



Инфламмосома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II

Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В.

Роль инфламмосом при сердечно-сосудистых заболеваниях в настоящее время изучена недостаточно, однако есть некоторое количество исследований последних лет, показывающих участие этих мультибелковых комплексов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при фибрилляции предсердий запуск инфламмосомы способствует уменьшению длительности и рефрактерности предсердного потенциала действия, индукции ранней и/или отсроченной постдеполяризации, что поддерживает эктопическую активность. При хронической сердечной недостаточности запуск инфламмосомного каскада инициирует и поддерживает хроническое воспаление, приводящее к ремоделированию сердечной ткани и развитию фиброза. В ишемической болезни сердца активация инфламмосомы способствует поддержанию ишемии и увеличению области очагов некроза. Воспалительные реакции при перикардитах и миокардитах также не обходятся без участия этого мультибелкового комплекса. При данных патологиях ингибирование инфламмосомы способствует улучшению клинической симптоматики и нормализации функциональной способности сердечной ткани. Таким образом, при вышеперечисленных заболеваниях использование препаратов-ингибиторов инфламмосом может стать достаточно перспективным методом терапии.

Ключевые слова: инфламмосома, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, перикардит, миокардит.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Рубинштейн А. А.* — лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0002-8493-5211, Ходот А. А. — лаборант кафедры Факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-9391-5546, Тирикова П. В. — лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ ЦПМ, ORCID: 0000-0002-4433-1640,

Головкин А. С. — д.м.н., в.н.с., руководитель группы гено-клеточной инженерии институт молекулярной биологии и генетики; в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0002-7577-628X, Кудрявцев И. В. — к.б.н., доцент, зав. лабораторией НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ; зав. лабораторией клеточной иммунологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины РАН, ORCID: 0000-0001-7204-7850, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arrubin6@mail.ru

дцДНК — двухцепочечная ДНК, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОИМnST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 03.06.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В. Инфламмосома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6S):6058. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6058. EDN DKFMPF

Информация о предыдущей публикации

Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В. Инфламмосома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5986. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5986.

Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases. Part II

Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V.

The role of inflammasomes in cardiovascular diseases has not been sufficiently studied at present. However, there are a number of recent studies showing the participation of these multiprotein complexes in the development and progression of cardiovascular diseases. Thus, in atrial fibrillation, the inflammasome triggering helps to reduce the duration and refractivity of the atrial action potential, induction of early and/or delayed afterdepolarization, which maintains ectopic activity. In heart failure, the triggering of inflammasome cascade initiates and maintains chronic inflammation, leading to cardiac remodeling and fibrosis. In coronary artery disease, inflammasome activation maintains ischemia and increases the necrosis area. Inflammatory reactions in pericarditis and myocarditis also do not occur without the participation of this multiprotein complex. In these pathologies, inflammasome inhibition helps to improve clinical symptoms and normalize the cardiac function. Therefore, inflammasome inhibitor agents can become a promising method of therapy in the above diseases.

Keywords: inflammasome, atrial fibrillation, heart failure, coronary artery disease, pericarditis, myocarditis.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Rubinstein A. A.* ORCID: 0000-0002-8493-5211, Khodot A. A. ORCID: 0000-0002-9391-5546, Tirikova P. V. ORCID: 0000-0002-4433-1640, Golovkin A. S. ORCID: 0000-0002-7577-628X, Kudryavtsev I. V. ORCID: 0000-0001-7204-7850, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
arrubin6@mail.ru

Received: 03.06.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V. Inflammasome — a new look at the therapy of cardio-

vascular diseases. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6S):6058. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6058. EDN DKFMFP

a review. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5986. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2024-5986.

Information about a previous publication

Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakh-to E. V. Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases:

Ключевые моменты

- При фибрилляции предсердий активация инфламмосомы приводит к поддержанию эктопической активности.
- При хронической сердечной недостаточности инфламмосома способствует инициации ремоделирования миокарда и поддержанию хронического воспаления в сердечной ткани.
- Инфламмосомный каскад запускается при миокардитах и перикардитах, что способствует поддержанию воспалительных реакций.
- Ишемическая болезнь сердца сопровождается активацией инфламмосомы в кардиомиоцитах, что приводит к прогрессированию очагов некроза и как следствие к сердечной дисфункции.
- Терапия, направленная на ингибирование инфламмосомы, является достаточно перспективным методом лечения сердечно-сосудистых заболеваний, однако многие препараты на данный момент изучены недостаточно и не могут использоваться в рутинной практике.

Как было показано в первой части нашего обзора, роль запуска инфламмосомного каскада в сердечной ткани может вести как к формированию, так и к прогрессированию различных сердечных патологий. Поэтому вопрос об ингибировании инфламмосомы при различных сердечно-сосудистых патологиях заслуживает отдельного внимания. В настоящее время ведется активная разработка препаратов, ингибирующих сборку инфламмосомы, продукцию провоспалительных цитокинов, а также их связывание с рецепторами на поверхности клеток. Целью нашего обзора являлось выявление роли различного вида инфламмосом в формировании сердечно-сосудистой патологии, а также определение эффективности препаратов, направленных на ингибирование их каскада.

Методология исследования

Методологический подход включал в себя систематический анализ оригинальных исследований, мета-анализов, а также обзорных статей, опубликованных в международных базах данных ("Medline", "PubMed", "Scopus"). Ключевые слова, которые мы использовали: "инфламмосома", "NLRP3", "AIM2", "NLR4", "фибрилляция предсердий", "хроническая сердечная недостаточ-

Key messages

- In atrial fibrillation, inflammasome activation leads to maintenance of ectopic activity.
- In heart failure, the inflammasome promotes initiation of myocardial remodeling and maintenance of chronic inflammation in the cardiac tissue.
- The inflammasome cascade is triggered by myocarditis and pericarditis, which promotes maintenance of inflammatory reactions.
- Coronary artery disease is accompanied by inflammasome activation in cardiomyocytes, which leads to necrosis progression and, as a consequence, to cardiac dysfunction.
- Therapy aimed at inhibiting the inflammasome is a promising method for treating cardiovascular diseases; however, many drugs have not been studied enough at the moment and cannot be used in routine practice.

ность", "ишемическая болезнь сердца", "миокардиты", "перикардиты", "сердечно-сосудистые заболевания". Описательный обзор проводился в соответствии с протоколом PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), используемым для этого типа исследования (ID-423604).

Роль инфламмосомы в патогенезе заболеваний сердца

Фибрилляция предсердий

Исследования последних лет показали важную роль запуска инфламмосомы при возникновении и поддержании фибрилляции предсердий (ФП). Так, у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формами ФП отмечалась повышенная активность NLRP3 в кардиомиоцитах предсердий. Причем при пароксизмальной форме увеличивалась экспрессия только активного белка Casp1-p20, а при длительно персистирующей — экспрессия NLRP3, ASC, активного Casp1-p20 и NF-κB [1]. В фибробластах предсердия у пациентов с персистирующей ФП также замечено увеличение экспрессии NLRP3 и провоспалительного IL-1β [2]. В гомогенатах цельной ткани предсердий пациентов с послеоперационной ФП наблюдается высокая экспрессия активированных компонентов NLRP3-инфламмосомы, включая домены NACHT, LRR и PYD [3]. Экспрессия белка CaMKII, CaMKII-зависимое фосфорилирова-

ние сердечного RyR2 и вероятность его одноканального открытия значительно увеличены при послеоперационной ФП [3]. Вышеперечисленные события способны усиливать спонтанное высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула в кардиомиоцитах, что способствует нарушению электропроводимости посредством индукции ранней и/или отсроченной постдеполяризации [4]. В то же время, как было описано ранее, запуск NLRP3-инфламмосы в кардиомиоцитах может усиливать сверхбыстрые K^+ -токи замедленного выпрямления, что поддерживает патологический механизм *re-entry* при ФП вследствие уменьшения длительности и рефрактерности предсердного потенциала действия [5]. В периферической крови пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формами ФП наблюдается повышенный уровень провоспалительных IL-1 β [6] и IL-18 [7], что косвенно указывает на активацию инфламмосы. Причем при длительно персистирующей форме ФП уровень IL-18 был выше, чем в группе с пароксизмальной ФП, а также IL-18 положительно коррелировал с размером левого предсердия [7]. Таким образом, можно предположить, что при данной патологии активация инфламмосы участвует в поддержании эктопической активности.

В кардиологии имеется практика применения колхицина при ФП. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что колхицин снижает опосредованную воспалением выработку IL-1 β и IL-18, ингибируя сборку и активацию NLRP3-инфламмосы в различных клетках [8]. Например, у пациентов, принимавших колхицин после оперативных вмешательств на сердце, наблюдалась меньшая частота возникновения послеоперационной ФП, а также снижение пребывания в стационаре и реабилитационный период [9]. Стоит отметить, что в рекомендациях ACC/ANA от 2019г колхицин указан как препарат для профилактики послеоперационной ФП (класс доказательности Ib, уровень доказательности B) [10]. Таким образом, можно говорить о непосредственном участии активации инфламмосы в эктопической активности предсердий при ФП и рассматривать её компоненты в качестве точки приложения для терапии.

Хроническая сердечная недостаточность

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) запуск сборки инфламмосы в клетках сердца играет важную роль в инициации и поддержании очагов хронического воспаления, приводящего к ремоделированию сердечной ткани и развитию фиброза. Так, при исследовании ткани левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХСН отмечалась повышенная экспрессия AIM2, NLRC4, расщепленных функционально активных фрагментов каспазы-1 и IL-1 β [11], что свидетельствует о локальной активации AIM2- и NLRC4-инфламмосы. Известно, что запуск каскада реакций инфламмосом в клетках миокарда

может приводить к пироптозу. В свою очередь, при пироптозе клеток сердечной ткани может высвобождаться двухцепочечная ДНК (дцДНК), которая может распознаваться AIM2 соседних клеток, активируя инфламмосому. При выполнении совместного окрашивания на дцДНК и AIM2 на гистологических срезах было обнаружено, что внеядерная дцДНК была колокализована с AIM2 [11]. NLRP3-инфламмоса также задействована в патогенезе сердечной недостаточности (СН). Повышенная экспрессия NLRP3 отмечалась в тканях ЛЖ у людей с терминальной СН. Причем NLRP3 высоко экспрессировался именно в кардиомиоцитах, а также в островках интерстициальных клеток, локализованных между ними, и фибробластах сердца, что, по-видимому, способствовало развитию фиброза [12]. При исследовании периферической крови пациентов с ХСН также были выявлены повышенные уровни NLRP3, IL-1 β и IL-18 [13]. Была отмечена положительная корреляция между концентрациями NLRP3 и IL-1 β , с одной стороны, и трансмитральным кровотоком (E/e'), показателем диастолической дисфункции при ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ), с другой [13]. Уровень IL-1 β в периферической крови положительно коррелировал с увеличением функционального класса ХСН [14]. В свою очередь, IL-18 положительно коррелировал с тяжестью заболевания [15].

В последнее время проводят различные клинические испытания препаратов — ингибиторов IL-1 β — у пациентов с ХСН. Эти лекарственные средства оказывают положительное действие на течение данной патологии, клиническую симптоматику заболевания и качество жизни пациентов. Так, при 2-недельном применении анакинры пациентов с ХСН улучшалось обеспечение кислородом кардиомиоцитов, уменьшалась задержка в этих клетках углекислого газа, увеличивалась толерантность к физической нагрузке [15]. При 2-недельном лечении анакинрой пациентов с ХСН со сниженной ФВ отмечалось увеличение ФВ ЛЖ [16]. При использовании другого ингибитора IL-1 β — канакинумаба — у пациентов с ХСН отмечалось увеличение ФВ ЛЖ через 12 мес. после терапии [17]. Клиническое исследование CANTOS показало, что применение канакинумаба уменьшало частоту госпитализаций пациентов с ХСН, а также смертность, связанную с декомпенсацией заболевания [18]. В настоящее время на стадии 1В клинических испытаний находится прямой ингибитор NLRP3 под коммерческим названием дапансурил. При применении данного препарата у пациентов с ХСН со сниженной ФВ отмечалось увеличение ФВ после 14-дневного курса лечения [19]. Таким образом, препараты, направленные на ингибирование продуктов активности инфламмосы, активно разрабатываются и применяются в клинической практике для лечения ХСН, что делает исследования в этой области весьма перспективными.

Ишемическая болезнь сердца

В патогенезе развития ишемической болезни сердца (ИБС), включающей острые преходящие и хронические состояния, также принимает участие активированная инфламасома и ее продукты. Например, экспрессия NLRP3 увеличивается в миокарде пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) 3-дневной давности [20]. Действительно, исследования последних лет показывают, что активация инфламасомы может происходить на всех этапах патогенеза ИМ [21]. Это может объясняться запуском каскада реакций NLRP3-инфламасомы, вызванной DAMPs соседних клеток, подвергшихся сосудистому некрозу. Эти клетки после активации инфламасомы погибают пироптозом вследствие расщепления и встраивания газдермина D в цитоплазматическую мембрану, что может способствовать "самоподдержанию" воспаления в ткани сердца при остром коронарном синдроме (ОКС). Продукты активации инфламасомы — IL-18 и IL-1 β — при ишемизации миокарда могут продуцироваться различными клетками сердечной ткани, включая кардиомиоциты, клетки эндотелия сосудов и макрофаги, что способствует нарушению сократительной функции кардиомиоцитов, а также усилению атеросклеротического поражения коронарных артерий. Так, в коронарных артериях, подвергшихся атеросклерозу, наблюдалась активация белка ASC, каспазы-1 и как следствие повышенная продукция IL-18 [22]. При иммуногистохимическом окрашивании атеросклеротических бляшек коронарных артерий пациентов с ИБС были выявлены пенистые макрофаги, экспрессировавшие на высоком уровне NLRP3, ASC и каспазу-1 по периферии некротических липидных ядер [22]. Также при исследовании интракоронарных тромбов пациентов, перенесших острый ИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST), была выявлена повышенная экспрессия TLR4, NLRP3 и IL-1 β в моноцитах и нейтрофилах, содержащихся в составе тромбов [23]. Следовательно, при острых коронарных событиях происходит запуск каскада реакций инфламасомы, что способствует нарушению сократительной способности миокарда, его ремоделированию, а также атерогенезу коронарных артерий.

В периферической крови пациентов как с ОКС, так и со стабильной ИБС отмечались высокие уровни NLRP3, IL-1 β , IL-18 в мононуклеарных клетках [24]. Уровни этих белков положительно коррелировали с коронарным кальцием [25], тропонином T [23], риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и неблагоприятным исходом [26]. Так, уровень NLRP3 в моноцитах крови пациентов с ОКС положительно коррелировал с количеством пораженных сосудов, количеством сосудистых поражений, а также с наличием бифуркационных поражений коронарных артерий [26]. Многомерный регрессионный анализ

Кокса показал, что NLRP3 является независимым предиктором МАСЕ. Также концентрация NLRP3 в моноцитах крови положительно коррелировала с баллами по шкалам GRACE, TIMI, SYNTAX и индексом Gensini [26]. Таким образом, запуск воспалительных реакций в ткани сердца при ИБС может способствовать пироптозу соседних клеток, поддержанию ишемии, увеличению области очагов некроза и влиять на прогноз заболевания.

Применение колхицина у пациентов как со стабильной ИБС, так и у пациентов, недавно перенесших ИМ, показало свою эффективность. При стабильной ИБС, колхицин в дозе 0,5 мг/сут., назначаемый в дополнение к статинам и другим стандартным методам вторичной профилактики, оказался эффективным для предотвращения сердечно-сосудистых событий [27]. Применение колхицина после острого ИМ снижало риск возникновения последующих ССО [28], а у пациентов с ОКС колхицин понижал концентрацию хемокинов и подавлял направленную миграцию моноцитов в очаги некроза [29]. Однако имеются противоположные данные о том, что применение колхицина не уменьшало размер зоны миокарда, подвергшейся инфаркту, и не влияло на ремоделирование и конечный диастолический объем ЛЖ [30]. Применение селективных блокаторов IL-1 β — канакиумаба в дозе 150 мг каждые 3 мес. — у пациентов с ИБС приводило к значительно более низкой частоте повторных сердечно-сосудистых событий, независимо от снижения уровня липидов по сравнению с плацебо [31]. Тогда как использование анакинры у пациентов с ОИМпST сопровождалось снижением частоты возникновения СН после ОИМ [32]. Также использование анакинры у пациентов с перенесенным ОИМпST было безопасным и благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ [33] и снижало частоту возникновения СН [32].

Перикардиты

У пациентов с хроническим перикардитом, перенесших рецидив основного заболевания, отмечалась повышенная экспрессия NLRP3, ASC и каспазы-1 в клетках перикардиальной ткани [34], что указывает на участие NLRP3-инфламасомы в развитии воспаления при перикардитах. Это также подтверждено эффективностью некоторых препаратов, ингибирующих каскад ее реакций. Так, колхицин у пациентов с рецидивирующим перикардитом снижал частоту рецидивов и уменьшал клиническую симптоматику в течение 72 ч после его применения [35]. Кроме того, препарат анакинры снижал частоту рецидивов у пациентов с рецидивирующим перикардитом [36], в т.ч. у пациентов, резистентных к терапии колхицином [37], способствовал снижению количества госпитализаций и потребности в использовании глюкокортикостероидов [36]. Причем сочетание анакинры с колхицином показало большую эффективность с точки

зрения снижения рецидивов перикардита по сравнению с монотерапией анакинрой [38]. Сравнительно недавно прошел клинические испытания препарат рилонацепт, который является ингибитором провоспалительных IL-1a и IL-1β [39]. Так, его применение при рецидивирующих перикардитах способствовало быстрому разрешению эпизодов рецидивирующего перикардита и снижало риски развития рецидива.

Миокардиты

Присутствие активированной NLRP3-инфлам-масы в сердечной ткани при развитии миокардита было показано многочисленными исследованиями. При иммунофлуоресцентном окрашивании биоптата эндомиокардиальной ткани, полученной от пациентов с острым миокардитом, отмечались повышенные уровни ASC и каспазы-1 [40]. Причем внутриклеточные агрегаты ASC и/или каспазы-1 обнаруживались в цитоплазме различных клеток, вовлеченных в воспалительный процесс — лейкоциты, инфильтрирующие миокард, кардиомиоциты, фибробласты и эндотелий коронарных сосудов [40]. Также обнаружена зависимость между количеством выявляемых инфлам-массом и тяжестью СН, развившейся вследствие миокардита. Больше количество компонентов инфлам-массом и лейкоцитов, содержащих эти компоненты, наблюдалось у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (<40%), которая не восстанавливалась на протяжении 6 мес. после миокардита [40]. У пациентов с миокардитами вирусной этиологии отмечалась повышенная экспрессия IL-1β в ткани сердца [41]. Можно предположить активацию сигнального каскада NLRP3-инфлам-масы в сердечной ткани при миокардитах различной этиологии, что подтверждается эффективностью применения препаратов-ингибиторов продуктов инфлам-масы. Так, применение анакинры в дополнение к стандартному лечению при хронически активном миокардите способствовало купированию клинических проявлений, снижению системного уровня воспаления, а также улучшению ФВ ЛЖ [42]. В 2023г было запущено клиническое исследование ARAMIS по применению анакинры при остром миокардите, но результаты пока не опубликованы [43]. Таким образом, инфлам-маса в развитии миокардита играет важную роль, а терапия, направленная на подавление каскада ее реакций, является весьма перспективной.

Перспективы применения препаратов-ингибиторов активности инфлам-массом

В связи с важной ролью запуска инфлам-масы в ткани сердца, а также прямыми и косвенными доказательствами эффективности терапии, направленной на подавление различных стадий ее активации, встает вопрос о применении препаратов-ингибиторов при более широком спектре заболеваний в рутинной практике.

Имеются обширные клинические исследования применения ингибиторов IL-1β — канакинумаба и анакинры — при остром ИМ [31-33]. Данные препараты уменьшали постинфарктное ремоделирование сердечной мышцы, уменьшали системные воспалительные реакции организма, а также снижали вероятность смертности и развития впервые возникшей ХСН. Имеются данные об использовании анакинры и канакинумаба для терапии пациентов с ХСН как со сниженной ФВ [17], так и с сохранной [44]. В целом применение ингибиторов IL-1β способствовало значительному увеличению толерантности к аэробной нагрузке у пациентов, улучшению качества жизни, а также снижению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН. При рецидивирующем перикардите использование анакинры показало снижение риска рецидивов по сравнению с плацебо [37]. В последнее время появились сообщения о высокой эффективности применения препарата рилонацепт, представляющего собой ингибитор IL-1a и IL-1β, при рецидивирующем перикардите [39]. Рилонацепт способствовал быстрому разрешению эпизодов рецидивирующего перикардита, снижал частоту рецидивов, способствовал уменьшению болевого синдрома, улучшал качество жизни. Применение анакинры при миокардитах на данный момент активно обсуждается. Недавно было запущено рандомизированное исследование острого миокардита, результаты которого пока неизвестны [43].

На данный момент селективный ингибитор NLRP3 — дапансурил — проходит клинические испытания у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ (NYHA II-III) [19], а его использование сопровождалось увеличением толерантности к физическим нагрузкам и ФВ ЛЖ, улучшением качества жизни.

Применение неселективных ингибиторов инфлам-масы и ее продуктов, таких как колхицин, также показало свою эффективность при различных заболеваниях сердца, его механизм действия подробно еще не изучен. Считается, что колхицин способствует разрушению тубулина, тем самым нарушая взаимодействие между NLRP3-сенсором и адаптерным белком ASC [45], также он подавляет активацию рецептора P2X7, необходимого для запуска инфлам-масы K⁺-зависимым образом [45]. Применение колхицина после перенесенного ИМ снижало риск ССО, а также частоту повторных госпитализаций по поводу приступов стенокардии [28]. Использование колхицина после ОКС показало уменьшение вероятности развития ХСН [30] и уменьшение размера миокардиального очага поражения [46]. Однако имеются сообщения о том, что колхицин не уменьшает зону инфаркта и вероятность развития ССО после перенесенного ОКС [30]. При стабильной ИБС колхицин показал существенное снижение ССО [27], однако в группе пациентов, принимавших колхицин, увели-

Таблица 1

Препараты-ингибиторы различных этапов каскада реакций инфламماسом

| Препарат | Основной механизм действия | Механизм действия, направленный на инфламмасому | ФП | ХСН | ИБС | Перикардиты | Миокардиты |
|---------------|--|---|----------------------------|------------|-----------------------------------|-------------|------------|
| Колхицин | антимитотическая активность, угнетает лейко- и лимфопоэз | разрушает тубулин, ингибирует активацию P2X7 | + [9] +- [10] - [47] | | + [27, 28, 30, 46] +- [27, 30] | + [35] | + [5] |
| Анакинра | ингибитор рецептора интерлейкина-1 типа I | нарушает взаимодействие IL-1 β с рецептором | | + [17, 44] | + [31-33] | + [37] | + - [43] |
| Канакинумаб | ингибитор IL-1 β | связывает IL-1 β | | + [17, 18] | + [31] | | |
| Рилонацепт | ингибитор IL-1a и IL-1 β | связывает IL-1 β | | | | + [39] | |
| Данпансутрил | селективный ингибитор NLRP3 | селективно ингибирует NLRP3 | | + [19] | | | |
| Эмпаглифлозин | ингибитор SGLT2 | повышение уровня β -гидроксibuтирата | | + [48] | | | |

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

чилась смертность от несердечно-сосудистых причин [27]. Колхицин был эффективен при профилактике послеоперационной ФП [9]. В 2019г колхицин был включен в рекомендации ACC/АНА как препарат для профилактики послеоперационной ФП (класс доказательности Ib, уровень доказательности B) [10]. Однако рекомендации ACC/АНА от 2023г не рекомендуют использовать данный препарат для профилактики послеоперационной ФП, т.к. более поздние исследования не подтвердили его эффективность, а нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при его использовании были весьма значительными [47]. При рецидивирующем перикардите терапия колхицином приводила к уменьшению симптоматики, а также к снижению частоты и количества рецидивов [35]. По Российским клиническим рекомендациям от 2022г колхицин можно использовать в монотерапии острых неспецифических перикардитов при непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов. Также присоединение колхицина в низких дозах к уже имеющейся терапии рекомендовано с точки зрения снижения риска развития рецидива заболевания. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа SGLT2, находящие своё применение при ХСН, также могут

ингибировать NLRP3-инфламмасому и снижать уровень IL-1 β + макрофагов за счет повышения уровня β -гидроксibuтирата, который представляет собой кетонное тело, переносящее энергию от адипоцитов к сердцу во время длительного голодания или же во время физических упражнений [48]. Препараты, ингибирующие каскад реакций инфламماسомы, и их действие при различных сердечных патологиях представлены в таблице 1.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что инфламмасома играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а ингибирующее влияние терапевтических препаратов на её воспалительный каскад приводит к улучшению течения заболевания. Однако вопрос рутинного применения этих препаратов при некоторых патологиях до сих пор остается открытым и требует дальнейшего изучения для выявления показаний к данному виду терапии.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

1. Yao C, Veleva T, Scott L, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(20):2227-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
2. Li L, Coarfa C, Yuan Y, et al. Fibroblast-specific inflammasome activation predisposes to atrial fibrillation. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. 2023;2023.05.18.541326. doi:10.1101/2023.05.18.541326.
3. Heijman J, Muna AP, Veleva T, et al. Atrial Myocyte NLRP3/CaMKII Nexus Forms a Substrate for Postoperative Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2020;127(8):1036-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316710.
4. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primer*. 2022;8(1):21. doi:10.1038/s41572-022-00347-9.
5. Gawalko M, Saljic A, Li N, et al. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance. *Cardiovasc Res*. 2023;119(3):614-30. doi:10.1093/cvr/cvac093.
6. Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195-200. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.020.
7. Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2010;12(12):1713-8. doi:10.1093/europace/euq321.
8. Pappritz K, Lin J, El-Shafeey M, et al. Colchicine prevents disease progression in viral myocarditis via modulating the NLRP3 inflammasome in the cardiopleuric axis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):925-41. doi:10.1002/ehf2.13845.
9. Ajoalabady A, Nattel S, Lip GYH, et al. Inflammasome Signaling in Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(23):2349-66. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.379.
10. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation:

- A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
11. Onódi Z, Ruppert M, Kucsera D, et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2021;117(13):2639-51. doi:10.1093/cvr/cvab202.
 12. Bracey NA, Gershkovich B, Chun J, et al. Mitochondrial NLRP3 protein induces reactive oxygen species to promote Smad protein signaling and fibrosis independent from the inflammasome. *J Biol Chem*. 2014;289(28):19571-84. doi:10.1074/jbc.M114.550624.
 13. Cheng X, Zhao H, Wen X, et al. NLRP3-inflammasome inhibition by MCC950 attenuates cardiac and pulmonary artery remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Life Sci*. 2023;333:122185. doi:10.1016/j.lfs.2023.122185.
 14. Testa M, Yeh M, Lee P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(4):964-71. doi:10.1016/s0735-1097(96)00268-9.
 15. Wang Y, Li Y, Zhang W, et al. NLRP3 Inflammasome: a Novel Insight into Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res*. 2023;16(1):166-76. doi:10.1007/s12265-022-10286-1.
 16. Buckley LF, Carbone S, Trankle CR, et al. Effect of Interleukin-1 Blockade on Left Ventricular Systolic Performance and Work: A Post Hoc Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(1):68-70. doi:10.1097/FJC.0000000000000591.
 17. Trankle CR, Canada JM, Cei L, et al. Usefulness of Canakinumab to Improve Exercise Capacity in Patients With Long-Term Systolic Heart Failure and Elevated C-Reactive Protein. *Am J Cardiol*. 2018;122(8):1366-70. doi:10.1016/j.amjcard.2018.07.002.
 18. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
 19. Wohlford GF, Van Tassel BW, Billingsley HE, et al. Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutril in Subjects With NYHA II-III Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;77(1):49-60. doi:10.1097/FJC.0000000000000931.
 20. Xu H, Yu W, Sun S, et al. TAX1BP1 protects against myocardial infarction-associated cardiac anomalies through inhibition of inflammasomes in a RNF34/MAVS/NLRP3-dependent manner. *Sci Bull*. 2021;66(16):1669-83. doi:10.1016/j.scib.2021.01.030.
 21. Ryabov VV, Gombzhopova AE, Samoilova YuO, et al. NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5649. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Самойлова Ю.О. и др. NLRP3 инфламмосома в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5649. doi:10.15829/1560-4071-2024-5649.
 22. Rajamäki K, Mäyränpää MI, Risco A, et al. p38 δ MAPK: A Novel Regulator of NLRP3 Inflammasome Activation With Increased Expression in Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):1937-46. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307312.
 23. Nordeng J, Schandiz H, Solheim S, et al. The Inflammasome Signaling Pathway Is Actively Regulated and Related to Myocardial Damage in Coronary Thrombi from Patients with STEMI. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5525917. doi:10.1155/2021/5525917.
 24. Zhu J, Wu S, Hu S, et al. NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1826-36. doi:10.3892/mmr.2019.10382.
 25. Akosile W, Voisey J, Lawford B, et al. NLRP3 is associated with coronary artery disease in Vietnam veterans. *Gene*. 2020;725:144163. doi:10.1016/j.gene.2019.144163.
 26. Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. *Heart Vessels*. 2016;31(8):1218-29. doi:10.1007/s00380-015-0723-8.
 27. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
 28. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
 29. Tucker B, Kurup R, Barraclough J, et al. Colchicine as a Novel Therapy for Suppressing Chemokine Production in Patients With an Acute Coronary Syndrome: A Pilot Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2172-81. doi:10.1016/j.clinthera.2019.07.015.
 30. Mewton N, Roubille F, Bresson D, et al. Effect of Colchicine on Myocardial Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859-69. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056177.
 31. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
 32. Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394-400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
 33. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1371-7.e1. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.059.
 34. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137-50. doi:10.1016/j.jacbs.2020.11.016.
 35. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9936):2232-7. doi:10.1016/S0140-6736(13)62709-9.
 36. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):956-64. doi:10.1177/2047487319879534.
 37. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-12. doi:10.1001/jama.2016.15826.
 38. Collini V, Andreis A, De Biasio M, et al. Efficacy of colchicine in addition to anakinra in patients with recurrent pericarditis. *Open Heart*. 2024;11(1):e002599. doi:10.1136/openhrt-2023-002599.
 39. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(1):31-41. doi:10.1056/NEJMoa2027892.
 40. Toldo S, Kannan H, Bussani R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):e119-21. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.137.
 41. Han RO, Ray PE, Baughman KL, et al. Detection of interleukin and interleukin-receptor mRNA in human heart by polymerase chain reaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;181(2):520-3. doi:10.1016/0006-291x(91)91219-3.
 42. Malandrino D, Bello F, Lopalco G, et al. Effectiveness and safety of IL1 inhibition with anakinra in chronic refractory idiopathic myocarditis. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):583-8. doi:10.1007/s11739-023-03514-2.
 43. Kerneis M, Cohen F, Combes A, et al. Rationale and design of the ARAMIS trial: Anakinra versus placebo, a double blind randomized controlled trial for the treatment of acute myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2023;116(10):460-6. doi:10.1016/j.acvd.2023.07.004.
 44. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e005036. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036.
 45. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
 46. Deffereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132(15):1395-403. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
 47. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193.
 48. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2020;11(1):2127. doi:10.1038/s41467-020-15983-6.