

УДК 616.12-008.46-002.2-092-08-035

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-238-253>

Для цитирования: Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Баталов Р.Е., Рябов В.В. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 238–253.

## Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации

Кручинкина Е.В.<sup>1</sup>, Рябова Т.Р.<sup>1</sup>, Баталов Р.Е.<sup>1</sup>, Рябов В.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)

Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

### РЕЗЮМЕ

Установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в том числе с низкой фракцией выброса левого желудочка, а также с острой декомпенсацией ХСН повышаются сывороточные уровни маркеров воспаления. Более того, экспериментальные исследования неоднократно демонстрировали, что активация механизмов иммунного ответа в миокарде может приводить к ремоделированию сердца и прогрессированию дисфункции левого желудочка. Тем не менее клинические исследования противовоспалительных средств, в том числе нацеленные на блокаду цитокинов, завершались в лучшем случае нейтральными или отрицательными результатами в отношении первичных конечных точек: к ухудшению ХСН или смерти больных.

В настоящем обзоре обсуждаются механизмы развития разных типов воспаления в миокарде, их иммунные медиаторы, участвующие в патогенезе ХСН и ее прогрессировании. Кроме того, обсуждается патогенез воспалительной кардиомиопатии – одной из причин дилатации сердца и сердечной недостаточности. Формулируется заключение о том, что в настоящее время требуются более точные данные и новые знания о фенотипе воспаления в ткани миокарда, которые позволят определить новые терапевтические мишени в лечении ХСН. Помимо этого в обзоре представлены современные данные о тактике ведения больных острой декомпенсацией ХСН с систолической дисфункцией, которая включает оптимальное медикаментозное лечение, инвазивную и девайсную терапию.

**Ключевые слова:** воспалительная кардиомиопатия, систолическая дисфункция, эндомикардиальная биопсия, иммуногистохимический анализ.

### ВВЕДЕНИЕ

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной медицинской и социальной проблемой. Количество

случаев ХСН в настоящее время в европейских странах составляет 15 млн, в США – 5,7 млн [1], в РФ – 7,9 млн [2]. В настоящее время подтверждаются прогнозы по увеличению количества случаев диагностированной ХСН, более того ожидается их рост на 46% к 2030 г. [3]. Большая часть бюджета здравоохранения (80%) расходу-

✉ Кручинкина Екатерина Владимировна, e-mail: katy990@mail.ru.

ется на оказание медицинской помощи больным ХСН во время госпитализации [4]. При этом около 50% случаев госпитализации в РФ приходится на госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН [2].

В 60% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и 10–15% ишемическая кардиомиопатия, как следствие ремоделирования левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, являются причинами как развития ХСН, так и ее декомпенсации [5], несмотря на то что за последние 30 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 40% за счет эффективного инвазивного и медикаментозного лечения [6]. Следует отметить, что выживаемость больных ХСН улучшилась в период 1979–2000 гг. в связи с широким внедрением современных подходов в лечении, изменяющих не только качество жизни больных, но и прогноз болезни, таких как использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов и антагонистов рецепторов минералокортикоидов (АРМК), реваскуляризации миокарда и девайсной терапии [3]. Тем не менее около 50% людей, страдающих ХСН, умирает в течение 5 лет [7], количество острых декомпенсаций ХСН не снижается. Все это свидетельствует о недостаточности наших знаний о патофизиологии синдрома ХСН, механизмах его прогрессирования и декомпенсации ХСН (ДХСН). Вопросам воспалительных реакций при ХСН уделяется большое значение. Это позволило сформулировать парадигму воспаления как причину прогрессирования ХСН, но наряду с этим результаты экспериментальных и поисковых клинических исследований не привели к появлению эффективной противовоспалительной стратегии как при синдроме ХСН, так и декомпенсации ХСН [8, 9].

Цель данного обзора – представить анализ современных данных о лечении, значении и характере воспалительных реакций миокарда больных острой декомпенсацией ХСН и (или) прогрессирующей дилатацией сердца.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В настоящее время данные крупных регистров, таких как ADHERE и OPTIMIZE-HF-HF, EHFS I и EHFS II, ESC-HF и ALARM-HF, позволяют нам судить об эпидемиологии острой сердечной недостаточности (СН). Стало известно, что примерно три четверти случаев острой СН являются

случаями ДХСН. Большая часть из них (45–60%) приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Кроме того, для этих больных характерно наличие сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) в 88% случаях, ИБС – 59% [10]. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [2].

Анализ регистров выявил масштабность проблемы госпитализаций по поводу ДХСН. При этом G. Fonarow и соавт. [11] сообщают о высокой госпитальной летальности (8,6%) и частоте повторных госпитализаций в первые 90 дней (36,2%). S. Setoguchi в своем наблюдательном исследовании установил, что среди 895 пациентов с диагнозом ХСН было 4 359 госпитализаций за 4,7 года, из них 17% (713) госпитализаций приходились на ДХСН. Частота повторных госпитализаций составила 30% в течение 2 мес, 27 – 3 мес, 38% – 6 мес следовательно, риск смерти значительно возрастает с каждой последующей госпитализацией. Мета-анализ регистров Павловской больницы г. Москвы ( $n = 617$ ), работы под руководством M. Gheorghide ( $n = 20 118$ ) и исследования «ОРАКУЛ» (РФ) ( $n = 2 496$ ) показали, что пациенты РФ, госпитализируемые в стационар, имеют существенно более тяжелое течение ХСН. Так, 72% больных в регистре M. Gheorghide госпитализировались однократно в течение предшествующего года, в свою очередь, в исследовании «ОРАКУЛ» отмечено, что в 53% случаев больные госпитализировались более двух раз в течение года [12].

Таким образом, несмотря на оптимально разработанную медикаментозную, инвазивную и девайсную терапию при ХСН, число повторных госпитализаций по поводу ДХСН не снижается. Сложившаяся ситуация определяет необходимость дальнейшего изучения патогенеза синдрома ХСН и ее декомпенсации с использованием новых высокотехнологичных методов молекулярной биологии и медицины.

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Больные ХСН неоднократно сталкиваются с периодическим ухудшением состояния (нарастание одышки, ортопноэ, появление отеков на ногах) – декомпенсацией ХСН [13]. Быстрое нарастание симптомов ХСН требует экстренной госпитализации с немедленным назначением медикаментозного лечения. Нередко обострение ХСН может наступать без явных причин, но чаще всего

оно связано с одним или несколькими факторами, такими как обострение ИБС, неконтролируемая АГ, нарушения ритма сердца, инфекции или отсутствие приверженности больного к медикаментозному лечению и несоблюдению диеты [14]. Поэтому важно определить основные факторы (причины), которые привели к ДХСН у больного, требующие контроля во избежание дальнейшего ухудшения состояния:

1. Острый коронарный синдром. Пациенты с острым коронарным синдромом должны получать лечение в соответствии с рекомендациями Европейского и национального обществ кардиологов ESC без подъема сегмента ST (NSTEMI) или с подъемом сегмента ST (STEMI).

2. Гипертонический криз. Причиной острой ДХСН является быстрое и чрезмерное увеличение АГ, как правило, проявляющееся отеком легких. Немедленное снижение артериального давления следует рассматривать в качестве основной терапевтической мишени.

3. Нарушения ритма сердца с нестабильной гемодинамикой требуют немедленной медикаментозной терапии, электрической кардиоверсии или установление временного кардиостимулятора.

4. Острые механические причины (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность), травмы сердца, повреждения во время инвазивных вмешательств, острая недостаточность клапанов сердца, острая расслаивающая аневризма.

5. Острая тромбоэмболия легочной артерии. При острой тромбоэмболии легочной артерии, являющейся причиной шока или гипотонии, рекомендуется незамедлительное специфическое лечение с реперфузией с помощью тромболизиса, катетеризации или хирургической эмболектомии согласно рекомендациям [14].

При выраженном синдроме задержки жидкости необходимо внутривенное введение диуретиков под контролем гемодинамики (систолическое артериальное давление не ниже 90 мм рт. ст.). В случае недостаточного ответа на диуретики используется ультрафильтрация, а при тяжелой почечной недостаточности – диализ [14]. Инотропные средства необходимы для спасения жизни таких больных, когда клиническое течение и прогноз зависят от состояния гемодинамики. Использование вазодилататоров приводит к уменьшению пред- и постнагрузки, увеличению ударного объема, хотя убедительных данных о позитивном влиянии на прогноз в проведенных клинических исследованиях не получено [15].

При сниженной сатурации крови кислородом показана оксигенотерапия [14]; при выраженном застое (отеке) легких у больных с тяжелой одышкой, находящихся в сознании и не отвечающих на медикаментозное лечение, применяется неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких через маску. К этому методу относятся: создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) или двухуровневая дыхательная поддержка (BiPAP). Только в редких случаях приходится прибегать к интубации трахеи и механической искусственной вентиляции легких при неэффективности вышепредставленных методов.

Применяются также механические способы поддержки кровообращения (внутриаортальная баллонная контрпульсация, миниинвазивные интрааортальные насосы (Нemorump, Viорump), экстракорпоральная мембранная оксигенация) при быстром ухудшении состояния у больных с сохраняющейся гипоперфузией на фоне инотропной поддержки, когда еще не выполнены необходимые диагностические процедуры для принятия решения о дальнейшем лечении [14, 16].

Всем больным ДХСН после стабилизации состояния показано медикаментозное лечение для изменения прогноза ХСН. В настоящее время иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы и АРМК являются краеугольным камнем оптимальной терапии для больных, страдающих ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [14].

Мета-анализ клинических исследований препаратов, влияющих на снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показал значительное снижение риска повторных госпитализаций на 24–37% и риска смерти на 14–19% соответственно. Бета-блокаторы снизили смертность на 23%, а дигоксин, в свою очередь, значительно снизил риск повторных госпитализаций на 60%, в то время как ивабрадин всего лишь на 13% [17]. На рис. представлены данные основных клинических исследований препаратов, влияющих на прогноз заболевания [14, 18, 19].

На протяжении последних десятилетий изучались нейрогормональная и цитокиновая теории прогрессирования ХСН как с помощью экспериментальных моделей на животных, так и в клинических исследованиях. Блокада нейрогормональной активности продемонстрировала существенные положительные результаты у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [18, 20, 21], этого нельзя сказать про пре-

параты, блокирующие цитокиновую активность. Выявлено много биологических активных молекул – маркеров, демонстрирующих значение воспаления в прогрессировании синдрома ХСН. Определены наиболее значимые сывороточные маркеры, отражающие активность воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и С-концевая часть провазопрессина (копептин)), гемодинамического стресса (хромогранин А, адренормедуллин, ST2, предсердный (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-термальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-pro-BNP)), фиброза миокарда (пропептид проколлинатного типа I (PINP), матриксные металлопротеиназы

(MMP-2, MMP-8), тканевый ингибитор MMP-4 и N-концевой пропептид III коллагена III (PIIINP)) [22, 23]. Однако, несмотря на достигнутые успехи поиска новых ключевых звеньев патогенеза и потенциальных терапевтических мишеней, влияние на которые позволило бы изменить клиническую ситуацию относительно частоты декомпенсации, следует констатировать факт, что частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН остается высокой. Это свидетельствует, с одной стороны, о сложности механизмов воспаления при ХСН, а с другой – о нашем недостаточном понимании причинно-следственных взаимоотношений и вариантов воспалительных реакций как основы прогрессирования и обострения ХСН [21].

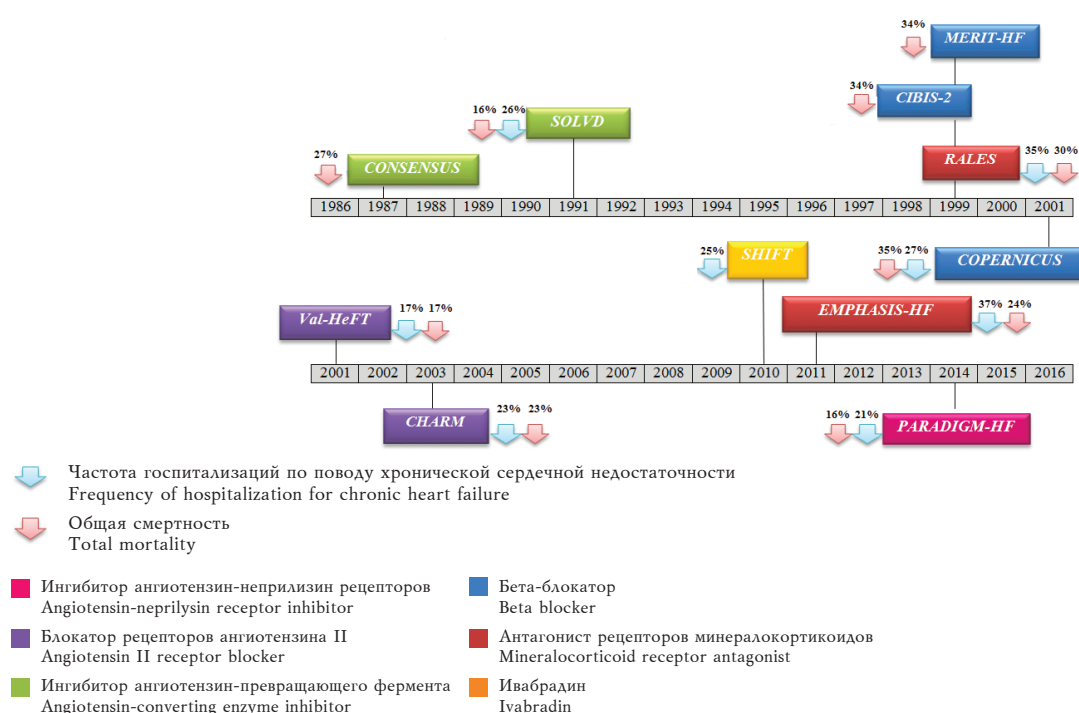


Рисунок. Основные клинические исследования препаратов, влияющих на прогноз ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Figure. The main clinical studies of drugs that affect the prognosis of chronic heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction

Продолжение разработки нейрогормональной теории прогрессирования ХСН привело к появлению препаратов, влияющих на систему натрийуретических пептидов. Синтетический натрийуретический пептид Я-типа – несеретид – прошел клинические испытания, однако не доказал способность уменьшать риск смерти или частоту повторных госпитализаций по поводу ДХСН в течение 30 дней по сравнению с плацебо [24].

Рекомбинантный аналог человеческого пептидного гормона релаксина-2 – многообещающий гемодинамический активный препарат с множе-

ством протективных эффектов на сердце, почки и печень путем ингибирования воспаления, окислительного стресса, некроза клеток и фиброза ткани, а также стимуляции ангиогенеза [25]. Однако в клинических испытаниях серелаксин не показал влияния на долгосрочные исходы по сравнению со стандартной терапией ДХСН [26].

К препаратам, обладающим кардиотоническими свойствами относится левосимендан, который в клинических испытаниях улучшил клиническое состояние больных в течение первых 5 дней. Однако применение левосимендана было относи-

тельно недолгим, поскольку он не смог доказать эффективность в снижении смертности от всех причин через 180 дней, кроме того, обладал аритмогенным эффектом и показал более высокий риск смерти по сравнению с плацебо [24, 27].

Завершены и выполняются исследования двух новых препаратов: уларитида и TRV0027 [28]. Уларитид – синтетическая форма натрийурети-

ческого пептида, вырабатывающегося в почках, оказал только краткосрочный (во время инфузии) положительный эффект [28]. Смешанный лиганд, антагонист рецепторов ангиотензина II TRV0027 разочаровал ожидания исследователей, не влиял на одышку, продолжительность пребывания в больнице по сравнению с плацебо, частоту повторных госпитализаций [28] (табл. 1).

Т а б л и ц а 1  
T a b l e 1

Препараты при острой сердечной недостаточности Medications for acute heart failure					
Название препарата (исследование) Name of the drug (clinical trial)	Механизм действия Mechanism of action	Эффект Effect	Основной побочный эффект Main side effect	Снижение смертности Reduction in mortality	Источник Source
Несиритид (Ascend-HF) Nesiritide (Ascend-HF)	Синтетический натрийуретический пептид В-типа Synthetic B-type natriuretic peptide	Уменьшение одышки Dyspnea reduction	Гипотония Hypotonia	Не снижает Does not reduce	[18, 22, 24]
Левосимендан (LIDO, SURVIVE, REVIVE) Levosimendan (LIDO, SURVIVE, REVIVE)	Кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сократительных белков к Ca <sup>2+</sup> путем связывания с тропонином С миокарда Cardiotonic agent that increases the sensitivity of contractile proteins to Ca <sup>2+</sup> by binding to troponin C myocardium	Увеличение сократимости миокарда Increased myocardial contractility	Аритмогенный эффект, Сильные головные боли Arrhythmogenic effect Severe headaches	Снижает Reduces	[18, 23, 27]
Серелаксин (RELAX-AHF, RELAX-AHF II) Serelaxin (RELAX-AHF, RELAX-AHF II)	Рекомбинантный аналог человеческого пептидного гормона релаксина-2 Recombinant analogue of human peptide hormone relaxin-2	Уменьшение одышки, вазодилатация, уменьшение почечной недостаточности Dyspnea reduction, vasodilation, reduction of renal failure	Гипотония Hypotonia	Снижает Reduces	[18, 22, 24–26]
Уларитид (TRUE-AHF) Ularitide (TRUE-AHF)	Синтетическая форма натрийуретического пептида Synthetic form of natriuretic peptide	Уменьшение одышки, вазодилатация, увеличение почечного кровотока, снижение давления заклинивания легочной артерии Dyspnea reduction, vasodilation, increased renal blood flow decrease in pulmonary artery wedging pressure	Гипотония Hypotonia	Нет данных N/a	[18, 22, 24]
TRV027 (BLAST-HF)	Селективный антагонист рецепторов ангиотензина II Selective Angiotensin II Receptor Antagonist	Уменьшение одышки Dyspnea reduction	–	–	[18, 22, 24]
Омекамтив мекарбил (ATOMIC-HF, COSMIC-HF) Omcamtiv mecarbil (ATOMIC-HF, COSMIC-HF)	Активатор кардиомиозина Cardiomyosin activator	Уменьшение одышки, повышение ударного объема, повышение ФВ ЛЖ Dyspnea reduction, increase in stroke volume, increase in LV EF	Ишемия миокарда Myocardial ischemia	–	[4, 22, 24, 29]

В настоящее время появляются новые потенциальные мишени по результатам экспериментальных данных в лечении и профилактике ДХСН [28], однако поиск новых лекарственных средств для купирования и предотвращения данной патологии не является столь успешным.

## ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХСН

Поскольку в настоящее время частой причиной развития ХСН как в Европе, так и в России являются ИБС и инфаркт миокарда [30], то основными методами лечения и профилактики ишемической этиологии заболевания являются чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ). Однако единого мнения специалистов по влиянию КШ и ЧКВ на течение и исход ХСН не существует. Этой проблеме в отличие от больных ИБС без ХСН посвящено не так много исследований. В 1970-х гг. выполнены три крупных клинических исследования, одним из которых был регистр CASS. В общей сложности 2 234 пациента со стабильной ИБС рандомизированы для проведения КШ или получения медикаментозной терапии [31–33]. Несмотря на исключение пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%), мета-анализ данных исследований выявил, что у 7,2% рандомизированных пациентов ФВ ЛЖ ≤40%. И только у 4,0% из них наблюдались первичные симптомы ХСН, а не стенокардии [34], отсутствие значимого преимущества хирургического лечения над оптимальной медикаментозной терапией ХСН на отдаленные конечные точки.

Одним из последних многоцентровых исследований является STICH, в которое были включены 1 212 больных со стабильной ИБС, страдающих ХСН с ФВ ЛЖ <35%. Сформированы три группы больных: медикаментозное лечение, КШ и медикаментозное лечение, КШ с пластикой ЛЖ и медикаментозным лечением. Выявлены некоторые преимущества КШ в сравнении с медикаментозной терапией по сердечно-сосудистой смертности (33% против 28%,  $p = 0,05$ ) и комбинированным вторичным конечным точкам (смертность по сердечно-сосудистым причинам, смерть от любой причины или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) – 68% против 58%,  $p < 0,0001$ .

Однако польза КШ по анализу первичной конечной точки – смертность от любых причин – не подтверждена [16, 36, 37]. Данных за профилактическое влияние КШ или КШ с реконструкцией ЛЖ на частоту декомпенсации ХСН в доступной литературе не получено. А летальность и количество

осложнений после хирургического лечения напрямую коррелируют с величиной ФВ ЛЖ [14, 38].

Недавно Н.В. Шашкова и соавт. представили исследование среди больных со стабильной стенокардией функционального класса (ФК) II–III и наличием ХСН ФК II–III по NYHA с ФВ ЛЖ <40% и успешно выполненной ангиопластикой. Авторы заключили, что ишемическая кардиомиопатия выступает в роли неблагоприятного фактора при восстановлении коронарного кровотока и улучшения перфузии, а успешно выполненная ЧКВ у больных со сниженной ФВ ЛЖ не способствует росту ФВ ЛЖ и улучшению регионального движения стенок ЛЖ [39].

Надо понимать, что исследований по изучению влияния хирургического лечения на исход заболевания, в которые были бы включены пациенты с четко определенной ХСН, мало, а исследований среди больных с ДХСН и вовсе нет, вероятнее всего это обусловлено тяжелым состоянием больных и высокой интра- и постоперационной летальностью. В случаях механического повреждения (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность, травмы сердца, повреждения во время инвазивных вмешательств) как причины развития ДХСН данные рекомендации по реваскуляризации миокарда основываются исключительно на мнении экспертов.

Что касается стабильного состояния больных с ИБС и проявлениями ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<35%), то им рекомендована реваскуляризация миокарда в следующих случаях. Коронарное шунтирование показано пациентам с выраженным стенозом ствола или его эквивалентом – проксимальным стенозом передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (I, C), а также пациентам с выраженным стенозом ПНА или многососудистым поражением для снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (I, A). Аневризмэктомия ЛЖ во время КШ должна рассматриваться у пациентов с большой аневризмой ЛЖ, если есть риск разрыва, большой тромб или аневризма вызывает аритмии (IIa, C). Реваскуляризация миокарда должна рассматриваться при наличии живого миокарда (IIa, B).

Коронарное шунтирование с хирургической реконструкцией ЛЖ может рассматриваться у пациентов с рубцом в бассейне ПНА, особенно если предсказуемо достигим послеоперационный конечный диастолический объем <70 мл/м<sup>2</sup> (IIb, B). ЧКВ может рассматриваться, если позволяет анатомия, при наличии живого миокарда, а хирургия не показана (IIb, C) [40].

Еще одним актуальным вопросом среди больных, страдающих ХСН с систолической дисфункцией ишемического генеза, является внезапная сердечная смерть, возникающая в 80–85% случаях [37]. Это послужило причиной продолжения поиска новых электрофизиологических методов лечения ХСН. Проводились крупные рандомизированные исследования для оценки эффективности бивентрикулярной электрокардиостимуляции при лечении пациентов с ХСН (PATH-CHF I, PATH-CHF II, MUSTIC, MIRACLE) и по использованию имплантации кардиодефибриллятора (ИКД) для профилактики ВСС с ХСН (MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT) [39, 41, 42]. Результаты исследования RESCUE, проводимого среди больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, показали значительное снижение общей смертности в группе больных после КШ (35,8%) и кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) (15,3%), уменьшение числа повторных госпитализаций – 9,9% против 28,7% [43]. По результатам мета-анализа

крупных рандомизированных исследований показано достоверное снижение риска смерти на 20% при ИКД и КРТ [17].

Использование КРТ является клинически доказанным методом лечения ХСН, сопровождающейся диссинхронией сердца. Направлено КРТ на улучшение качества жизни, клинического статуса ХСН и увеличение продолжительности жизни за счет обратного ремоделирования сердца и повышения ФВ ЛЖ. Однако стоит заметить, что при ишемической кардиомиопатии улучшить ФВ ЛЖ сложнее, поскольку обратное ремоделирование происходит менее благоприятно [14]. Существует значительное количество нереспондеров – лиц, у которых не удавалось достичь предполагаемого эффекта от КРТ и ИКД, что явилось основной причиной проведения клинических исследований, направленных на уточнение критериев для отбора пациентов на данный вид оперативного лечения. Основные исследования представлены в табл. 2 [14, 44–46].

Т а б л и ц а 1  
Table 1

Клинические исследования с использованием девайсной терапии у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ Clinical trials using device therapy in patients with CHF and LV EF		
Название, год Name, year	Исследование Clinical trial	Результат Result
MUSTIC SR, 2001	Проспективное рандомизированное, перекрестное слепое исследование среди 67 пациентов с ХСН ФК III по NYHA, ФВ ЛЖ < 35% с QRS 150 мс и более, СР A prospective randomized, cross-over blind study among 67 patients with CHF FC III by NYHA, LV EF < 35% with QRS 150 ms or more, SR	Резкое сокращение количества госпитализаций по поводу ХСН; улучшение ФК ХСН по NYHA; улучшение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам A sharp reduction in the number of hospitalizations for heart failure; improvement of CHF FC by NYHA; improvement of the quality of life and exercise tolerance
MIRACLE, 2002	Проспективное рандомизированное, перекрестное двойное слепое исследование среди 323 пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA, ФВ ЛЖ ≤ 35% с QRS 150 мс и более, СР A prospective randomized, cross-double-blind study among 323 patients with CHF FC III – IV by NYHA, LV EF ≤ 35% with QRS 150 ms and more, SR	Улучшение ФВ ЛЖ и снижение митральной регургитации у пациентов с КРТ, по сравнению с ОМТ; уменьшение массы миокарда ЛЖ; улучшение диастолической функции ЛЖ Improvement of LV EF and reduction of mitral regurgitation in patients with CRT, compared with ODT; decrease in LV myocardial mass; improvement of LV diastolic function
MIRACLE ICD, 2003	Рандомизированное, двойное слепое параллельно контролируемое исследование среди 369 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией, ФВ ЛЖ ≤ 30%, длительностью комплекса QRS 130 мс и более и ХСН ФК I–II по NYHA, СР A randomized, double-blind, parallel controlled study among 369 patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, LV EF ≤ 30%, QRS complex duration of 130 ms and more, and CHF FC I–II by NYHA, SR	Существенное снижение смертности от ХСН в группе с КРТ-Д, чем среди пациентов с ИКД; снижение госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН в группе с КРТ-Д (при исходном QRS 150 мс и более) на 41%; уменьшение объема ЛЖ и увеличением ФВ ЛЖ Significant reduction in mortality from CHF in the group with CRT-D as compared to patients with ICD; a decrease in hospitalizations for progression of CHF in the group with CRT-D (with an initial QRS of 150 ms or more) by 41%; decrease in LV volume and increase in LV EF

COMPANION, 2004	<p>Рандомизированное. Сравнение трех групп (КРТ, КРТ-Д, ОМТ) среди 1 520 пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 35\%</math> и QRS 120 мс и более, СР</p> <p>Randomized. Comparison of three groups (CRT, CRT-D, ODT) among 1 520 patients with CHF FC III–IV by NYHA, LV EF <math>\leq 35\%</math> and QRS 120 ms and more, SR</p>	<p>В группе КРТ в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН на 19% по сравнению с группой ОМТ. В группе КРТ-Д в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН на 20% по сравнению с группой ОМТ. В группе КРТ-Д в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин на 36% по сравнению с группой ОМТ</p> <p>In the CRT group in combination with ODT, the risk of all-cause mortality or hospitalization for CHF decreased by 19% compared with the ODT group.</p> <p>In the group, CRT-D combined with ODT decreased the risk of all-cause mortality or hospitalization for CHF by 20% compared with the ODT group.</p> <p>In the group of CRT-D in combination with ODT, the risk of all-cause mortality decreased by 36% compared with the ODT group</p>
CARE-HF, 2005	<p>Проспективное рандомизированное исследование двух групп ОМТ против ОМТ и КРТ у 813 пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 35\%</math>, QRS 120 мс и более, СР</p> <p>A prospective randomized study of two groups of ODT against ODT and CRT in 813 patients with CHF FC III–IV by NYHA, LV EF <math>\leq 35\%</math>, QRS 120 ms and more, SR</p>	<p>Увеличение ФВ ЛЖ на 3,7% через 3 мес и 6,9% через 18 мес; увеличение ФВ ЛЖ на 25% в группе КРТ по сравнению с медикаментозной терапией; сокращение нарушения внутрижелудочковой проводимости, митральной регургитации и конечного систолического объема</p> <p>The increase in LV EF by 3.7% after 3 months and 6.9% after 18 months; an increase in LV EF by 25% in the CRT group compared with drug therapy; reduction of intraventricular conduction, mitral regurgitation and end systolic volume</p>
REVERSE, 2008	<p>Проспективное рандомизированное, перекрестное двойное слепое исследование. Сравнение двух групп КРТ/КРТ-Д и ОМТ среди 610 пациентов с ХСН ФК I–II по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 40\%</math>, СР</p> <p>A prospective, randomized, cross-over double-blind study. Comparison of two groups of CRT / CRT-D and ODT among 610 patients with CHF FC I–II by NYHA, LV EF <math>\leq 40\%</math>, SR</p>	<p>В группе с КРТ/КРТ-Д достоверно уменьшились размеры ЛЖ; увеличилась продолжительность жизни с КРТ на 2,26 года по сравнению с ОМТ; улучшился клинический статус по сравнению с контрольной группой</p> <p>In the group with CRT / CRT-D, the size of the LV was significantly reduced; life expectancy increased from CRT by 2.26 years compared with the ODT; clinical status has been improved compared to control group</p>
MADIT-CRT, 2009	<p>Рандомизированное исследование двух групп (КРТ и КРТ-Д) среди 1 820 пациентов с ишемической или неишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ <math>\leq 30\%</math>, QRS 130 мс или более, СР</p> <p>Randomized study of two groups (CRT and CRT-D) among 1,820 patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy with LV EF <math>\leq 30\%</math>, QRS 130 ms or more, SR</p>	<p>Снижение событий ХСН на 41% в группе с КРТ (с исходным QRS 150 мс или более); снижение объема ЛЖ и улучшение ФВ ЛЖ</p> <p>Decrease in CHF events by 41% in the group with CRT (with initial QRS 150 ms or more); decrease in LV volume and improvement of LV EF</p>
RAFT, 2010	<p>Сравнение двух групп с КРТ и КРТ-Д среди пациентов с ХСН ФК II–III по NYHA, ФВ ЛЖ <math>\leq 30\%</math>, QRS 120 мс и более с СР или ФП</p> <p>Comparison of two groups with CRT and CRT-D among patients with CHF FC II–III by NYHA, LV EF <math>\leq 30\%</math>, QRS 120 ms and more with SR or AF</p>	<p>Снижение объема ЛЖ и улучшение ФВ ЛЖ; в группе КРТ-Д частота госпитализаций и смертей, связанных с ХСН, общая смертность достоверно ниже, чем в группе ИКД</p> <p>Reduction of LV volume and improvement of LV EF; in the group of CRT-D, the frequency of hospitalizations and deaths associated with CHF, the overall mortality is significantly lower than in the ICD group</p>

П р и м е ч а н и е. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия; КРТ-Д – кардиоресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИКД – имплантация кардиодефибриллятора; СР – синусовый ритм; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ФП – фибрилляция предсердий.

N o t e. CHF – chronic heart failure; FC – functional class; CRT – cardiac resynchronization therapy; CRT-D – cardiac resynchronization therapy with defibrillator function; LVEF – left ventricular ejection fraction; ICD – implantation of cardiac defibrillator; SR – sinus rhythm; ODT – optimal drug therapy; AF – atrial fibrillation.



Таким образом, ИКД показана больным с ХСН и ФВ ЛЖ < 5%, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, с целью снижения риска внезапной сердечной смерти.

В свою очередь, КРТ рекомендована симптомным больным с ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS  $\geq 150$  мс, с блокадой левой ножки пучка Гиса, ФВ  $\leq 35\%$ , несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности (I, A) [14].

Больным с симптомами ХСН, со сниженной ФВ ЛЖ и незначительной удлинённой продолжительностью QRS, но которые не соответствуют критериям для КРТ, проводится модуляция сердечного сокращения. Это метод, основанный на стимуляции сердца в абсолютный рефрактерный период, оказывающий положительный инотропный эффект, как и КРТ, увеличивает сократимость сердца без увеличения потребности миокардом в кислороде [47].

Больные с терминальной стадией ХСН, плохо поддающейся медикаментозному лечению, становятся претендентами на трансплантацию сердца. Учитывая тот факт, что трансплантация сердца в РФ практически не проводится, были разработаны альтернативные методы ведения пациентов (системы вспомогательного кровообращения) [15]. Искусственный левый желудочек (ИЛЖ) используется для ожидания пересадки сердца, разгрузки миокарда для восстановления его функции и как средство «окончательной терапии» – аналог искусственного сердца при невозможности трансплантации [15].

Результаты исследования REMATCH по постановке ИЛЖ Thoratec с терминальной стадией ХСН по сравнению с медикаментозной терапией показали снижение летальности в течение 1-го наблюдения в группе с ИЛЖ (8%) по сравнению с контрольной группой (23%). Аналогичная ситуация с летальностью была в течение 2 лет наблюдения (25 и 52% соответственно), снижение риска смерти составило 48%. В настоящее время созданы усовершенствованные ИЛЖ, представленные HeartMate II, HeartMate III [14, 15, 48]. Основное преимущество ИЛЖ третьего поколения в том, что он имплантируется интраорально, тем самым геморрагические и инфекционные осложнения сводятся к минимуму [14, 49]. После имплантации ИЛЖ до трансплантации сердца доживают примерно 70–80% больных, тогда как при инотропной поддержке с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее – лишь 36%. Из этих больных примерно

80% после трансплантации сердца выписываются домой [15].

Учитывая дороговизну и труднодоступность альтернативных методов лечения резистентной ХСН, смертность остается высокой, что обуславливает необходимость поиска новых мишеней патогенетической медикаментозной терапии ХСН, предотвращающей ее декомпенсацию.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ ИБС И ХСН ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Воспаление – это универсальная реакция на любое повреждение в организме, и ишемия миокарда не является исключением [50, 51]. Врожденный иммунитет обеспечивает глобальную неспецифическую защиту от патогенов и (или) повреждение тканей, в то время как адаптивная иммунная система обеспечивает высокоспецифичный ответ, который опосредуется В- и Т-клетками [21]. Учитывая тот факт, что ишемия миокарда – наиболее распространенная этиология развития ХСН, большое внимание уделяется изучению активации системы врожденного иммунитета при ишемическом повреждении миокарда, включающее активацию Toll-подобных рецепторов и фактора транскрипции  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), который управляет продукцией цитокинов и хемокинов. Помимо этого происходит активация системы комплемента и рецепторов конечных продуктов гликирования [49, 52–54].

Во время ишемии миокарда в крови повышается концентрация маркеров воспалительного ответа, таких как цитокины, интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , IL-6, -8, -10; TNF- $\alpha$ ; молекулы адгезии и др. В начале воспаления последовательно начинают секретироваться TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и -6 [55]. Затем IL-6 начинает подавлять выработку IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса, тем самым оказывая как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Основное действие IL-6 связано с оказанием кофакторного действия на пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток. Обнаружена также способность IL-6 переводить воспаление из острой фазы в хроническую с привлечением мононуклеаров. Еще один провоспалительный цитокин, IL-8, который участвует в инициации и поддержании воспаления, отвечает за индукцию адгезивных молекул. TNF- $\alpha$  влияет на эндотелий, усиливает экспрессию молекул адгезии, активирует макрофаги,

нейтрофилы, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Исследования установили, что выраженность экспрессии IL-1 $\beta$  зависит от тяжести течения стенокардии, а экспрессия IL-6 и TNF- $\alpha$  коррелирует с неблагоприятным прогнозом ИБС. Основными негативными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, ремоделирование сердца, активация апоптоза кардиомиоцитов. В свою очередь, IL-10 является сильным деактиватором моноцитов и супрессором различных провоспалительных цитокинов. Доказано, что IL-10 уменьшает тяжесть воспалительного ответа и приводит к благоприятному ремоделированию сердца. Также разрешению воспаления и восстановлению тканей способствует TNF- $\beta$ , ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [55, 56].

При несостоятельности иммунного ответа острое воспаление при ишемии миокарда переходит в хроническое, способствует ремоделированию сердца, и как следствие, развитию ХСН [57]. В немногих клинических исследованиях изучалась роль иммунных клеток у больных с ХСН ишемического генеза. Последние данные свидетельствуют о роли Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в прогрессировании ХСН. TLR4 экспрессируется на клеточной поверхности кардиомиоцитов и миелоидных клеток и распознает специфические лиганды, связанные с повреждением, называемые дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами (ДАМП) и патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые образуются из поврежденных клеток-хозяев и патогенов соответственно. Передача сигнала осуществляется через NF- $\kappa$ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза. Многие триггеры, включая ишемию, могут стимулировать кардиомиоциты для высвобождения ДАМП, такие как белок теплового шока, группа белков высокой подвижности (box-1 (HMGB1), аденозинтрифосфат) и реактивные виды кислорода. Кроме того, повышение активности TLR4 приводит к прогрессированию ХСН, а блокада TLR4 улучшает функцию левого желудочка при ИКМП. Возможно предположить, что постоянное стимулирование TLR4 приводит к прогрессированию ХСН, по-видимому, через ДАМП [50, 51].

Несколько исследований продемонстрировало повышенную экспрессию и выделение воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1, -6, -18, кардиотрофин-1 (CT-1) и Fas-лиганда, а также несколько хемокинов (например, моноцитарный хемоаттрактантный пептид (MCP)-1/

CCL2, IL-8/CXCL8, CXCL16 и CCL21) у пациентов с ХСН [55]. Уровень этих молекул в плазме, по-видимому, напрямую зависит от ФК NYHA и ФВ ЛЖ. Ряд экспериментальных исследований показал, что биологические эффекты цитокинов могут объяснять некоторые аспекты синдрома ХСН, а патогенную роль воспалительных цитокинов при ХСН подтверждают различные модели, представленные с помощью трансгенных мышей. Таким образом, воспалительные цитокины могут модулировать функции миокарда различными механизмами, включая стимуляцию гипертрофии и фиброза путем прямого воздействия на кардиомиоциты и фибробласты, ухудшение сократительной функции миокарда путем воздействия на внутриклеточный транспорт кальция и трансдукцию сигнала через  $\beta$ -адренергические рецепторы, индукцию апоптоза и стимуляцию генов, участвующих в ремоделировании миокарда [57].

Гибель клеток миоцитов играет важную роль в прогрессировании ХСН. Апоптоз и некроз происходят в зонах повреждения и воспаления в миокарде, причем апоптоз является доминирующим процессом на начальных стадиях после ишемического повреждения миокарда. Развитие ХСН может быть вызвано значительными потерями миоцитов в острую фазу ишемии миокарда, а также благодаря хроническому апоптозу. Однако гибель клеток, не локализованная в пораженной ишемической зоне, а в более отдаленных участках миокарда, приводит к уменьшению сократительных резервов и, следовательно, к прогрессированию ХСН [50].

Несмотря на накопленные знания, проведенные исследования с этанерсептом (RENEWAL) [58], инфликсимабом (АТТАСН) [59] и АСCLAIM [60], направленные на медикаментозную блокаду различных цитокинов, показали нейтральные или негативные результаты в лечении ХСН [10, 50]. Полученные данные подтверждают несостоятельность цитокиновой теории [49, 54, 59], которая не может дать целостного представления о воспалительном механизме развития ХСН. Это послужило основой для начала изучения клеточно-молекулярного фенотипа воспаления ткани миокарда с помощью современных технологий [61].

В настоящий момент для определения клеточно-морфологического характера воспалительного инфильтрата в ткани миокарда используется эндомиокардиальная биопсия с последующим выполнением иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическими критериями воспаления являются присутствие по меньшей мере 14 лейкоцитов/мм<sup>2</sup> в миокарде, включая до

4 моноцитов/ $\text{мм}^2$  и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов [56]. Более того, иммуногистохимическое исследование позволяет верифицировать кардиотропные вирусы, такие как энтеровирус (особенно Коксаки), вирус герпеса человека 1- и 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа, аденовирус, парвовирус В19 и вирус Эпштейна – Барра [56, 57, 61].

Часто встречаемым типом воспаления в ткани миокарда является вирусное, однако немалую роль в remodelировании сердца и прогрессирование ХСН играют аутоиммунное воспаление, а также сочетание вирусного и аутоиммунного воспалений [61]. Аутоиммунное воспаление определяется при наличии иммуногистохимических критериев воспаления и сывороточных сердечных аутоантител при отсутствии кардиотропных вирусов в ткани миокарда [62].

Важное прогностическое значение неблагоприятного исхода имеет обнаружение иммуногистохимических данных воспалительной инфильтрации и экспрессии в миокарде HLA класса II, а не обнаружение вирусного генома [53]. Блокировка TLR4 приводит к элиминации вируса и уменьшению очага повреждения в миокарде, а TLR3 и TLR9 необходимы для распознавания вируса и формирования противовирусного ответа. В свою очередь, блокировка TLR3, TLR9, а также уменьшение количества моноцитов, макрофагов и дендритных клеток могут привести к смерти от вирусного миокардита. При этом активация макрофагов и подавление активности моноцитов приводят к благоприятному исходу. Это указывает на то, что эффекты моноцитов и макрофагов еще не определены до конца [56].

Уже давно известно, что распознавание антигенов хозяев и образование аутоантител у части больных могут инициировать и (или) поддерживать воспаление и таким образом способствовать прогрессированию ХСН. Экспериментальная модель воспалительной реакции при СН на животных показала важность высвобождения ДАМП и активацию моноцитов в патогенезе аутоиммунного воспаления, приводящего к дисфункции ЛЖ. При этом ингибирование рекрутирования моноцитов с помощью коротких интерферирующих РНК (siRNA) CCR2 привело к снижению иммунной клеточной инфильтрации, фиброзу и увеличению ФВ ЛЖ [62]. Доказана регуляторная роль IL-17A, вырабатываемого Т-хелперами (Th17) в прогрессировании ХСН и приводящего к дисфункции ЛЖ. Нейтрализация IL-17A уменьшает воспалительный ответ, включая снижение некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 $\beta$

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. Однако неясна роль IL-17A при ишемической кардиомиопатии или инфекционном воспалении [56]. В последнее время стало известно, что при прогрессировании СН наблюдается увеличение дифференцировки Т-лимфоцитов и уровня IL-6, что свидетельствует об ускоренном старении иммунной системы, оказывая негативное влияние на адаптивную иммунную реакцию и провоцируя аномальные эффекты воспаления [63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль воспалительной реакции в патогенезе ишемии ХСН хорошо изучена [39]. Вместе с тем противовоспалительных средств, оказывающих влияние на патогенез и исходы ХСН, в данный момент не разработано. Это наталкивает на мысль о разнообразии типов воспаления в ткани миокарда. Остается открытым вопрос о клиническом течении при различных типах воспаления. Неясным остается и тот факт, что у одних воспалительная реакция, развивающаяся на повреждение миокарда, разрешается самостоятельно, а у других приводит к развитию дисфункции ЛЖ и кардиомиопатии. Нерешенные вопросы требуют проведения трансляционных и экспериментальных исследований, направленных на изучение воспалительного компонента в патогенезе ХСН и ее декомпенсации.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано Федеральной целевой программой «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miry T., Peacock F.W., McMurray J.J., Bueno H., Christ M., Maisel A.S., Cullen L., Cowie M.R., Di Somma S., Martín Sánchez F.J., Platz E., Masip J., Zeymr U., Vrints C., Price S., Mebazaa A., Mueller C. European Society of Cardiology – acute cardiovascular care association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *European Heart*

- Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016; 1–10. DOI: 10.1177 / 2048872616633853.
2. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014; 29 (3): 8–12. [Garganeyeva A.A., Bauer V.A., Borel' K.N. Pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review) *Sibirskiy meditsinskiy zbornal (Tomsk) – Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014; 29 (3): 8–12 (in Russ.)].
  3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., Ferranti S., Després J., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jiménez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics – 2016 update. A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 135 (20): e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
  4. Teerlink J.R., Alburikan K., Metra M., Rodgers J.E. Acute decompensated heart failure update. *Current Cardiology Reviews*. 2015 Feb., 11 (1): 53–62. DOI: 10.2174/1573403X09666131117174414.
  5. Энглевский Н.А., Гутор С.С., Шилов Б.В., Казаков В.А., Андреев С.А., Суходоло И.В. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией. *Медицинские информационные системы*. 2014; 2: 33–39. [Englevskiy N.A., Gutor S.S., Shilov B.V., Kazakov V.A., Andreyev S.L., Sukhodolo I.V. Creation of a software package for automation of myocardial morphometry when choosing the method of surgical treatment of patients with ischemic cardiomyopathy. *Meditsinskie informatsionnye sistemy*. 2014; 2: 33–39 (in Russ.)].
  6. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 1: 11–15. [Oganov R.G. New opportunities for improving the quality and life expectancy of patients with stable coronary heart disease. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2015; 1: 11–15 (in Russ.)].
  7. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure. *NIH Public Access*. 2013; 113 (6): 646–659. DOI: 10.1161 / CIRCRESAHA.113.300268.
  8. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии. *Сердечная недостаточность*. 2011; 2: 93–100. [Kovaleva O.N. Correction of cytokine aggression in heart failure: theoretical background and practical realities. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2011; 2: 93–100 (in Russ.)].
  9. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T., Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016; 21 (2): 169–176. DOI: 10.1007 / s10741-016-9533-z.
  10. Farmakis D., Parisis J., Lekakis J., Philippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Rev. Esp. Cardiol*. 2015; 68 (3): 245–248. DOI: 10.1016/j.rec.2014.11.004.
  11. Gheorghide M., Vaduganathan M., Fonarow G. et al. Rehospitalization for heart failure problems and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61 (4): 391–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.
  12. Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Повторные госпитализации у больных с синдромом острой декомпенсации ХСН. Особенности, прогностическая значимость, новые подходы к снижению риска их возникновения. *Российский медицинский журнал. Кардиология*. 2013; (12): 612–616. [Arutyunov A.G., Arutyunov G.P. Repeated hospitalizations in patients with the syndrome of acute decompensation of CHF. Features, prognostic significance, new approaches to reducing the risk of their occurrence. *Rossiyskiy meditsinskiy zbornal. Kardiologiya – Russian Medical Journal*. 2013; (12): 612–616 (in Russ.)].
  13. Piepoli M., Binno S., Villani G.Q., Cabassi A. Management of oral chronic pharmacotherapy in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (2): 321–326. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2014.07.085.
  14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parisis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., Meier P. 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. *European Heart Journal*. 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  15. Чазов Е.И. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; 2: 4–36. [Chazov E.I. Diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zbornal – Eurasian Heart Journal*. 2014; 2: 4–36 (in Russ.)].
  16. Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Вспомогательное кровообращение и сердечная недостаточность. *Неотложная кардиология*. 2015; 3: 3–9. [Akchurin R.S., Tereshchenko S.N. Auxiliary blood circulation and heart failure. *Neotlozhnaya kardiologiya – Emergency Cardiology*. 2015; 3: 3–9 (in Russ.)].

17. Thomsen M.M., Lewinter C., Kshber L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC Heart Failure*. 2016; 3 (4): 235–244. DOI: 10.1002/ehf2.12094.
18. Metra M., Teerlink J.R. *Heart failure. Lancet*. 2017; 390 (10106): 1981–1995. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31071-1.
19. Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014); результаты важнейших клинических исследований. *Кардиология*. 2015; 55 (3): 85–90. [Kanorskiy S.G., Mamedov M.N. Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2014); the results of the most important clinical studies. *Kardiologiya*. 2015; 55 (3): 85–90 (in Russ.)]. doi.org/10.18565/cardio.2015.3.85-90.
20. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры. *Кардиология*. 2012; 52 (3): 53–64. [Kharchenko E.P. Heart failure: a pathogenetic continuum and biomarkers. *Kardiologiya*. 2012; 52 (3): 53–64 (in Russ.)].
21. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ. Res*. 2015; March 27; 116 (7): 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
22. Bonsu K.O., Owusu I.K., Buabeng K.O., Reidpath D.D., Kadirvelu A. Review of novel therapeutic targets for improving heart failure treatment based on experimental and clinical studies. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12: 887–906. DOI: 10.2147/TCRM.S106065.
23. Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013; 1 (1): 1–20. http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002.
24. Tran H.A., Lin F., Greenberg B.H. Potential new drug treatments for congestive heart failure. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016; 25 (7): 811–826. DOI: 10.1080/13543784.2016.1181749.
25. Unemori E., Pharmacol B.J. Serelax in in clinical development: past, present and future. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174 (10): 921–932. DOI: 10.1111/bph.13695.
26. Tietjens J., Teerlink J.R. Serelaxin and acute heart failure. *J. Heart*. 2016; 2: 95–99. DOI: 10.1136/heart-jnl-2014-306786.
27. Косицина И.В., Ускач Т.М., Голубев А.В. Многократное применение левосимендана в лечении декомпенсированной сердечной недостаточности. *Неотложная кардиология*. 2015; 3: 32–37. [Kositsina I.V., Uskach T.M., Golubev A.V. Multiple application of levosimendan in the treatment of decompensated heart failure. *Neotlozhnaya kardiologiya – Emergency Cardiology*. 2015; 3: 32–37 (in Russ.)].
28. Yandrapalli S., Tariq S., Aronow W.S. Advances in chemical pharmacotherapy for managing acute decompensated heart failure. *Expert Opin. Pharmacother*. 2017; 18 (5): 471–485. DOI: 10.1080/14656566.2017.1299708.
29. Starling R.C. Cardiac Myosin Activators for the Treatment of Heart Failure Stop Now or Push Ahead? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67 (12): 1456–1458. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.038.
30. Pauly D.F. Managing Acute Decompensated. *Heart Failure*. 2014; 32 (1): 145–149. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.011
31. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data. *Circulation* 1983; 68: 939–950 https://doi.org/10.1161/01.CIR.68.5.939.
32. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N. Engl. J. Med*. 1984; 311: 1333–1339. DOI: 10.1056/NEJM198411223112102.
33. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N. Engl. J. Med*. 1988; 319 (6): 332–337. DOI: 10.1056/NEJM198808113190603.
34. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344: 563–570. doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91963-1
35. Чернявский А.М., Марченко А.В., Караськов А.М. Хирургическое лечение сердечной недостаточности, осложненной ишемической болезнью сердца. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; под ред. А.М. Чернявского. Новосибирск: ФГБУ «ННИИПК им. акад. Мешалкина» Минздрава России, 2014: 49–127. [Chervyanskiy A.M., Marchenko A.V., Karas'kov A.M. Surgical treatment of heart failure complicated by coronary heart disease. In: Surgical treatment of end-stage heart failure; edit. A.M. Chernyavskij. Novosibirsk: FGBU “NIIIPK im. akad. Meshalkina” Minzdrava Rossii Publ., 2014: 49–127 (in Russ.)].
36. Velazquez E.J., Lee K.L., O'Connor C.M., Oh J.K., Bonow R.O., Pohost G.M., Feldman A.M., Mark D.B., Panza J.A., Sopko G., Rouleau J.L., Jones R.H.; STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 134 (6): 1540–1547. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.05.069.
37. Agnetti G., Piepoli M.F., Siniscalchi G., Nicolini F. New Insights in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure [Electronic resource]. *BioMed Research International*. 2015: 265–260. doi.org/10.1155/2015/265260.
38. Шипулин В.М., Казаков В.А., Суходоло И.В., Козлов Б.Н., Гутор С.С., Бабокин В.Е., Лежнев А.А. Оценка функциональной морфологии миокарда – ключ к успеху в лечении хронической сердечной недостаточности. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; под ред. А.М. Чернявского. Новосибирск: ФГБУ «ННИИПК

- им. акад. Е.Н. Мешалкина » Минздрава России, 2014: 15–48. [Shipulin V.M., Kazakov V.A., Suhodolo I.V., Kozlov B.N., Gutor S.S., Babokin V.E., Lezhnev A.A. Evaluation of functional myocardial morphology is the key to success in the treatment of chronic heart failure. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; edit. А.М. Chernyavskij. Novosibirsk: FGBU “NNIIPK im. akad. Meshalkina” Minzdrava Rossii Publ., 2014: 15–48 (in Russ.)].
39. Пашкова Н.В., Терещенко С.Н., Самойленко Л.Е. Влияние ангиопластики на клиническое течение заболевания, перфузию и сократительную способность миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология*. 2014; 54 (4): 21–27. [Shashkova N.V., Tereshchenko S.N., Samoylenko L.E. Effect of angioplasty on the clinical course of the disease, perfusion and contractility of the myocardium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Kardiologiya*. 2014; 54 (4): 21–27 (in Russ.)]. dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.4.21-27.
  40. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F., Richter D.J., Schauerte P., Uva M.S., Stefanini G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 2 (118): 5–81. Russian Journal of Cardiology
  41. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Сердечная недостаточность и внезапная смерть. *Анналы аритмологии*. 2009; 6 (4): 7–20. [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Heart failure and sudden cardiac death. *Annaly aritmologii – Annals of Arrhythmology*. 2009; 6 (4): 7–20 (in Russ.)].
  42. Попов С.В., Лебедев Д.И., Савенкова Г.М. Криволапов С.Н., Соколов А.А., Минин С.М., Баталов Р.Е. Возможности кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности. В кн.: Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности; под ред. А.М. Черныявского. Новосибирск: ФГБУ «ННИИПК им. акад. имени Мешалкина» Минздрава России, 2014: 320–369. [Popov S.V., Lebedev D.I., Savenkova G.M., Krivolapov S.N., Sokolov A.A., Minin S.M., Batalov R.E. The possibilities of cardioresynchronizing therapy in the treatment of congestive heart failure. In: Surgical treatment of end-stage heart failure; edit. А.М. Chernyavskij. Novosibirsk: FGBU “NNIIPK im. akad. Meshalkina” Minzdrava Rossii Publ., 2014: 320–369 (in Russ.)].
  43. Romanov A., Goscinska-Bis K., Bis J., Chernyavskiy A., Prokhorova D., Syrtseva Y., Shabanov V., Alsov S., Karaskov A., Deja M., Krejca M., Pokushalov E. Cardiac resynchronization therapy combined with coronary artery bypass grafting in ischemic heart failure patients: long-term results of the RESCUE study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015; 50 (1): 36–41. DOI: 10.1093/ ejcts/ evz448.
  44. Ojo A., Tariq S., Harikrishnan P., Iwai S., Jacobson J.T. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Interv. Cardiol. Clin*. 2017; 6 (3): 417–426. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.03.010.
  45. Бокерия О.Л., Калысов К.А. Роль электрокардиографических параметров при прогнозировании эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (2): 22–31. [Bokeriya O.L., Kalysov K.A. The role of electrocardiographic parameters in predicting the effectiveness of cardiac resynchronizing therapy. *Annaly aritmologii – Annals of Arrhythmology*. 2012; 9 (2): 22–31 (in Russ.)].
  46. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A., Cleland J., Deharo J.C., Delgado V., Elliott P.M., Gorenek B., Israel C.W., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., Vardas P.E. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2014; 67 (1): 58. DOI: 10.1016/j.rec.2013.11.003.
  47. Abi-Samra F., Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016; 21 (6): 645–660. DOI: 10.1007/s10741-016-9571-6.
  48. Schmitto J.D., Hanke J.S., Rojas S.V., Avsar M., Haverich A. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015; 34 (6): 858–860. doi.org/10.1016/j.healun.2015.03.001.
  49. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Иванюк Е.Э., Кжышковская Ю.Г., Карпов Р.С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37 (6): 305–312. [Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Ivanyuk E.E., Kzhyshkovskaya Yu.G., Karpov R.S. Functional plasticity of monocytes / macrophages in the processes of regenerative regeneration and postinfarction remodeling of the heart. *Immunologiya – Immunology*. 2016; 37(6): 305–312 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
  50. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ. Res*. 2015; 116 (7): 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
  51. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S.B., Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Failure Reviews*. 2013; 18 (6): 715–732. DOI: 10.1007/s10741-012-9364-5.
  52. Rogovskaya Y.V., Botalov R.E., Ryabov V.V. Histopathologic, immunohistochemical features and profile

- of viral antigens in patients with myocarditis. *Advanced Materials Research*. 2015; 683: 447–452. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.683.487.
53. Hofmann U., Frantz S. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108 (4): 356. DOI: 10.1007/s00395-013-0356-y.
  54. Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyshkowska J., Popov S.V., Karpov R.S., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017; 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
  55. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 443: 71–77. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
  56. Dick S.A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circulation Research*. 2016; 119 (1): 159–176. doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.308030.
  57. Dominguez F., Kьhl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschupe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016; 69 (2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
  58. Mann D.L., McMurray J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S., Djian J., Drexler H., Feldman A., Kober L., Krum H., Liu P., Nieminen M., Tavazzi L., Veldhuisen D., Waldenstrom A., Warren M., Westheim A., Zannad F., Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004; 109 (13): 1594–1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
  59. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. 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): 3133–3140. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
  60. Torre-Amione G., Anker S.D., Bourge R.C., Colucci W.S., Greenberg B.H., Hildebrandt P., Keren A., Motro M., Мой Л.А., Otterstad J.E., Pratt C.M., Ponikowski P., Rouleau J.L., Sestier F., Winkelmann B.R., Young J.B. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008; 371 (9608): 228–236. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8.
  61. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliц T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (33): 2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
  62. Leuschner F., Courties G., Dutta P., Mortensen L.J., Gorbatov R., Sena B., Novobrantseva T.I., Borodovsky A., Fitzgerald K., Koteliensky V., Iwamoto Y., Bohlender M., Meyer S., Lasitschka F., Meder B., Katus H., Lin C., Libby P., Swirski F.K., Anderson D.G., Weissleder R., Nahrendorf M. Silencing of CCR2 in myocarditis. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (23): 1478–1488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu225.
  63. Cocco G., Jerie P., Amiet P., Pandolfi S. Inflammation in heart failure: known knowns and unknown unknowns. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017; 18 (12): 1225–1233. DOI: 10.1080/14656566.2017.1351948.

Поступила в редакцию 11.12.2017

Подписана в печать 09.11.2018

**Кручинкина Екатерина Владимировна**, аспирант, отделение неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9409-9085

**Рябова Тамара Ростиславовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8573-5695.

**Баталов Роман Ефимович**, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1415-3932.

**Рябов Вячеслав Валерьевич**, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4358-7329.

(✉) Кручинкина Екатерина Владимировна, e-mail: katy990@mail.ru.

УДК 616.12-008.46-002.2-092-08-035

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-238-253>

For citation: Kruchinkina E.V., Ryabova T.R., Batalov R.E., Ryabov V.V. Modern approaches to treatment of patients with decompensated chronic heart failure. the role of inflammation in the pathogenesis of decomposition. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 238–253.

## Modern approaches to treatment of patients with decompensated chronic heart failure: the role of inflammation in the pathogenesis of decomposition

Kruchinkina E.V.<sup>1</sup>, Ryabova T.R.<sup>1</sup>, Batalov R.E.<sup>1</sup>, Ryabov V.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *National Research Tomsk State University (NR TSU) 36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

It was established that in patients with chronic heart failure (CHF), including CHF with reduced ejection fraction, as well as acute decompensated CHF, the level of serum inflammatory markers was increased. Moreover, experimental studies have shown repeatedly that activation of mechanisms of immune response in the myocardium provokes left ventricular remodeling and progression of left ventricular dysfunction. Nonetheless, clinical studies of anti-inflammatory drugs, including those aimed at blockage of cytokines have been neutral or negative with respect to the primary end points of the trials, and in some patients, resulted in worsening CHF or death. This review discusses variants of the types of inflammation in the myocardium, their immune mediators involved in the pathogenesis of CHF and its progression. Mechanisms of the pathogenesis of inflammatory cardiomyopathy leading to HF are discussed. A more precise conclusion about inflammatory phenotype in myocardial tissue, which will identify therapeutic targets in the treatment of CHF is necessary. Additionally, the review presents modern data about tactics for managing patients with acute decompensation of CHF with systolic dysfunction, which includes optimal medication, invasive and device therapy.

**Key words:** decompensation of chronic heart failure, inflammatory cardiomyopathy, systolic dysfunction, endomyocardial biopsy, immunohistochemical analysis.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The study was supported by the Federal Targeted

Program “Research and Development in Priority Areas for the Development of the Scientific and Technological Complex of Russia for 2014–2020”. The unique identifier of the work (project) RFMEFI60117X0015. The state agreement identifier is 000000007417PE10002.

Received 11.12.2017

Accepted 09.11.2018

**Kruchinkina Ekaterina V.**, Postgraduate Student, Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9409-9085.

**Ryabova Tamara R.**, PhD, Senior Researcher, Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8573-5695.

**Batalov Roman E.**, DM, Senior Researcher, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disturbances and Pacing, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1415-3932.

**Ryabov Vyacheslav V.**, DM, Leading Researcher, Chief of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS; Leading Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4358-7329.

(✉) Kruchinkina Ekaterina V., e-mail: [katy990@mail.ru](mailto:katy990@mail.ru).