



**А.М. Алиева¹, В.А. Кисляков¹, К.В. Воронкова¹,
Е.В. Резник¹, Р.А. Аракелян*¹, М.Н. Сарыев², Р.К. Валиев²,
А.М. Рахаев³, Э.Т. Гасанова¹, М.Р. Калова¹, И.Г. Никитин¹**

¹— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), Москва, Россия

²— ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ, Москва, Россия

³— Федеральное казенное учреждение «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-балкарской республике» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Нальчик, Россия

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 — БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**A.M. Alieva¹, V.A. Kislyakov¹, K.V. Voronkova¹,
E.V. Reznik¹, R.A. Arakelyan*¹, M.N. Saryev², R.K. Valiev²,
A.M. Rakhaev³, E.T. Hasanova¹, M.R. Kalova¹, I.G. Nikitin¹**

¹— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²— State budgetary institution of health care of the city of Moscow «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³— Federal State Institution «Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, Nalchik, Russia

Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure

Резюме

Воспаление является универсальной реакцией живого организма на различные повреждающие факторы и направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины. У пациентов с сердечной недостаточностью воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернации миокарда и механизмов его ремоделирования. Цель представленного обзора — рассмотреть интерлейкин-1 (IL-1) как диагностический и прогностический маркер при сердечной недостаточности, а также влияние лечения рекомбинантной формой IL-1R на течение заболевания.

Ключевые слова: воспаление, биологический маркер, сердечная недостаточность, цитокины, интерлейкины, анакинра

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.11.2021 г.

Принята к публикации 14.07.2022 г.

Для цитирования: Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В. и др. ИНТЕРЛЕЙКИН-1 — БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429. EDN: HBWFZP

Abstract

Inflammation is a universal response of a living organism to various damaging factors and is aimed at restoring tissue integrity and minimizing cell death. Proinflammatory cytokines, in particular interleukins, are active participants in the inflammatory response. In patients with heart failure, inflammatory reactions lead to damage to cardiomyocytes, their apoptosis and activation of neurohumoral systems, which contribute to the initiation

*Контакты: Роза Арамовна Аракелян, e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru

*Contacts: Rose A. Arakelyan, e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>

of myocardial hibernation and mechanisms of its remodeling. The purpose of this review is to consider IL-1 as a diagnostic and prognostic marker in heart failure, as well as the effect of treatment with a recombinant form of IL-1R on the course of the disease.

Key words: *inflammation, biological marker, heart failure, cytokines, interleukins, anakinra*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.11.2022

Accepted for publication on 14.07.2022

For citation: Alieva A.M., Kislyakov V.A., Voronkova K.V. et al. Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429. EDN: HBWFZP

ASC — апоптоз-ассоциированный speck-подобный белок, BNP — мозговой натрийуретический пептид, HFrEF — сохраненная фракция выброса левого желудочка, IL — интерлейкины, IL-1 — интерлейкин 1, ST2 — стимулирующий фактор роста, ЛЖ — левый желудочек, ОСН — острая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦК — цитокины

Введение

К настоящему времени летальность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) все еще продолжает сохраняться на весьма высоком уровне [1]. Согласно данным масштабного эпидемиологического протокола ЭПОХА, риск общей смертности при сердечной недостаточности (СН) превышает риск общей смертности у людей без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни пациентов с I–II функциональным классом (ФК) и III–IV ФК ХСН (согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) составляет 7,8 и 4,8 лет соответственно [2]. В европейском регистре EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) летальность пациентов с ХСН I–II ФК и III–IV ФК составила 4,8 % и 13,5 % в течение одного года соответственно [3]. По данным современных источников литературы, выживаемость при ХСН зачастую хуже, чем при злокачественных опухолях [4]. Результаты многих исследований продемонстрировали, что выживаемость в течение пяти лет после диагностирования СН составляет порядка 25–50 % [3].

Поиск новых биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их уровней под влиянием различных вариантов лечения позволили понять многие патогенетические аспекты развития и течения ХСН [4]. За последние двадцать-тридцать лет был достигнут весомый прогресс в изучении кардиоваскулярных биомаркеров. Кардинальным стало внедрение в зарубежную и российскую клиническую практики определения концентрации натрийуретических пептидов (НУП), используемых в качестве биомаркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [5]. На сегодняшний день оценка значений мозгового НУП (МНУП, BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является неким «золотым стандартом» диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные влиянием многих факторов на уровень этих биомаркеров, неоднозначность пороговых

значений и достаточная низкая информативность при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) диктуют необходимость дальнейших научно-клинических исследований, направленных на идентификацию более высокочувствительных и специфичных лабораторных тестов [1, 5]. Новые биологические маркеры, такие как копептин, аденомедулин, галектин-3 (Gal-3), стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, фракталкин и другие с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медико-биологическую практику [6-8].

Воспаление является универсальной реакцией живого организма на различные повреждающие факторы и направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Первоначально из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, которые распознаются сторожевыми Толл-подобными рецепторами (TLR), что приводит к активации провоспалительной реакции. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины (ЦК), в частности интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины, селектины и другие), а также белки «острой фазы» (С-реактивный белок (СРБ) и пентраксин-3 (PTX3)). Воздействие провоспалительных ЦК приводит к активации фибробластов и клеток сердечной ткани в зоне воспаления. Активированные клетки начинают продуцировать ЦК и факторы роста, являющиеся мощными хемоаттрактантами и играющие весомую роль в усилении воспалительной реакции. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), в том числе, ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), который ослабляет реакцию макрофагов и образование протеаз. У пациентов с СН воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернации миокарда и механизмов его ремоделирования [9]. Особенности воспалительного

ответа в каждом конкретном случае обусловлены взаимодействием провоспалительных и противовоспалительных ЦК [9].

Цель представленного обзора — рассмотреть IL-1 в качестве диагностического и прогностического маркера при СН, а также влияние лечения рекомбинантной формой, встречающегося в природе, IL-1R на течение заболевания.

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и российские статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, интерлейкин-1, heart failure, biomarkers, interleukin-1. Обзор в основном включает описание исследований, проведённых за последние 10 лет, а также отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени.

Интерлейкин-1: структура и физиологические функции

Понимание роли IL-1 в патогенезе воспаления значительно улучшилось с момента публикации труда «Биологические основы интерлейкина-1 при заболеваниях» [10]. Блокирование IL-1 β в настоящее время является стандартом лечения при аутовоспалительных заболеваниях [11]. Аутовоспалительные состояния достаточно часто отвечают на блокаду IL-1 β ,

и гораздо менее чувствительны к иммуносупрессивной терапии [11].

Семейство IL-1 состоит из 11 ЦК и 10 рецепторов; IL-1 β и IL-18 являются наиболее изученными его представителями [10, 12]. Описание 11 членов, их рецепторов, ко-рецепторов и их важных функций представлены в таблице. Есть 4 члена, которые действуют как противовоспалительные ЦК, и из них IL-1Ra (антагонист рецептора IL-1) и IL-36Ra (антагонист рецептора IL-36) являются специфичными, тогда как IL-37 и IL-38 — неспецифичными [13]. Рекомбинантной формой встречающегося в природе IL-1Ra является анакинра. Анакинра, как уже было отмечено, применяется для лечения широкого спектра воспалительных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [14]. Интерлейкин-36Ra, IL-37 и IL-38 в настоящее время не одобрены для использования у людей, но доклинические исследования выявили несколько показаний для лечения аутоиммунных заболеваний человека [15]. В дополнение к противовоспалительным членам семейства IL-1 внеклеточные домены, называемые растворимыми рецепторами, также подавляют воспаление. Например, растворимый IL-1R2 нейтрализует IL-1 β , а IL-18BP (белок, связывающий IL-18) нейтрализует IL-18 (Таблица) [16].

Синтез и секреция IL-1 β

IL-1 β связывается с рецептором IL-1 типа 1 (IL-1R1); далее собирается ко-рецепторная цепь — дополнительный белок (IL-1RAcP) [13]. Этот тройной комплекс рекрутирует адапторный белок MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) в домен рецептора Toll-IL-1 (TIR) каждого рецептора. В последующем происходит фосфорилирование части киназ; ядерный фактор-кВ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of

Таблица. Члены семейства цитокинов IL-1. Адаптировано из 1. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018; 281:8–27. DOI: 10.1111/imr.12621. [12].
Table. Members of IL-1 family. Adapted from 1. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018; 281:8–27. DOI: 10.1111/imr.12621. [12].

IL-1 семейство/ IL-1 family	Рецептор/ Receptor	Ко-рецептор/ Coreceptor	Функция/ Property
IL-1альфа(α), IL-1бета(β)	IL-1R1	IL-1R3	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-1Receptor Antagonist	IL-1R1	NA	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory
IL-18	IL-1R5	IL-1R7	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-33	IL-1R4	IL-1R3	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-36 альфа(α), бета(β), гамма(γ)	IL-1R6	IL-1R3	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-36 Receptor Antagonist	IL-1R6	NA	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory
IL-37	IL-1R5	IL-1R8	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory
IL-38	IL-1R6	IL-1R9	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory

activated B cells (NF- κ B)) перемещается в ядро, и происходит транскрипция про-IL β [17]. Другой ключевой «игрок» — это «инфламасома», цитозольная молекулярная структура, состоящая из адапторного белка, прокаспазы-1 и сенсорной молекулы. Наиболее охарактеризованная инфламасома имеет сенсорную молекулу, называемую нуклеотидсвязывающим доменом, и богатый лейцином, повторяющийся пириновый домен (NLRP3). Эта сенсорная молекула может активироваться как инфекционными стимулами, известными как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), так и неинфекционными, представленными в виде молекулярных паттернов, которые связаны с процессами повреждения (damage-associated molecular patterns, DAMPs) (холестерин, бета-амилоид, кристаллы уратов и многие другие) [13]. Эта активация обусловлена либо связыванием аденозинфосфата (ATP) с рецептором P2X7 и оттоком калия во внеклеточное пространство, либо образованием активных форм кислорода (ROS). После активации NLRP3-инфламасомы прокаспаса-1 превращается в активный фермент [17]. Затем активная каспаза-1 расщепляет предшественник IL-1 в секреторных лизосомах или в цитозоле с последующей секрецией «зрелого» IL-1 β [18].

IL-1 и сердечная недостаточность

Доказано, что у пациентов с СН отмечается значимое увеличение различных провоспалительных ЦК, включая IL-1 [10,11]. Воспалительный маркер СРБ, известный суррогатный маркер активности IL-1, является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с острой СН (ОСН) и ХСН [19]. Цитокиновая гипотеза СН говорит о том, что провоцирующее событие вызывает активацию провоспалительных ЦК, приводящее к негативному их влиянию на функцию ЛЖ и ускорению процессов прогрессирования СН [11].

Были выявлены некоторые механизмы, связывающие концентрации IL-1 с нарушением систолической функции ЛЖ. Доказано, что IL-1 β снижает бета-адренергическую реакцию кальциевых каналов L-типа посредством циклического аденозинмонофосфат-независимого механизма [20]. Кроме того, IL-1 β уменьшает экспрессию генов, участвующих в регуляции гомеостаза кальция [21]. IL-1 β увеличивает экспрессию синтазы оксида азота (NOS) в сердечных миоцитах, что приводит к увеличению активности оксида азота (NO) и снижению сократимости миокарда [22].

Некоторые члены семейства IL-1 оказывают благоприятное воздействие на миокард. Два представителя семейства IL-33 и ST2, являются лигандом и рецептором, и обладают кардиозащитными свойствами. Идентифицированы две основные изоформы ST2: трансмембранный рецептор ST2L и растворимый рецептор sST2. Растворимый ST2 блокирует протективное действие IL-33, способствуя развитию процессов ремоделирования и фиброза. Сигнальная система

ST2/IL-33 принимает участие в регуляции воспалительной, нейрогормональной активации и предотвращении ремоделирования сердца [23]. Повышенный уровень экспрессии sST2 отмечен у пациентов с гипертрофией миокарда, фиброзом, дилатацией сердечных камер, сниженной сократимостью желудочков, и считается независимым предиктором однолетней смертности при ОСН [24]. Также было доказано, что он является значимым предиктором госпитализаций и смертности у стабильных пациентов с ХСН [25]. Пациенты с повышенным уровнем sST2, как правило, имеют увеличенные объемы ЛЖ, снижение его сократимости и повышенное давление в легочной артерии по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ). Показано, что у лиц с ХСН наблюдались лучшие гемодинамические показатели при концентрациях sST2 ниже 35 нг/мл. В результате исследователями высказано предположение, что при амбулаторном лечении пациентов с СН с целью контроля эффективности терапии возможно ориентироваться на данный уровень sST2 в крови [26].

У здоровых мышей была показана обратимая систолическая дисфункция ЛЖ и сниженный резерв сократимости ЛЖ (измеряемый снижением реакции на изопроterenол) как после одной, так и после нескольких инъекций IL-1 β [27]. Исследуя влияние циркулирующей активности IL-1, мышам вводили плазму, полученную от пациентов с ОСН, пациентов с хронической систолической СН, а также от здоровых добровольцев. Результаты были аналогичны экзогенному введению IL-1 β , как описано выше — плазма от декомпенсированных пациентов с СН вызывала значительную систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ и снижение сократимости сердца. Интересно, что у мышей, предварительно леченных анакинрой или антителом IL-1 β , не отмечено данного отрицательного эффекта [28], что вызвало предположение о кардиодепрессивных свойствах IL-1 β . У грызунов, которым была введена плазма от пациентов со стабильной систолической СН и повышенным уровнем СРБ, обнаружена нормальная систолическая функция сердца в покое, но при этом значительное ухудшение сократительного резерва [28].

В области кардиоонкологии экспериментальная работа Zhu J. et al. [29], проведенная на грызунах в 2010г. показала, что IL-1 опосредует кардиотоксичность доксорубина. Последовательное исследование подтвердило, что блокирование IL-1 анакинрой уменьшило вызванные доксорубином микроструктурные повреждения сердечной ткани и улучшило фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) [29]. Аналогичные данные получены и при изучении радиационно-индуцированной кардиопатии у мышей и влияние на нее анакинры [30].

Первое клиническое исследование для оценки эффекта блокады IL-1 на функцию сердца показало, что однократная инъекция анакинры (150 мг) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) без СН значительно улучшала параметры сократимости и расслабления миокарда, резерв коронарного потока и показатели эндотелиальной функции [31]. Американскими врачами были представлены данные о пациентке с РА и СН

с сохраненной ФВ (HFrEF), у которой зафиксировано улучшение ФК NYHA и пиковой аэробной способности после замены препарата этанерцепта (ингибитора TNF- α) на анакинру, что также свидетельствует в пользу положительного влияния блокады IL-1 на течение СН [32].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование D-HART было направлено на определение эффектов блокады IL-1 анакинры на аэробную способность к нагрузкам у 12 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем СРБ >2 мг. Анакинра привела к статистически значимому улучшению пикового потребления кислорода (+1,2 мл/кг/мин, $p=0,009$) и значительному снижению уровней СРБ в плазме (-74 %, $p=0,006$). Снижение концентраций СРБ коррелировало с улучшением пикового потребления кислорода ($r=-0,60$, $p=0,002$). Блокада IL-1 анакинрой в течение 14 дней значительно снизила системный воспалительный ответ и улучшила аэробную нагрузочную способность у пациентов с HFrEF и повышенными показателями СРБ в плазме крови [33].

Исследование ADHF (A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study) включило 30 пациентов с ОСН, сниженной ФВ ЛЖ (40 %) и повышенным уровнем СРБ (≥ 5 мг/л), которым вводили анакинру или плацебо. Через 72 часа анакинра снижала СРБ на 61 % от исходного уровня по сравнению с 6 % снижением у пациентов группы плацебо ($p=0,004$). Через 2 недели у пациентов, принимавших анакинру, зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ [+10 % (+3, +14)] по сравнению с группой плацебо (0 (-16 % до +5 %), $p=0,020$). Авторы резюмировали, что блокада IL-1 анакинрой снижает системный воспалительный ответ у пациентов с ОСН [34].

Целью исследования, проведенного Imen T. et al. в 2017г., было изучение связи между полиморфизмом IL-1 β -31T/C с уровнями IL-1 β в сыворотке крови и риском развития ОСН у 320 пациентов с одышкой (160 с ОСН и 160 без ОСН) и 100 здоровых добровольцев. Генотипирование IL-1 β проводили методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Концентрация IL-1 β оказалась значительно выше у пациентов с СН по сравнению с группой без СН и контрольной группой. Результаты распределения генотипов IL-1 β -31T/C и частот аллелей не показали какой-либо значимой разницы между тремя группами. Было обнаружено, что сывороточные уровни IL-1 β были выше при генотипе TT, чем при TC и CC [35].

Как известно, прогностическая стратификация пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) является достаточно сложной задачей. В 2017г. итальянскими учеными проведена работа по изучению аддитивной значимости оценки биомаркеров активации инфламасом и системного воспаления с целью дальнейшей стратификации долгосрочного риска у пациентов с ДКМП. Было обследовано 156 амбулаторных пациентов с ДКМП (средний возраст 58 лет, 77 % мужчин, медиана ФВ ЛЖ 35 %, среднее значение натрия сыворотки крови 139 мэкв/л, медиана BNP 189 пг/мл, медиана IL-1 бета (IL-1 β) 1,08 пг/мл, медиана

IL-6 1,7 пг/мл и медиана IL-10 2,7 пг/мл). В течение периода наблюдения 89,6 месяцев, 35 пациентов (22 %) умерли/перенесли трансплантацию сердца. Пациенты, которые умерли/перенесли трансплантацию сердца чаще относились к классу III по NYHA, имели фибрилляцию предсердий (ФП), более низкие показатели ФВ ЛЖ и более высокие концентрации BNP. Уровни IL-1 β , IL-6 и IL-10 существенно не различались между группами пациентов с хорошим или плохим прогнозом. Не было значимых различий в значениях IL-1 β ни среди разных классов NYHA, ни среди квартилей ФВ ЛЖ. Однако в многомерной модели IL-1 β был сильным и независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 1,193, 95 % ДИ 1,056–1,349, $p=0,005$ для значений, преобразованных в квадрат в логарифмическом масштабе). Другими факторами, связанными с неблагоприятным исходом, были: мужской пол, наличие ФП и уровень натрия в крови. Расчетная зависимость от времени ROC-кривая многомерной модели — AUC 0,74 (95 % ДИ 0,65–0,86) [36].

Tassell B. et al. в 2017г. предположили, что введение антагониста рецептора IL-1 может подавлять воспалительную реакцию и улучшать пиковую аэробную нагрузочную способность у пациентов с декомпенсированной систолической СН. В рамках клинического протокола REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) было обследовано 60 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (<50 %) и повышенным уровнем СРБ (>2 мг/л). Восемь пациентов были из исследования по собственному желанию. Методом случайной выборки были созданы три группы пациентов: первой группе (16 человек) через 14 дней после выписки из стационара подкожно вводили анакинру в дозе 100 мг в течение 2 недель, второй группе (18 пациентам) вводили анакинру в дозе 100 мг до 12 недель, а третьей группе (18 человек) — плацебо. Пациентам измеряли пиковое потребление кислорода (Vo_2 , мл/кг в минуту) и эффективность вентиляции (наклон VE/V_{CO_2} — показатель взаимосвязи между вентиляцией и выработкой CO_2). Лечение анакинрой не повлияло на пик Vo_2 (Vo_2 peak) или наклон VE/V_{CO_2} через 2 недели. Через 12 недель пациенты, продолжавшие принимать анакинру, показали улучшение пикового Vo_2 с 14,5 (10,5–16,6) мл/кг в минуту до 16,1 (13,2–18,6) мл/кг в минуту ($p=0,009$ для изменений внутри группы). Частота смерти или повторной госпитализации по поводу СН через 24 недели составила 6 %, 31 % и 30 % в группе пациентов, принимающих анакинру в течение 12 недель, анакинру в течение 14 дней и группе плацебо. Необходимы дополнительные более масштабные исследования, чтобы подтвердить влияние продолжительного лечения исследуемым препаратом на пик Vo_2 и повторную госпитализацию при СН [37].

Аэробная способность, измеряемая по Vo_2 , является одним из самых мощных предикторов прогноза СН. Воспаление является ключевым фактором, способствующим изменению аэробной способности, а как известно IL-1 участвуют в данном процессе. Апоптоз-ассоциированный speck-подобный белок (ASC),

содержащий CARD-домен, необходим для активации инфламмасом IL-1 β и IL-18. Экспрессия ASC контролируется эпигенетической модификацией; более низкое метилирование ASC связано с худшими исходами при СН. Все это предопределило необходимость исследования по изучению взаимосвязи между метилированием ASC, IL-1 β и IL-18 с Vo2 peak у пациентов с СН. Данное исследование было проведено в Северной Америке сотрудниками отделения кардиологии Университета Алабамы, отделения кардиологии университета Стоуни-Брук и университета Эмори. В этой работе изучалась взаимосвязь между метилированием ASC, IL-1 β , IL-18 и Vo2 peak у 54 стабильных амбулаторных пациентов с СН. Все участники относились к СН II и III ФК по NYHA и были в состоянии пройти нагрузочный тест на беговой дорожке. Полученные результаты: среднее значение Vo2 peak составляло 16,68 \pm 4,7 мл/кг/мин., Vo2 peak был положительно связан со средним процентом метилирования ASC ($r=0,47$, $p=0,001$) и отрицательно связан с IL-1 β ($r=-0,38$, $p=0,007$); модели множественной линейной регрессии продемонстрировали, что Vo2 peak увеличивался на 2,30 мл/кг/мин. на каждый 1% увеличения метилирования ASC и снижался на 1,91 мл/кг/мин. на каждый 1 пг/мл увеличения IL-1 β в плазме крови [38].

В 2019г. было проведено исследование, направленное на изучение взаимосвязи между IL-1 β и sST2 и прогностическое значение комбинации данных биомаркеров у пациентов с ОЧН. В рамках клинического протокола последовательно обследовали 316 пациентов, госпитализированных с ОЧН (возраст 72 \pm 12 лет, 57% мужчин, ФВ ЛЖ 45 \pm 17%). Концентрация IL-1 β при поступлении ассоциировалась с предшествующими госпитализациями по поводу СН, более тяжелой СН, более высокими концентрациями NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т. Уровень IL-1 β был выше у пациентов, умерших в течение года после госпитализации ($n=52$, 16,5%) ($p=0,005$). Циркулирующий IL-1 β положительно коррелировал с sST2 ($p=0,65$; $p<0,001$). Пациенты с высокими значениями sST2 и IL-1 β имели значительно более высокий риск смерти (30% против 14%; отношение рисков: 2,52; 95% доверительный интервал: 1,40–4,56; $p=0,002$) [39].

В 2021г. американскими учеными проведена оценка влияния блокады IL-1 на ремоделирование сердца. На линейных лабораторных мышах C57BL было выполнено поперечное сужение аорты. Через шесть недель после вмешательства прогрессирующее снижение ФВ и увеличение массы и размеров ЛЖ уменьшилось после внутрибрюшинного введения антагониста рецепторов IL-1 (IL-1ra). IL-1ra снижал экспрессию коллагена-1, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP1) и периостина. Инфильтрация иммунных клеток (макрофагов и лимфоцитов) также снижалась у мышей, получавших IL-1ra. Кроме того, отмечено снижение концентраций цитокинов IL-1, IL-18 и IL-6 после введения IL-1ra [40].

В том же году проведен объединенный анализ трех рандомизированных клинических исследований ранней фазы. Конечные точки включали совокупность

смерти от всех причин и впервые возникшей СН, а также совокупную смертность от всех причин и госпитализаций по поводу СН при последующем наблюдении через один год. Также анализировалась безопасность анакинры, в том числе, реакция в месте инъекции и серьезные инфекции. Исследование включило 139 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) из трех отдельных исследований: VCUART ($n=10$), VCUART2 ($n=30$) и VCUART3 ($n=99$). Из них 84 (60%) пациента были рандомизированы в группу анакинры, а 55 (40%) — в группу плацебо. Лечение анакинрой значительно снизило частоту случаев смерти от всех причин или утяжеления СН (7 (8,2%) против 16 (29,1%), логарифм $P=0,002$) и случаев смерти от всех причин или госпитализаций по поводу СН (0 (0) против 5 (9,1%), логранговый критерий $P=0,007$). Пациенты, получавшие анакинру, имели значительно более выраженные реакции в месте инъекции (19 (22,6%) против 3 (5,5%), $p=0,016$) без существенной разницы в частоте серьезных инфекционных осложнений (11 (13,1%) против 7 (12,7%), $p=0,435$). Лечение анакинрой значительно уменьшило площадь под кривой для высокочувствительного СРБ от исходного уровня до 14 дней (75,48 (41,7–147,47) против 222,82 (117,22–399,28) мг/день/л, $p<0,001$). Ученые резюмировали, что блокада IL-1 анакинрой в течение 14 дней у пациентов с ИМпST снижает частоту новых дебютов СН или госпитализаций по поводу СН через 1 год [41].

Исследование D-HART 2 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое клиническое исследование фазы 2, 2:1, в котором приняли участие пациенты с HFpEF, с II–III ФК СН по NYHA, с уровнями высокочувствительного СРБ >2 мг / л. Пациенты принимали анакинру по 100 мг один раз в сутки или плацебо в течение 12 недель. Первичными конечными точками являлись изменения пикового потребления кислорода и вентиляционной способности легких на 12-й неделе; вторичными конечными точками эффекты блокады IL-1 на показатели сердечной деятельности, системное воспаление, эндотелиальную функцию, качество жизни, нутритивный статус и клинические исходы. Исследование уже завершено, ожидается представление его результатов [42].

Заключение

В настоящее время имеются современные технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. Конечно же, для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки интерлейкина-1. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации

риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СН. Еще предстоит более детально оценить влияние блокады интерлейкина-1 на снижение заболеваемости и смертность у пациентов с ХСН, конечно же, учитывая разумные экономические затраты и побочные эффекты препаратов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Алиева А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): разработка концепции, дизайна и написание рукописи, утверждение финального варианта рукописи

Кисляков В.А.: кооперация авторского состава, редактирование рукописи

Воронкова К.В.: научное консультирование статьи

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): научное консультирование

Аракелян Р.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): поиск литературных источников

Сарыев М.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>): поиск литературных источников

Валиев Р.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): поиск литературных источников

Рахаев А.М.: научное консультирование и поиск литературных источников

Гасанова Э.Т.: поиск литературных источников

Калова М.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>): поиск литературных источников

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Aliyeva A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): manuscript idea and design creation, manuscript writing, final editing

Kislyakov V.A.: cooperation of authors, editing of the manuscript

Voronkova K.V.: scientific advice articles

Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): scientific advice and article editing

Arakelyan R.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): search for literary sources

Saryev M.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>): search for literary sources

Valiev R.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): search for literary sources

Rakhaev A.M.: scientific advice and search for literary sources

Hasanova E.T.: search for literary sources

Kalova M.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>): search for literary sources

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): editing of the text, approval of the final version of the article

Список литературы/Referents:

1. Tsao C.W., Lyass A., Enserro D. et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: heart failure*. 2018; 6(8): 678–685. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.

2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8):7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we must do. *Russian journal of cardiology*. 2016; (8):7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [in Russian].
3. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*. 2013;15(7):808–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050.
4. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(5):333–345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018; 8(5):333–345. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345 [in Russian].
5. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у пациентов хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020; 60(4):101–108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101–108. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n487 [in Russian].
6. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019; 91(9):145–149. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226.
Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(9):145–149. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226. [in Russian].
7. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021; 23(6):522–526. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.2.00606.
Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021; 23(6):522–526. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.2.00606. [in Russian].
8. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5):83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186.
Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5):83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186. [in Russian].
9. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(22): e1054–91. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490.

10. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996; 87(6):2095-147.
11. Szekely Y., Arbel Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease: Where Do We Stand Today? *Cardiol Ther*. 2018; 7(1):25-44. DOI: 10.1007/s40119-018-0104-3.
12. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018; 281:8–27. DOI: 10.1111/immr.12621.
13. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011; 117(14):3720-32. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
14. Buckley L.F., Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J*. 2018; 39(22):2063-2069. DOI:10.1093/eurheartj/ehy128.
15. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15:612–632. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8.
16. Abbate A., Toldo S., Marchetti C. et al. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020; 126(9):1260-1280. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315937.
17. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal*. 2010; 3(105):cm1. DOI: 10.1126/scisignal.3105cm1.
18. Cremer P.C., Kumar A., Kontzias A. et al. Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21):2311-2328. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.785.
19. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358(20):2148-59. DOI:10.1056/NEJMra0800239.
20. Liu S.J., Zhou W., Kennedy R.H. Suppression of beta-adrenergic responsiveness of L-type Ca²⁺ current by IL-1beta in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1999; 276(1):H141-8. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H141.
21. Combes A., Frye C.S., Lemster B.H. et al. Chronic exposure to interleukin 1beta induces a delayed and reversible alteration in excitation-contraction coupling of cultured cardiomyocytes. *Pflugers Arch*. 2002; 445(2):246-56. DOI:10.1007/s00424-002-0921-y.
22. Tatsumi T., Matoba S., Kawahara A. et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(5):1338-46. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00526-x
23. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019; 5(1):50-6. DOI:10.15420/cfr.2018.27.2
24. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(3):418-26. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
25. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(6):1172-9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
26. Daniels L.B., Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiol*. 2014; 10(4):525-39. DOI:10.2217/fca.14.36.
27. Van Tassell B.W., Seropian I.M., Toldo S., et al. Interleukin-1β induces a reversible cardiomyopathy in the mouse. *Inflamm Res*. 2013; 7(7):637-40. DOI: 10.1007/s00011-013-0625-0.
28. Van Tassell B.W., Arena R.A., Toldo S. et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33438. DOI: 10.1371/journal.pone.0033438.
29. Zhu J., Zhang J., Xiang D., et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist protects mice against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2010; 643(2-3):247-53. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.06.024.
30. Mezzaroma E., Mikkelsen R.B., Toldo S., et al. Role of Interleukin-1 in Radiation-Induced Cardiomyopathy. *Mol Med*. 2015; 21(1):210-8. DOI:10.2119/molmed.2014.00243.
31. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M. et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008; 117(20):2662-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877.
32. Abbate A., Canada J.M., Van Tassell B.W. et al. Interleukin-1 blockade in rheumatoid arthritis and heart failure: a missed opportunity? *Int J Cardiol*. 2014; 171(3): e125–e126. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.078.
33. Van Tassell B.W., Arena R., Biondi-Zoccai G. et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014; 113(2):321-327. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047.
34. Van Tassell B.W., Abouzaki N.A., Oddi Erdle C. et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: a randomized, double-blinded, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016; 67(6):544–551. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000378.
35. Imen T., Salma M., Khoulood C., et al. IL-1β gene polymorphism and serum levels in a Tunisian population with acute heart failure. *Biomark Med*. 2017; 11(12):1069-1076. DOI:10.2217/bmm-2017-0179.
36. Aleksova A., Beltrami A.P., Carriere C. et al. Interleukin-1β levels predict long-term mortality and need for heart transplantation in ambulatory patients affected by idiopathic dilated cardiomyopathy. *Oncotarget*. 2017; 8(15):25131-25140. DOI:10.18632/oncotarget.15349.
37. Van Tassell B.W., Canada J., Carbone S. et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail*. 2017; 10(11): e004373. 117.004373. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.
38. Butts B., Butler J., Dunbar S.B. et al. ASC Methylation and Interleukin-1β Are Associated with Aerobic Capacity in Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49(6):1072-1078. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001200.
39. Pascual-Figal D.A., Bayes-Genis A., Asensio-Lopez M.C., et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(9):1016-1025. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.054.
40. Javan H., Li L., Schaaf C.L. et al. Interleukin 1 receptor antagonism abrogates acute pressure-overload induced murine heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2021: S0003-4975(21)01434-X. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.07.044.
41. Abbate A., Wohlford G.F., Del Buono M.G. et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Oct 7: pvab075. Epub ahead of print. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab075.
42. Van Tassell B.W., Buckley L.F., Carbone S. et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol*. 2017; 40(9):626-632. DOI: 10.1002/clc.22719.