

Самойлова Е. В., Чепурнова Д. А., Насонова С. Н., Жиров И. В., Терещенко С. Н., Коротаева А. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ЭНДОГЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ СИГНАЛИЗАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Цель	Оценка циркулирующих уровней интерлейкина 1 (ИЛ-1), растворимого рецептора ИЛ-1 типа II (ИЛ-1Р2) и антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и в стабильном состоянии.
Материал и методы	В исследование включены 42 пациента с СНсФВ и 117 пациентов с СНнФВ, госпитализированные в стационар по поводу ОДСН. Через 12 мес наблюдения повторно обследовали 31 пациента с СНсФВ и 84 пациента с СНнФВ. Их состояние оценивалось как клинически стабильное. Всем пациентам в плазме крови определяли уровни ИЛ-1, ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра.
Результаты	При ОДСН уровни ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра были выше, чем в стабильном состоянии, причем концентрации ИЛ-1Ра повысились значительно (в 3,5 раза). В зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с СНсФВ уровни ИЛ-1 были ниже, а концентрации ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра, наоборот, выше, чем у пациентов с СНнФВ. В стабильном состоянии ИЛ-1 выявлен не был, а различия уровней ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра между фракциями нивелировались.
Заключение	При ОДСН различия уровней ИЛ-1 и эндогенных ингибиторов его сигнализации ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра у пациентов с СНсФВ и СНнФВ свидетельствуют о различной степени выраженности воспалительного ответа в этих фракциях и более интенсивной нейтрализации ИЛ-1 у пациентов с СНсФВ по сравнению с пациентами с СНнФВ, что следует учитывать при терапевтической блокаде ИЛ-1.
Ключевые слова	Острая декомпенсация сердечной недостаточности; интерлейкин-1; рецептор интерлейкина-1 типа II; антагонист рецептора интерлейкина-1; фракция выброса левого желудочка
Для цитирования	Samoilova E. V., Chepurnova D. A., Nasonova S. N., Zhirov I. V., Tereschenko S. N., Korotaeva A. A. Interleukin-1 Signalling Inhibitors in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(11):67–70. [Russian: Самойлова Е. В., Чепурнова Д. А., Насонова С. Н., Жиров И. В., Терещенко С. Н., Коротаева А. А. Эндогенные ингибиторы сигнализации интерлейкина-1 при сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2025;65(11):67–70].
Автор для переписки	Самойлова Елена Виленовна. E-mail: erihter@mail.ru

Введение

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сохраняется высокий риск неблагоприятного прогноза, несмотря на прорывные достижения в области медицины. Течение ХСН циклично и характеризуется эпизодами стабильности, которые сменяются эпизодами нарастания клинической симптоматики. Особенно неблагоприятным является эпизод острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), при котором требуются срочное обращение за медицинской помощью и экстренная госпитализация. Каждый эпизод ОДСН негативно влияет на течение ХСН и увеличивает риск летального исхода. Патофизиология ОДСН многогранная и зависит от многих факторов, включая степень систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и активацию воспаления [1]. Как известно, воспаление играет важную роль в развитии и прогресси-

ровании ХСН [2]. Цитокины активно участвуют в воспалительном процессе и влияют на его выраженность. Течение воспаления в большой степени зависит от активности эндогенных противовоспалительных механизмов. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) инициирует воспалительный процесс и регулирует его интенсивность и продолжительность, запуская цитокиновый каскад. Природным ингибитором сигнализации ИЛ-1 служит антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), который конкурентно связывается с мембранным рецептором и прерывает передачу сигнала [3]. Баланс между уровнями ИЛ-1 и ИЛ-1Ра влияет на физиологические и патофизиологические эффекты ИЛ-1, и нарушение этого баланса способствует развитию и тяжести многих заболеваний [4]. Кроме того, в негативной регуляции сигнализации ИЛ-1 участвует рецептор ИЛ-1 типа II (ИЛ-1Р2), который является ловушкой ИЛ-1 и может влиять на течение заболеваний [5].

Цель

Определить и сравнить циркулирующие уровни ИЛ-1, ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра у пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и сниженной фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка при ОДСН и в стабильном состоянии.

Материал и методы

В исследование были включены 159 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ОДСН. СНнФВ (<40%) определялась у 117 пациентов, СНсФВ ($\geq 50\%$) – у 42 пациентов (табл. 1). Во всех случаях этот показатель определяли по методу Симпсона. Через 12 мес наблюдения повторное обследование прошли 115 пациентов, среди которых 31 пациент с СНсФВ и 84 пациента с СНнФВ. Их состояние оценивалось как клинически стабильное.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 287 от 20.02.2023). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не вклю-

чали больных со злокачественными новообразованиями, с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, с рестриктивными заболеваниями сердца, пациентов с выраженными нарушениями функции почек и печени, больных с клинически выраженными острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, требующими назначения специфической терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры.

Образцы венозной крови отбирали при поступлении в стационар и через 1 год наблюдения. До проведения исследования образцы плазмы хранили при температуре -80°C .

Уровни ИЛ-1, ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «MyBioSource» (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0. Результаты представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3] для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального. Для выявления статистически значимых различий между количественными переменными двух независимых

Центральная иллюстрация. Эндогенные ингибиторы сигнализации интерлейкина-1

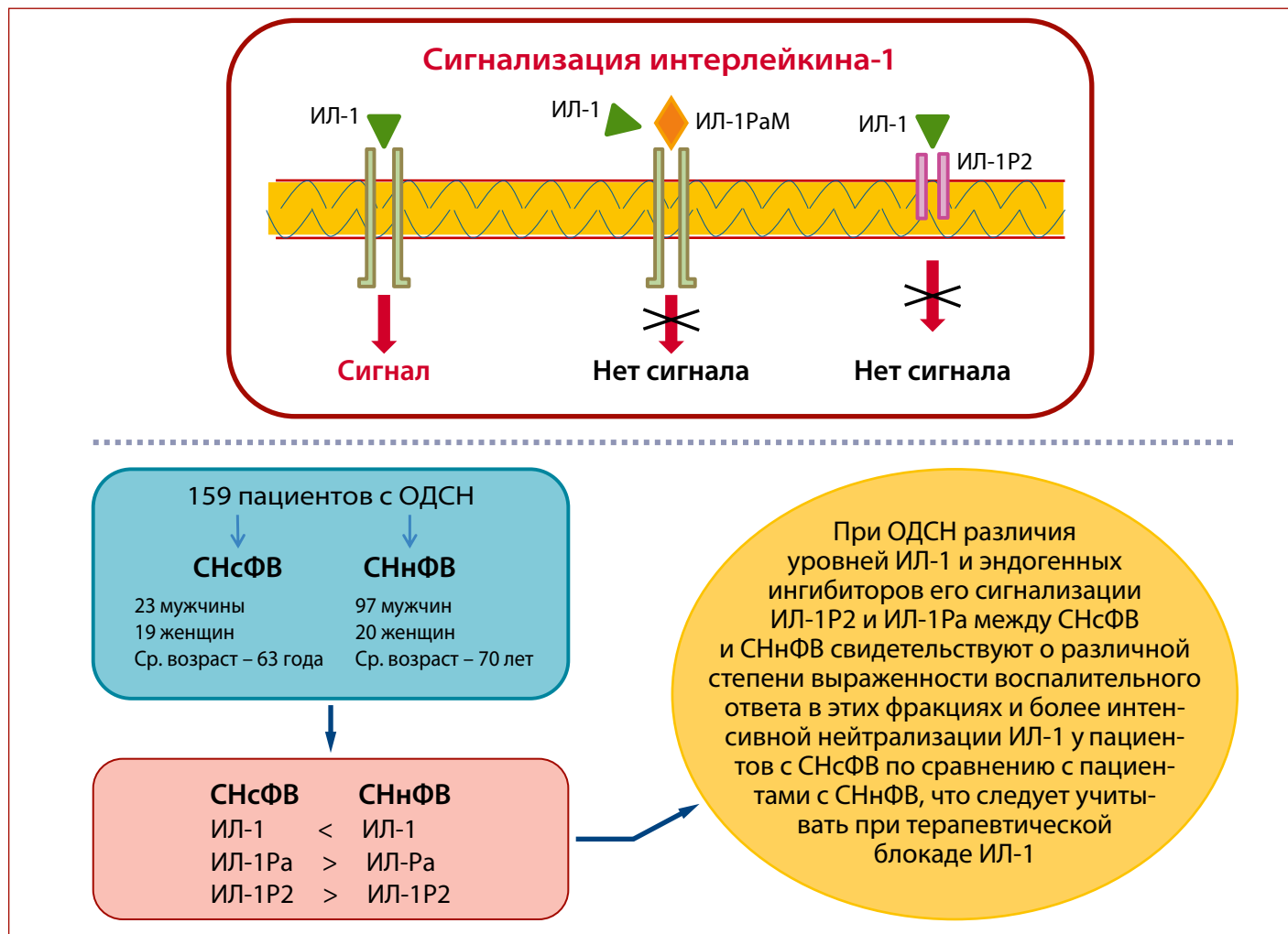


Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ОДСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	СНсФВ (n=42)	СНнФВ (n=117)
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	63 [55; 70]	70 [64; 77]
Пол (муж/жен), n (%)	23 (55)/19 (45)	97 (83)/20 (17)
Индекс массы тела, кг/м ² Ме ([Q1; Q3])	33 [28; 37]	29 [25; 34]
Курение, n (%)	11 (26)	57 (48)
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (86)	77 (66)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (31)	67 (57)
Инфаркт миокарда, n (%)	11 (26)	63 (54)
Сахарный диабет, n (%)	13 (31)	33 (28)

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Таблица 2. Уровни ИЛ-1, ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра у пациентов с ОДСН и в стабильном состоянии

Показатель	ОДСН (n=159)	Стабильное состояние (n=115)	p
ИЛ-1, пг/мл	4,15 [2,70; 6,82]	НД	–
ИЛ-1Р2, пг/мл	19 321,23 [15 155,20; 24 413,83]	16 955,37 [13 894,07; 21 697,75]	0,057
ИЛ-1Ра, пг/мл	653,17 [367,15; 981,28]	185,58 [101,34; 304,01]	<0,01

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]. НД – не детектировался. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-1Р2 – рецептор интерлейкина-1 типа II; ИЛ-1Ра – антагонист рецептора интерлейкина-1.

Таблица 3. Уровни ИЛ-1, ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра у пациентов с ОДСН и в стабильном состоянии в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	ОДСН		p
	СНсФВ, n=42	СНнФВ, n=117	
ИЛ-1, пг/мл	2,25 [1,66; 4,04]	4,27 [2,11; 6,75]	0,156
ИЛ-1Р2, пг/мл	21644,79 [17354,04; 25536,41]	18261,96 [14333,40; 24035,36]	0,180
ИЛ-1Ра, пг/мл	789,19 [519,04; 1118,64]	614,45 [315,14; 966,77]	0,042
	Стабильное состояние		p
	СНсФВ, n=34	СНнФВ, n=81	
ИЛ-1Р2, пг/мл	18347,51 [12790,24; 28137,75]	16648,76 [13991,86; 20105,59]	0,128
ИЛ-1Ра, пг/мл	244,82 [128,93; 300,18]	174,96 [92,92; 312,20]	0,316

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]. ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-1Р2 – рецептор интерлейкина-1 типа II; ИЛ-1Ра – антагонист рецептора интерлейкина-1; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

выборок, распределение которых отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни, для выявления значимых различий между количественными переменными двух взаимосвязанных выборок – критерий Вилкоксона. В целях выявления статистически значимых различий между качественными переменными в двух независимых выборках использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации ИЛ-1 и ингибиторов его сигнализации определяли у пациентов с ОДСН и в стабильном состоянии. Уровни ИЛ-1 детектировались только у пациентов с ОДСН. В стабильном состоянии ИЛ-1 в плазме пациентов не был выявлен. Концентрации ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра при ОДСН были выше, чем у пациентов в стабильном состоянии, причем уровни ИЛ-1Ра значительно (в 3,5 раза)

повысились (табл. 2). Это может указывать на более выраженный иммунный ответ при ОДСН.

Сравнение пациентов с разными фракциями выброса левого желудочка показало, что при ОДСН у пациентов с СНсФВ уровни ИЛ-1 ниже, чем у пациентов с СНнФВ, в то время как уровни ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра, наоборот, у пациентов с СНсФВ выше, чем у пациентов с СНнФВ. При стабилизации состояния различия нивелировались (табл. 3).

Обсуждение

ИЛ-1 воздействует практически на все ткани и системы организма. Избыточная и длительная продукция ИЛ-1 способствует повреждению кардиомиоцитов и запуску механизмов ремоделирования миокарда. Показано, что повышенные уровни ИЛ-1 в крови у пациентов с ОДСН ассоциировались с летальным исходом в течение года после госпитализации [6]. Высоких концентраций ИЛ-1 мы

не выявили. Возможно, это вызвано тем, что ИЛ-1 связывается с различными белками плазмы крови, такими как ИЛ-1Р2, альфа-2-макроглобулин, компоненты системы комплемента. Низкая скорость диссоциации полученных комплексов может приводить к значительному снижению концентрации ИЛ-1 при измерении. В норме в плазме крови содержится приблизительно 100 пмоль/л ИЛ-1Р2. Показано, что такая концентрация снижает обнаружение ИЛ-1 в клинических образцах на 50% [7]. К тому же ИЛ-1Р2 может подавлять образование активной формы ИЛ-1 из предшественника, что также может влиять на уровни циркулирующего ИЛ-1 [5].

Как известно, причиной СНФВ служит механическое повреждение миокарда, приводящее к его ремоделированию, в то время как при СНсФВ характерно низкоинтенсивное системное воспаление, затрагивающее миокард [8]. Следовательно, уровни маркеров, отражающих воспалительные процессы, у пациентов с СНФВ и СНсФВ могут различаться. В настоящем исследовании интересным оказалось то, что у пациентов с СНсФВ, у которых имеется хронический воспалительный процесс, уровни ИЛ-1 были ниже, чем у пациентов с СНФВ. ИЛ-1 является медиатором воспаления, и его уровни отражают степень выраженности воспалительного ответа. Более низкие концентрации ИЛ-1 при ОДСН могут быть признаком умеренного адаптивного ответа у пациентов с СНсФВ по сравнению с мощным воспалительным ответом у пациентов с СНФВ. Это предположение подтверждается ранее полученными результатами, что при ОДСН уровни другого маркера воспаления, интерлейкина-6, у пациентов с СНсФВ также были ниже, чем у пациентов с СНФВ [9].

Как ИЛ-1Р2, так и ИЛ-1Ра негативно регулируют активность ИЛ-1, но разными механизмами. ИЛ-1Р2 действует как молекулярная ловушка, связываясь с ИЛ-1

с высоким сродством. ИЛ-1Ра является антагонистом ИЛ-1 и проявляет большее сродство к мембранному рецептору, чем ИЛ-1. Конкурентно связываясь с мембранным рецептором, ИЛ-1Ра препятствует сигнализации ИЛ-1 [10]. Повышенные уровни ИЛ-1Р2 и ИЛ-1Ра могут способствовать более интенсивной нейтрализации ИЛ-1 у пациентов с СНсФВ по сравнению с таковой у пациентов с СНФВ.

Ограничения исследования

К основным ограничениям исследования можно отнести небольшое число пациентов с СНсФВ.

Заключение

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности уровни интерлейкина-1 и эндогенных ингибиторов его сигнализации различаются при сохраненной и сниженной фракции выброса левого желудочка. Это свидетельствует о различной степени выраженности воспалительного ответа при различной фракции выброса левого желудочка. В настоящее время ингибирование интерлейкина-1 исследуется в качестве нового подхода к лечению больных с сердечной недостаточностью. Наши результаты позволяют предположить, что противовоспалительная терапия будет различаться при сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Финансирование

Дополнительное финансирование не заявлено.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128(10):1468–86. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318186
2. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
3. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(4):232–41. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.4
4. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2002;13(4–5):323–40. DOI: 10.1016/S1359-6101(02)00020-5
5. Schlüter T, Schelmbauer C, Karam K, Mufazalov IA. Regulation of IL-1 signaling by the decoy receptor IL-1R2. *Journal of Molecular Medicine*. 2018;96(10):983–92. DOI: 10.1007/s00109-018-1684-z
6. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, Hernández-Vicente A, Garrido-Bravo I, Pastor-Perez F et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9):1016–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.054
7. Arend WP, Malyak M, Smith MF, Whisenand TD, Slack JL, Sims JE et al. Binding of IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. *Journal of Immunology*. 1994;153(10):4766–74. PMID: 7963543
8. Schiattarella GG, Sequeira V, Ameri P. Distinctive patterns of inflammation across the heart failure syndrome. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(6):1333–44. DOI: 10.1007/s10741-020-09949-5
9. Korotaeva AA, Samoilova EV, Zhironov IV, Mindzaev DR, Nasonova SN, Tereschenko SN. Dynamics of the Levels of Interleukin 6, Its Soluble Receptor, and Soluble Glycoprotein 130 in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;174(5):666–9. DOI: 10.1007/s10517-023-05765-7
10. Garland C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity*. 2013;39(6):1003–18. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.010