

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кручинкина Е. В.¹, Рябов В. В.^{1,2,3}

В настоящее время определена значимость роли воспаления в патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Достоверно известно, что повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической ХСН коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания. Моноциты играют ключевую роль в воспалительном каскаде и являются основным источником как про- и противовоспалительных цитокинов. Дисбаланс физиологического воспаления при повреждении и восстановлении миокарда может привести к формированию патологического хронического воспаления. В этой статье обсуждается роль моноцитов и воспаления при ХСН и ее декомпенсации, а также представлено описание видов цитокинов и их участия в воспалении. Кроме того, представлен анализ результатов исследований лекарственных препаратов, направленных на модуляцию иммунной реакции при ХСН.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 72–77

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-72-77>

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, макрофаги, цитокины, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ² ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный уни-

верситет, Томск; ³ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения, Томск, Россия.

Кручинкина Е. В.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): katy990@mail.ru

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TLR — толл-подобный рецептор, ROS — реакционноспособная форма кислорода, (NF-κB) — транскрипционный фактор, ЛЖ — левый желудочек, ПАМП — патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, ДАМП — дистресс-ассоциированный молекулярный паттерн, M1 — классически активированный макрофаг, M2 — альтернативно активированный макрофаг, ДК — дендритные клетки, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ИНФ-γ — интерферон гамма, IL — интерлейкин, ST2 — стимулирующий фактор роста, СС3 — сердечно-сосудистые заболевания, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β.

Рукопись получена 21.12.2017

Рецензия получена 12.01.2018

Принята к публикации 19.01.2018

IMMUNE RESPONSE IN DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN

Kruchinkina E. V.¹, Ryabov V. V.^{1,2,3}

Recently, a significance has been established, for the role of inflammation in the pathology of chronic heart failure (CHF). It is well known that raised level of circulating pro-inflammatory cytokines in ischemic CHF patients correlate with the severity and prognosis of the disease. Monocytes play key role in an inflammatory cascade and are the main source of pro-, as contra-inflammatory cytokines. Disbalance of physiological inflammation in alteration and healing of the myocardium might lead to formation of pathological chronic inflammation. In the article, the role of monocytes discussed, and of inflammation, in CHF and its decompensation. The kinds of cytokines observed with their role in inflammation. Also, the analysis presented, of the drugs used for modulation of immune response in CHF.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 72–77

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-72-77>

Key words: acute decompensation of chronic heart failure, macrophages, cytokines, innate immunity, adaptive immunity.

¹SRI of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk; ²Tomsk National Research State University, Tomsk; ³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Несмотря на полученные знания о патогенезе ХСН, разработанные методы лечения и профилактики, ХСН остается серьезной клинической и общественной проблемой здравоохранения с высоким уровнем заболеваемости, смертности и частотой госпитализаций. Большинство госпитализаций по поводу ХСН приходится на острую декомпенсацию ХСН [1].

На данный момент особый интерес представляет изучение воспалительной реакции как основополагающего звена в патогенезе ХСН и как ее основной составляющей — декомпенсации. Общеизвестная цитокиновая гипотеза была впервые предложена в 1996г [2] и позволила определить взаимосвязь между эндогенными цитокинами и прогрессированием

ХСН. Наблюдательные исследования продемонстрировали устойчивую провоспалительную цитокиновую активность при прогрессировании ХСН. Со временем произошло смещение взглядов в отношении хронического воспаления, стали выделять физиологическое воспаление, возникающее в ответ на любое повреждение тканей и необходимое для восстановления, в случае продолжающегося воспаления оно может перейти в патологическое [3]. Сформулирована воспалительная концепция, в основе которой лежит устойчивое воспаление, присутствующее на ранних стадиях ХСН, а также на более поздних стадиях, когда ХСН верифицирована [4]. Это послужило продолжению изучения иммунного ответа при ХСН.

Известно, что иммунно-воспалительный ответ включает в себя активацию Toll-подобных рецепторов (TLR), каскада системы комплемента и генерирования реакционноспособных видов кислорода (ROS) [5]. Они, в свою очередь, индуцируют активацию фактора транскрипции κB (NF- κB) и регулируют синтез хемокинов и цитокинов, что соответственно стимулирует рекрутирование лейкоцитов, способствуя адгезионным взаимодействиям между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, в конечном итоге, приводя к инфильтрации воспалительными клетками участков повреждения [5]. Многочисленные работы продемонстрировали важную роль иммунного ответа, вызванного ишемией миокарда в прогрессировании ХСН. В течение последних 20 лет исследования, направленные на воспроизведение воспалительного ответа, были сосредоточены главным образом на иммунных клетках и использовании противовоспалительных средств [4, 6]. К сожалению, большинство из этих исследований не были успешными, несмотря на определение прогностического значения воспалительных биомаркеров при ХСН. В этом обзоре представлены воспалительные биомаркеры и кардиопротективные механизмы, которые нацелены на иммунный ответ (врожденный и адаптивный).

Врожденный иммунный ответ

Врожденный иммунитет — это запрограммированная (неспецифическая) первичная защита организма, осуществляемая клетками из ряда миелоидов, которые после повреждения ткани продуцируют цитокины и активируют систему комплемента. Врожденная иммунная система играет решающую роль в иницировании и прогрессировании воспалительного каскада, направленного на восстановление тканей [2].

Немногочисленные исследования, в которых изучалась роль воспаления при ишемической ХСН, показали, что, продолжающееся воспаление после начальной стадии восстановления, может в дальнейшем распространиться за пределы очага ишемии миокарда, способствуя долгосрочному неблагоприятному ремоделированию ЛЖ [4]. Последние данные исследований, проводимых на животных, продемонстрировали роль воспалительных рецепторов, таких как Toll-подобные рецепторы, которые представляют собой трансмембранные белки, распознающие специфические лиганды и участвующие в защите от патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) и дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (ДАМП), высвобождаемых из некротизированных или поврежденных клеток при ХСН [5]. Таким образом, активация TLR инициирует каскад сигналов, включающий активацию факторов транскрипции, таких как активаторный белок 1

и NF- κB , с последующей секрецией провоспалительных хемокинов и цитокинов, рекрутированием фагоцитов и активацией системы комплемента [6]. Экспрессия TLR во врожденных иммунных клетках и в некоторых сердечно-сосудистых клетках, включая кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, говорит о том, что передача сигнала TLR может иметь важное значение для развития ХСН и представляет собой ценную терапевтическую мишень [7].

Наиболее изученным TLR является TLR4, так как встречаемость его в кардиомиоцитах в 10 раз выше, чем большинство других TLR, а блокада TLR4 во время хронической фазы воспаления может улучшить функцию ЛЖ [5].

Что касается роли макрофагов, так они оказывают важную кардиопротективную роль в патогенезе ремоделирования и восстановления миокарда.

В фазу воспаления, которая следует за повреждением миокарда, моноциты Ly-6Chi мигрируют из костного мозга и селезенки, чтобы помочь резидентным макрофагам удалить мертвую/поврежденную ткань и клетки, а также продуцировать необходимые ферменты для облегчения ремоделирования и васкуляризации внеклеточного матрикса [8]. Несмотря на несколько популяций сердечных макрофагов, в данном обзоре будут обсуждаться фенотипы M1 и M2 [9]. Классически активированные макрофаги (M1, Ly-6ChiCD206⁻CD204⁻), ассоциируются с провоспалительными медиаторами, такими как индуцируемый оксид азота, оксид азота, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин (IL)-12 [10]. Выделяемый IL-12 дополнительно активирует T-клетки CD4, способствующие провоспалительному фенотипу макрофагов [8]. Макрофаги M1 демонстрируют мощные фагоцитарные свойства, необходимые для очистки от некротизированной ткани [11]. При фагоцитозе макрофаги выделяют противовоспалительные цитокины, способствующие сдвигу популяции макрофагов к репаративному фенотипу, которые могут удерживать воспалительную реакцию, тем самым уменьшая неблагоприятное ремоделирование сердца [12]. Альтернативно активированные макрофаги (репаративные/M2, Ly-6CloCD206⁺CD204⁺) секретируют IL-10, хитиназу-3-подобный белок 3-го типа, резистин-бета, активируют аргиназу-1 и CD206 [10], а также ингибируют активность CD4 T-клеток и гранулоцитов, тем самым проявляют противовоспалительные свойства [8]. Интересно то, что целенаправленное истощение популяции M1 или M2 с липосомами клондроната приводит к нарушению восстановления миокарда, способствует дилатации ЛЖ, снижает васкуляризацию и увеличивает смертность после повреждения миокарда [12, 13].

Полученные результаты по гетерогенности популяций макрофагов позволят не только решить

вопросы по выбору тактики лечения больных с ХСН, но и определить долгосрочные исходы заболевания.

Адаптивный иммунный ответ

Адаптивные иммунные ответы можно разделить на два широких класса: гуморальный и клеточный, которые опосредованы соответственно В- и Т-клетками. Хотя существует литература об экспериментальном использовании полученных из костного мозга В-клеток для лечения сердечной дисфункции после ишемии [14], большинство проводимых исследований сосредоточено на Т-клетках. Недавние исследования показывают, что регуляторные Т-клетки (Tregs) могут уменьшить проникновение провоспалительных клеток в поврежденную ткань миокарда и предотвратить хроническое воспаление, которое может привести к ХСН [1].

У пациентов с ХСН наблюдался дисбаланс между уровнями провоспалительных Т-хелперных клеток 17 (Th17) и противовоспалительным IL-10 в плазме крови [3].

Кроме того, адаптивный иммунный ответ координируется антиген-презентирующими клетками — дендритными клетками (ДК) [15]. Основные исследования *in vivo* показали, что взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом является центральной парадигмой в аутоиммунной ХСН, поскольку ДК с сердечно-специфическими аутопептидами способны индуцировать опосредованный Т-клетками аутоиммунный миокардит у нетрансгенных мышей. Позже были определены механизмы опосредования, такие как MyD88, связь MyD88/IL-1 в костном мозге, которые являются важной составляющей в формировании поствоспалительного миокардиального фиброза и ХСН [15]. В свою очередь, анализ результатов эндомикардиальных биопсий, проведенных среди больных с симптоматической дилатационной кардиомиопатией, показал, что снижение распространенности ДК коррелирует с неблагоприятными краткосрочными исходами. У этих больных наблюдалось ухудшение фракции выброса, связанное с увеличением повреждения ткани миокарда или снижения васкуляризации, вызывающей ХСН [16].

Не нужно забывать, что старение обратно коррелирует с кардиопротективной ролью Т-клеток. С возрастом, снижение иммуногенности напрямую связано с функциональной активностью тимуса, оказывающего влияние на созревание Т-клеток [17]. У пожилых людей уменьшение пула наивных Т-клеток, и напротив, увеличение пула Т-клеток памяти, таких как CD28null, часто приводит к повышенной восприимчивости к патогенной атаке и последующему развитию сердечной дисфункции [18]. Определяя важность роли Т-клеток в кардиопротекции, образуется значимая мишень для лечения ХСН

посредством модуляции адаптивного иммунного ответа [19].

Для определения характера воспаления в ткани миокарда, у больных с вторичной дилатационной кардиомиопатией и симптомами ХСН, необходимо проведение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с последующим иммуногистохимическим исследованием [20, 21]. При иммуногистохимическом исследовании критериями воспаления являются присутствие по меньшей мере 14 лейкоцитов/мм² в миокарде, включая до 4 моноцитов/мм² и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов, а также наличие фиброза и некроза тканей [3].

Воспалительные медиаторы: цитокины

Провоспалительные механизмы ХСН опосредованы различными цитокинами, которые могут вызывать гипертрофию кардиомиоцитов и апоптоз, фиброз, и в конечном итоге привести к неблагоприятному ремоделированию сердца. Некоторые из цитокинов, которые были вовлечены в патогенез ХСН, представляют собой ФНО- α , ИНФ- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17 и IL-18. Эти провоспалительные цитокины могут индуцировать как гипертрофию, фиброз, так и апоптоз кардиомиоцитов и способствовать дальнейшему воспалению в миокарде. Роль ФНО- α в патогенезе ХСН была впервые признана в 1990г и вызвала интерес к исследованию роли воспаления при ХСН. Было показано, что ФНО- α индуцирует дисфункцию, гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, негативные инотропные эффекты, приводя к дилатации желудочков и в дальнейшем к смерти [22, 23]. Галектин-3 принадлежит к семейству лектинов, высвобождается поврежденными клетками или макрофагами в ответ на повреждение ткани, участвует в процессе фиброза миокарда, а также напрямую коррелирует с госпитализацией и течением ХСН [24].

Интерлейкин-1. Образование IL-1 β , после обработки NOD-подобными рецепторами семейства пиринового домена (NLRP3), способствует активации костного мозга и приводит к образованию лейкоцитов, тем самым усугубляя воспаление при ХСН [25].

Другой цитокин, ST2 относится к семейству IL-1 и служит в качестве рецептора для IL-33, который секретируется образованными миоцитами, подвергшимися механической нагрузке, таким образом, являясь маркером кардиостресса, ишемического повреждения, механической нагрузки и воспаления. ST2 прогнозирует неблагоприятные исходы и смерть пациентов с диагностированной ХСН, а также является сильным прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции в целом [26].

Интерлейкин-6. IL-6 является одним из наиболее важных медиаторов при ССЗ, а также потенциальной мишенью для медикаментозной терапии. IL-6

сигнализирует через трансмембранный рецептор, состоящий из специфического рецептора (IL-6R) и каталитической субъединицы gp130 (гликопротеин 130), оказывая инотропные эффекты, которые опосредуются через канал JAK (Janus kinase) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции), индуцируя гипертрофию и фиброз миокарда, что приводит к диастолической дисфункции левого желудочка. Повышенная экспрессия IL-6 в миокарде наблюдается на конечной стадии ХСН как ишемической, так и не ишемической этиологии. Интересно и то, что сигнальная передача gp130, связанная с IL-6, может быть кардиозащитной, тогда как чрезмерная активация gp130 приводит к прогрессированию ХСН [27].

Интерлейкин-8. IL-8, также известный как хемотаксический фактор нейтрофилов, является другим цитокином, связанным с ХСН. Было доказано, что IL-8 индуцирует хемотаксис, фагоцитоз и ангиогенез, являясь плохим прогностическим фактором, включая госпитализацию, ухудшение ХСН и сердечно-сосудистую смертность [26, 28].

Интерлейкин-17. Доказана регуляторная роль провоспалительного цитокина IL-17A, вырабатываемого Т-хелперами (Th17), за счет усиленного выделения оксида азота и увеличения продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-6. IL-17 индуцирует фиброз миокарда и снижает синтез коллагена, приводит к прогрессированию ХСН и дисфункции ЛЖ. Нейтрализация IL-17A уменьшает воспалительный ответ, включая снижение образования IL-6, IL-1 β и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Индуктором IL-17A выступает IL-23. В условиях острого воспаления подавление выработки IL-23 или IL-17A улучшает репаративную функцию миокарда [3].

Интерлейкин-33. IL-33 из семейства цитокинов IL-1 считается двойным про- и противовоспалительным цитокином, синтезируемым сердечными фибробластами, который стимулирует иммунные ответы типа Th2. IL-33 увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6. NK-клетки реагируют на IL-33, продуцируя IFN- γ , также известный провоспалительный цитокин. Однако, система IL-33/ST2, участвует в кардиопротекции, ослабляя неадаптивный прогипертрофический и профибротический ответ миокарда на биомеханическую перегрузку [29, 30].

Интерлейкин-34. IL-34 является новым обнаруженным цитокином, который регулирует дифференцировку, пролиферацию и продолжительность существования мононуклеаров, включая моноциты, макрофаги 4,5. Было выявлено участие IL-34 при ишемической болезни сердца и ХСН, однако прогностическое значение данного цитокина недостаточно изучено [31].

Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительные медиаторы, стимулирующие альтернативную активацию макрофагов и пролиферацию Т-лимфоцитов в Th2-клетки [28].

Интерлейкин-4. IL-4 является противовоспалительным цитокином, способствующим дифференцировке макрофагов в клетки M2, ингибирует дифференцировку в клетки M1 и способствует дифференцировке Т-хелпер-клеток в клетки Th2. В свою очередь, активация M2 увеличивает производство TGF- β и IL-10, подавляя патологическое воспаление. IL-4 также уменьшает продукцию провоспалительного цитокина — IFN- γ . IL-4 увеличивает выработку коллагена и сердечного фиброза при ХСН [32].

Интерлейкин-10. В отличие от других цитокинов, IL-10 служит в качестве основного противовоспалительного цитокина, уменьшает накопление макрофагов и снижает экспрессию воспалительных цитокинов путем подавления передачи сигналов NF- κ B [33], тем самым уменьшая отрицательное remodelирование ЛЖ.

Трансформирующий фактор роста- β . TGF- β является плюрипотентным цитокином с профибротическим эффектом. Считается, что он имеет регулируемую роль в иммунной системе, поскольку индуцирует активацию Т-клеток в Th17 и Tregs. TGF- β также снижает регуляцию продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF- α , посредством ингибирования активности NF- κ B. Повышенные уровни TGF- β были продемонстрированы у пациентов с ХСН, а также при ишемии и гипертрофии миокарда [34].

Активация иммунной системы при ХСН, приводит к продуцированию и высвобождению провоспалительных цитокинов, активации системы комплемента и продуцированию аутоантител [23]. Цитокины необходимы для распространения и увеличения иммунного ответа, так как участвуют в формировании клеточного состава в области воспаления, стимулируют деление, пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток [30].

Доступные варианты лечения с помощью модуляции иммунной реакции при ХСН

Клинические исследования, изучающие использование противовоспалительных препаратов при ХСН, в значительной степени не увенчались успехом в предотвращении прогрессирования этого заболевания (табл. 1).

Лечение, нацеленное на ингибирование ФНО- α в условиях ХСН изучалось посредством этанерцепта и инфликсимаба. Исследования показали положительные эффекты на животных моделях и не наблюдались у больных с ХСН. Исследование RENEWAL с участием этанерцепта было остановлено досрочно из-за отсутствия пользы и возможного увеличения

Таблица 1

Антивоспалительная терапия иммуномодуляторами при ХСН

Исследование	Препарат	Мишень	Количество больных	ХСН, класс по NYHA	Клиническая картина	Первичные конечные точки	Результат
Антивоспалительная терапия							
ATTACH [36]	инфликсимаб	ФНО- α	150	III, IV	ИБС, ДКМП	Общий клинический показатель	Неблагоприятный эффект при высоких дозах
RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL [35]	этанерцепт	ФНО- α	1500	II-IV	ИБС, ДКМП	Смертность или госпитализации по поводу ХСН	Нет эффекта
Gullestad, et al [44]	талидомид	ФНО- α	56	II-III	ИБС, ДКМП	ФВ ЛЖ	↑ ФВ ЛЖ, ↑ толерантности к физ. нагрузке
Sliwa, et al [37]	пентоксифиллин	комплексное	1500	II-IV	ДКМП	Смертность или госпитализации по поводу ХСН	↑ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Sliwa, et al [38]	пентоксифиллин	комплексное	28	II-III	ДКМП	Класс по NYHA, ФВ ЛЖ	↑ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Sliwa, et al [39]	пентоксифиллин	комплексное	18	IV	ДКМП	Цитокины и ФВ ЛЖ	↑ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Иммуномодуляторная терапия							
ACCLAIM [40]	Целакаде	неспецифичные	2426	I-IV	ИБС, ДКМП	Смерть или госпитализация по ССЗ	Нет эффекта
Gullestad, et al. [41]	Jg (B/в)	комплексное	40	II-IV	ДКМП, ИБС	Класс по NYHA, ФВ ЛЖ	↑ клинического статуса, ↑ ФВ ЛЖ
IMAC [41]	Jg (B/в)	комплексное	63	II-IV		ФВ ЛЖ	Нет эффекта

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Jg (B/в) — иммуноглобулины для внутривенного введения.

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов с более высокими дозами этанерцепта [35]. Исследование ATTACH [36], которое включало инфликсимаб, показало высокую смертность и частоту госпитализаций по поводу ХСН при более высоких дозах инфликсимаба.

Несмотря на то, что пентоксифиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы и продемонстрировал уменьшение симптомов ХСН и увеличение ФВ ЛЖ [37-39], возможно, его эффекты будут выходить за пределы противовоспалительных свойств. Кроме того, иммуноглобулины с внутривенным введением проявляют двойное воздействие на цитокины с повышением регуляции противовоспалительных медиаторов (IL-10) в сочетании со снижением регуляции провоспалительных медиаторов (IL-1). Эта иммуномодулирующая терапия была предложена как потенциальный инструмент для лечения ХСН. Однако результаты оказались неоднозначными [40-42]. В ходе исследования нехватка данных о высоких концентрациях сывороточных цитокинов привела к тому, что исследователи контролировали активность цитоки-

нов, связанную с иммуномодулированием, не имея целостного понимания об иммунных процессах ХСН и ее декомпенсации.

Еще одним исследованием является D-HART2, изучающее лекарственный препарат, нацеленный на подавление воспаления (блокада IL-1) среди больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ — анакинра. Основным эффектом анакинра является увеличение толерантности к физической нагрузке, измеренные как пиковое потребление кислорода при максимальных сердечно-легочных физических нагрузках [43].

В то время как мы получаем более полное представление об иммунных медиаторах и их роли при ХСН и ее декомпенсации, наши знания по-прежнему остаются поверхностными. Неоднозначные результаты исследований по иммуномодуляции возможно связаны с более сложным характером взаимодействия между иммунными клетками и их про- и противовоспалительными медиаторами при ХСН и ее декомпенсации, требующими тщательного изучения для создания более эффективных стратегий лечения данного заболевания.

Литература

1. Searle J, Frick J, Möckel M. Acute heart failure facts and numbers: acute heart failure populations. *ESC Heart Failure*. 2016; 3: 65-70. DOI: 10.1002/ehf2.12092.
2. Grilo GA, Shaver PR, Castro Bra's LE. Mechanisms of cardioprotection via modulation of the immune response. *Current Opinion in Pharmacology* 2017, 33: 6-11. DOI: 10.1016/j.coph.2017.03.002.
3. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2011; 123: 594-604. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777.
4. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circulation Research*. 2016; 119: 159-76. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
5. Yang Y, Lv J, Jiang S, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. *Cell Death Dis* 2016, 7: e2234.
6. Sharma S, Garg I, Ashraf MZ. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases. *Vasc Pharmacol* 2016, 87: 30-7.
7. Xu J, Sachdev U. The Toll of vascular insufficiency: implications for the management of peripheral arterial disease. *J Immunol Res* 2016, 2016: 8249015.
8. Fujii K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res* 2014, 102: 232-9.
9. Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J Biomed Sci*. 2017; 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
10. Jeong HY, Kang WS, Hong MH, et al. 5-Azacytidine modulates interferon regulatory factor 1 in macrophages to exert a cardioprotective effect. *Sci Rep* 2015, 5: 15768.
11. Wan E, Yeap XY, Dehn S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction. *Circ Res* 2013, 113: 1004-12.
12. Frangogiannis NG. Emerging roles for macrophages in cardiac injury: cytoprotection, repair, and regeneration. *J Clin Invest* 2015, 125: 2927-30.
13. Frantz S, Hofmann U, Fraccarollo D, et al. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction. *FASEB J* 2013, 27: 871-81.
14. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya Yu.V., et al. Functional plasticity of monocytes/macrophages in the processes of recovery and regeneration post-infarction remodeling of the heart. *Immunology*. 2016; 37 (6): 305-12. (In Russ.) Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., и др. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37 (6): 305-12.
15. Goodchild TT, Robinson KA, Pang W, et al. Bone marrow-derived B cells preserve ventricular function after acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2009, 2: 1005-16.
16. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19 (11): 1379-89. DOI: 10.1002/ehf.942.
17. Pistulli R, König S, Drobnik S, et al. Decrease in dendritic cells in endomyocardial biopsies of human dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 974-85.
18. Coder B, Wang W, Wang L, et al. Friend or foe: the dichotomous impact of T cells on neurode/re-generation during aging. *Oncotarget* 2017, 8: 7116-37.
19. Yu HT, Park S, Shin EC, Lee WW: T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med* 2016, 16: 257-63.
20. Moro-García MA, Echeverría A, Galán-Artímez MC, et al. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease. *International Journal of Cardiology*. 2014: 1-10. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.128.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
22. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323 (4): 236-41.
23. Awad AE, Kandalam V, Chakrabarti S, et al. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3Kgamma-dependent manner. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010; 298 (3): C679-92.
24. Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med*. 2017; 90 (2): 129-32. DOI: 10.15386/cjmed-751.
25. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. *Circulation* 2015; 132: 1880-90.
26. Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013; 1 (1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
27. Ptaszynska-Kopczynska K, Szpakowicz A, Marcinkiewicz-Siemion M, et al. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Arch Med Sci*. 2017 Aug; 13 (5): 1069-77. DOI: 10.5114/aoms.2016.58635.
28. Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015; 443: 71-7. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
29. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 827-40. DOI: 10.1038/nrd2660.
30. Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway a new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2011 Aug; 131 (2): 179-86. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.005.
31. Tao R, Fan Q, Zhang H, et al. Prognostic Significance of Interleukin-34 (IL-34) in Patients with Chronic Heart Failure with or Without Renal Insufficiency. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 1; 6 (4): e004911. DOI: 10.1161/JAHA.116.004911.
32. Bansal SS, Ismail MA, Goel M, et al. Activated T Lymphocytes are Essential Drivers of Pathological Remodeling in Ischemic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2017; 10: e003688, originally published February 27, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003688.
33. Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor- κ B. *Circulation* 2012; 126: 418-29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112185.
34. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015; 116: 1254-68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
35. 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- α , 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.
36. 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.
37. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1998; 351: 1091-3. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn040.
38. Sliwa K, Woodiwiss A, Candy G, et al. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1118-22.
39. Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation*. 2004; 109: 750-5.
40. Torre-Arnone 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. 2008; 371 (9608): 228-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8.
41. Simonsen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 103: 220-5.
42. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 103: 2254-9.
43. Van Tassel BW, Buckley LF, 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 Sep; 40 (9): 626-32. DOI: 10.1002/clc.22719.
44. 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: 3408-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564971.