлено [17].

Очевидное позитивное влияние антицитокиновой терапии отмечалось у пациентов с более выраженными воспалительными процессами.

В исследовании CANTOS с участием более 10 тыс. больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) ингибирование ИЛ-1 β канакинумабом, терапевтическим моноклональным антителом к ИЛ-1 β , значительно снижало частоту основных сердечно-сосудистых событий при отсутствии какого-либо влияния на уровень холестерина, кровяное давление или свертываемость крови. Однако у пациентов на фоне канакинумаба отмечалась более высокая частота смертельных инфекций по сравнению с плацебо [18].

Применение анакинры, антагониста рецептора ИЛ-1, у больных с ХСНФВ ассоциировалось с увеличением показателей пикового потребления кислорода [19] и значительным снижением системного воспалительного ответа у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, хотя различий в конечном систолическом объеме ЛЖ и ФВ ЛЖ не обнаружили [20]. В другом исследовании у больных с ИМ без подъема ST при приеме анакинры уровни провоспалительных медиаторов воспаления снижались, однако долгосрочного клинического эффекта не наблюдалось [21].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований указывают на трудность и неоднозначность противодействия воспалению в хронических условиях у пациентов с СН.

ИЛ-6 в патогенезе СН

Важная роль в патогенезе СН принадлежит провоспалительному цитокину ИЛ-6. Обладая эндокринным механизмом действия, ИЛ-6 может связываться с клетками-мишенями в различных частях тела и тем самым стимулировать развитие системного воспаления и патологического ремоделирования миокарда.

В исследовании MESA у 894 бессимптомных мужчин и женщин без документально подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний выявлена сильная, независимая обратная связь между ИЛ-6 и региональной систолической функцией ЛЖ. Эти данные предполагают, что ИЛ-6 может лежать в основе патогенетической связи между воспалением, дисфункцией ЛЖ и начинающейся СН [22].

Другие авторы в рамках исследования MESA выявили достоверную обратную зависимость между уровнем ИЛ-6 и выбросом правого желудочка (ПЖ), конечным систолическим и конечным диастолическим объемом ПЖ, массой миокарда ПЖ и ФВ ПЖ у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Уровни ИЛ-6 независимо связаны с морфологией ПЖ [23].

Однако не все эффекты ИЛ-6 негативно отражаются на сердечно-сосудистой системе. ИЛ-6 повышает на начальном этапе воспаления и инициирует реакцию острой фазы. В краткосрочный период эта провоспалительная реакция является защитной и ограничивает повреждение ткани. Показано, что при ИМ краткосрочная передача сигналов ИЛ-6 оказывает кардиопротективное действие [24, 25]. В острой фазе ИЛ-6 сохраняет сердечную ткань в пограничной зоне инфаркта, индуцируя антиапоптотическую программу в миоцитах и вызывая реакцию преколондиционирования [26, 27]. Следовательно, на ран-

них стадиях ишемического повреждения миокарда противовоспалительная терапия может сыграть отрицательную роль и привести к снижению сократительной способности сердечной мышцы.

Когда острый воспалительный ответ становится хронически активированным, ИЛ-6 становится патогенным для организма. Хронически повышенный уровень ИЛ-6 приводит к хроническому воспалению и патологиям. При длительной индукции антиапоптотической программы и снижении сократительной способности миокарда в сердечной ткани запускается генетическая программа, связанная с гипертрофией, что в конечном итоге может привести к СН [28]. Метаанализ клинических исследований показал, что долгосрочное повышение уровня ИЛ-6 более чем вдвое увеличивает риск ИБС на протяжении всей жизни человека [29].

Таким образом, ИЛ-6 может оказывать как защитное, так и повреждающее действие в зависимости от длительности передачи сигнала.

Механизмы передачи сигнала ИЛ-6

Передача сигнала ИЛ-6 осуществляется двумя путями – классическим и трансигнальным. При классической передаче сигнала ИЛ-6 образует комплекс со своим рецептором (ИЛ-6Р) на мембране клеток, а при трансигнализации – с растворимой формой рецептора (рИЛ-6Р). Мембранный ИЛ-6Р в основном экспрессируется на гепатоцитах и иммунных клетках, поэтому классический путь реализуется в ограниченном количестве клеток. Посредством данного пути ИЛ-6 участвует в регуляции гомеостаза, влияет на клеточную регенерацию, синтез и секрецию белков острой фазы воспаления [30, 31]. Наличие растворимого рецептора позволяет осуществлять трансигнализацию в клетках, лишенных ИЛ-6Р [32].

Проведение сигнала по нескольким путям говорит о возможности ИЛ-6 оказывать различные биологические эффекты на множество различных тканей и клеток [33].

Для передачи сигнала по обоим путям специфические рецепторные комплексы ИЛ-6 должны связаться с общим мембранным трансдукторным белком gp130, который также существует в растворимой форме (sgr130). Комплекс трансигнального пути ИЛ-6/рИЛ-6Р может с одинаковой аффинностью связываться как с мембранным gp130, так и с sgr130. Предполагается, что молярный избыток sgr130 вызывает конкурентное ингибирование данного комплекса, предотвращая трансигнальную передачу сигнала ИЛ-6 [34]. Таким образом, sgr130 может оказывать существенное влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий.

Уровни sgr130 в сыворотке крови меняются в зависимости от интенсивности воспалительного процесса и патофизиологического состояния организма [35]. Показано, что при прогрессировании атеросклероза у пациентов со стабильной ИБС уровни sgr130 понижаются [36, 37]. Обратная закономерность наблюдается у пациентов с ХСН. При увеличении ФК ХСН уровни sgr130 повышаются [38, 39]. Многоцентровое исследование CORONA, анализирующее связь sgr130 с рисками сердечно-сосудистых событий у 1452 пожилых пациентов (≥ 60 лет) с ХСН и ИБС, выявило ассоциацию повышенного уровня sgr130 со смертью от всех причин, в том числе обусловленной прогрессирующим ХСН [40].

Уникальная природа передачи сигналов ИЛ-6, реализуемая как посредством классического, так и трансигнального пути и включающая рИЛ-6Р и растворимую ловушку sgr130, создала возможность для терапевтического вмешательства.

Стратегия блокирования ИЛ-6

В настоящее время на основе моноклональных антител интенсивно разрабатываются фармакологические препараты, направленные на ингибирование различных звеньев сигнального пути ИЛ-6. Например, зилтивекумаб, сирукумаб и силтуксимаб нацелены непосредственно на лиганд ИЛ-6, а такие антитела, как тоцилизумаб и сарилумаб ингибируют как мембранный, так и растворимый рецептор ИЛ-6. Ингибиторы янус-киназ (JAK), тофацитиниб и барицитиниб влияют на последующую внутриклеточную сигнализацию.

Все эти препараты ингибируют как классический, так и трансигнальный пути ИЛ-6. Блокирование всей передачи сигналов ИЛ-6 имеет серьезные последствия, поскольку ИЛ-6 выполняет многие жизненно важные функции.

В условиях системного воспаления основным побочным эффектом полного ингибирования передачи сигналов ИЛ-6 является увеличение бактериальной инфекции и нечастых оппортунистических инфекций. У больных также наблюдаются умеренная нейтропения, повышение уровня холестерина и печеночных ферментов, гиперпродукция ИЛ-6. Ингибиторы янус-киназ связаны с вирусными инфекциями. Перфорация нижних отделов желудочно-кишечного тракта является редким, но потенциально смертельным осложнением тоцилизумаба, обычно наблюдаемым у пациентов с предшествующим дивертикулитом [41].

Возможность ингибирования только одного сигнального пути ИЛ-6 представляет собой клинически более безопасную стратегию. Специфическое подавление трансигнализации ИЛ-6 позволит сохранять противовоспалительные и антибактериальные свойства цитокина. Данная гипотеза подтверждается исследованиями на животных, в которых введение sgr130, связанного с Fc-участком иммуноглобулина G (sgr130Fc), нейтрализовало патологические эффекты ИЛ-6 и препятствовало развитию воспаления [42, 43].

Заключение

Несмотря на противоречивые результаты терапевтических вмешательств, направленных на ограничение воспаления в хронических условиях, целевое воздействие на медиаторы воспаления остается перспективным направлением в лечении ХСН. Инактивация цитокинов оказывает благоприятные терапевтические эффекты у пациентов с ХСН, однако требует серьезных дополнений и уточнений. Понимание особенностей воспалительных процессов при СНсФВ и СНнФВ, выявление специфических провоспалительных путей, играющих решающую роль в дисфункции миокарда и прогрессировании неблагоприятного ремоделирования сердца, позволит управлять воспалительными каскадами и разработать перспективные подходы для лечения и профилактики ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ – интерлейкин
 ИЛ-6Р – мембранно-связанный рецептор интерлейкина-6
 ИМ – инфаркт миокарда
 ЛЖ – левый желудочек
 ПЖ – правый желудочек
 рИЛ-6Р – растворимая форма рецептора интерлейкина-6
 СН – сердечная недостаточность
 ФВ – фракция выброса

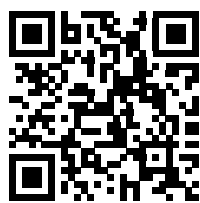
ФК – функциональный класс
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХСН Φ В – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
 ХСН Φ В – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 sgr130 – растворимая форма гликопротеина 130

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(141):7-81 [Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;1(141):7-81 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
3. Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:650278. DOI:10.3389/fcvm.2021.650278
4. Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:81-101. DOI:10.1146/annurev.physiol.65.092101.142249
5. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116:1254-68. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317
6. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):849-63. DOI:10.1007/s10557-020-07071-0
7. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2129-37. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.045
8. van Wijk SS, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1006-14. DOI:10.1002/ejhf.414
9. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
10. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehx564
11. Van Linthout S, Tschope CC. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. DOI:10.1007/s11897-017-0337-9
12. Gullestad L, Ueland T, Fjeld JG, et al. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2005;112(22):3408-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564971
13. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, et al. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation*. 2001;103(8):1083-8. DOI:10.1161/01.cir.103.8.1083
14. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;103(2):220-5. DOI:10.1161/01.cir.103.2.220
15. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40. DOI:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
16. Mann DL, McMurray J, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602. DOI:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2
17. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9608):228-36. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60134-8
18. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914
19. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e005036. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
20. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory response in patients with st-segment-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2020;9(5):e014941. DOI:10.1161/JAHA.119.014941
21. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36:377-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehu272
22. Yan AT, Yan RT, Cushman M, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31(7):875-82. DOI:10.1093/eurheartj/ehp454
23. Harhay MO, Tracy RP, Bagiella E, et al. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: The MESA-Right Ventricle Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3818-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.06.028
24. Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62-8. DOI:10.1016/j.cyto.2014.12.024
25. Wu JW, Hu H, Li D, Ma LK. Hypoxia-inducible factor 2-alpha-dependent induction of IL-6 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(3):3443-58. DOI:10.18632/aging.202276
26. Smart N, Mojte M, Latchman DS, et al. IL-6 induces PI 3-kinase and nitric oxide-dependent protection and preserves mitochondrial function in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2006;69:164-77. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.08.017
27. Dawn B, Xuan YT, Guo Y, et al. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2. *Cardiovasc Res*. 2004;64:61-71. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.05.011

28. Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, et al. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122:145-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933127
29. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS medicine*. 2008;5:e78. DOI:10.1371/journal.pmed.0050078
30. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*. 1995;86(4):1243-54. DOI:10.1182/blood.V86.4.1243.bloodjournal8641243
31. Yamamoto K, Rose-John S. Therapeutic Blockade of Interleukin-6 in Chronic Inflammatory Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):574-6. DOI:10.1038/cpt.2012.11
32. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006;80(2):227-36. DOI:10.1189/jlb/1105674
33. Askevold ET, Gullestad L, Dahl CP, et al. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(2):146-55. DOI:10.1007/s11897-014-0185-9
34. Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem*. 2001;268(1):160-7. DOI:10.1046/j.1432-1327.2001.01867.x
35. Чепурнова Д.А., Самойлова Е.В., Анисимов А.А., и др. Компоненты рецепторного комплекса интерлейкина-6 при остром повреждении легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;164(5):609-11 [Chepurnova DA, Samoilova EV, Anisimov AA, et al. Compounds of IL-6 receptor complex during acute lung injury. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(5):609-11 (in Russian)]. DOI:10.1007/s10517-018-4042-9
36. Korotaeva AA, Samoilova EV, Chepurnova DA, et al. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers*. 2018;23(2):1-18. DOI:10.1080/1354750X.2018.1458151
37. Zhou M, Dai W, Cui Y, et al. Associations between the IL-6-neutralizing sIL-6R-sgp130 buffer system and coronary artery disease in postmenopausal women. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):379-90. DOI:10.21037/atm.2020.02.27
38. Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Чепурнова Д.А., и др. Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2019;3:57-61 [Samoilova EV, Mindzaev DR, Chepurnova DA, et al. Circulating glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure of varying symptom degrees. *Kardiologicheskii vestnik*. 2019;3:57-61 (in Russian)]. DOI:10.36396/MS.2019.14.03.009
39. Hirota H, Izumi M, Hamaguchi T, et al. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2004;19(5):237-41. DOI:10.1007/s00380-004-0770-z
40. Askevold ET, Nymo S, Ueland T, et al. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):91-8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972653
41. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):643-54. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00103-X
42. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375-83. DOI:10.1172/JCI57158
43. Rabe B, Chalaris A, May U. Transgenic blockade of interleukin 6 transsignaling abrogates inflammation. *Blood*. 2008;111:1021-8. DOI:10.1182/blood-2007-07-102137

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2021



OMNIDOCTOR.RU