



Роль системного воспаления при сердечной недостаточности

Елена Владимировна Хазова*, Ольга Васильевна Булашова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Продолжается дискуссия о роли системного воспаления в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемической этиологии. В статье проведён обзор информации о роли С-реактивного белка у пациентов с атеросклерозом и сердечной недостаточностью в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе оценены факторы, влияющие на базальный уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Данные ряда исследований (MRFIT, MONICA), продемонстрировали связь повышенного уровня С-реактивного белка с формированием ишемической болезни сердца. Повышение содержания высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови происходит при артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарном диабете 2-го типа и инсулинорезистентности, что указывает на участие системного воспаления в этих расстройствах. В настоящее время оценку высокочувствительного С-реактивного белка используют для определения риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Доказано, что при сердечной недостаточности в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности присутствует высокое содержание высокочувствительного С-реактивного белка. Его уровень относят к модифицированным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза, поскольку изменение образа жизни или приём таких препаратов, как статины, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды и другие, снижают уровень высокочувствительного С-реактивного белка. У пациентов с сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка выявлено, что регресс воспалительного ответа сопровождается улучшением прогноза, что подтверждает гипотезу о воспалении как реакции на стресс, имеющей негативные последствия для сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: С-реактивный белок, сердечная недостаточность, системное воспаление.

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 510–517. DOI: 10.17816/KMJ2021-510.

The role of systemic inflammation in heart failure

E.V. Khazova, O.V. Bulashova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The discussion continues about the role of systemic inflammation in the pathogenesis of cardiovascular diseases of ischemic etiology. This article reviews the information on the role of C-reactive protein in patients with atherosclerosis and heart failure in risk stratification for adverse cardiovascular events, including assessment of factors affecting the basal level of highly sensitive C-reactive protein. Research data (MRFIT, MONICA) have demonstrated a relationship between an increased level of C-reactive protein and the development of coronary heart disease. An increase in the serum level of highly sensitive C-reactive protein is observed in arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance, which indicates the involvement of systemic inflammation in these disorders. Currently, the assessment of highly sensitive C-reactive protein is used to determine the risk of developing myocardial infarction and stroke. It has been proven that heart failure patients have a high level of highly sensitive C-reactive protein compared with patients without heart failure. The level of C-reactive protein is referred to as modifiable risk factors for cardiovascular diseases of ischemic origin, since lifestyle changes or taking drugs such as statins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, etc. reduce the level of highly sensitive C-reactive protein. In patients with heart failure with different left ventricular ejection

fraction values, it was found that the regression of the inflammatory response is accompanied by an improvement in prognosis, which confirms the hypothesis of inflammation as a response to stress, which has negative consequences for the cardiovascular system.

Keywords: C-reactive protein, heart failure, systemic inflammation.

For citation: Khazova E.V., Bulashova O.V. The role of systemic inflammation in heart failure. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 510–517. DOI: 10.17816/KMJ2021-510.

В настоящее время в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) широко обсуждают значение цитокиновой активации и иммунного воспаления [1,2]. Особенно это актуально для ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца вследствие атеросклероза. Взаимосвязь воспаления и атеросклероза остаётся темой научной дискуссии на протяжении более 170 лет. Ещё в 1988 г. J.M. Mungo и соавт. указывали на первые источники 1825 г., показавшие связь воспаления и атеросклероза [3]. В 1976 г. Rose и Harker обосновали влияние на развитие атеросклероза метаболических, химических и инфекционных агентов [4].

Современные исследования всё более раскрывают сосуществование гуморальных и клеточных реакций, которые формируют этапы воспаления, однако вопрос факторов, инициирующих процесс воспаления, остаётся предметом дискуссии. Общность атеросклероза и воспаления в аспекте функциональных реакций прослеживается в том, что оба состояния вовлекают клетки соединительной ткани, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы, тромбоциты.

При атеросклерозе, так же, как и при воспалении, моноциты и нейтрофилы фиксируются на поверхности эндотелия и активируют белки интегрины, в результате чего происходят активная инфильтрация тканей и активация перекисного окисления белков и липидов [5]. При воспалении, как и при атеросклерозе, гибель функциональных фагоцитов в результате некроза способствует активации интерлейкинов, вследствие чего усиливаются синтез и секреция в кровь белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка (СРБ) [6]. Для обоих патологических процессов характерно продолжительное течение с чередованием периодов обострений и ремиссии.

Известно, что иммунная система организма реагирует не только на агрессии инфекционной природы, но и на любое стрессовое воздействие, к которому относятся ишемия и гемодинамическая перегрузка, то есть фак-

торы, способствующие возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [7]. Участие маркёров системного воспаления в патогенезе ХСН, а также их значение для стратификации риска сердечно-сосудистых событий продолжают изучать. Повышенную концентрацию провоспалительных цитокинов, обладающих рядом негативных эффектов, определяют в крови пациентов с ХСН любой этиологии. Вышеописанные изменения позволили сформулировать иммуновоспалительную концепцию патогенеза сердечной недостаточности [8].

Системное воспаление может возникать у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие гипоперфузии тканей и нейрогормональной активации [9–11]. На ранних стадиях у пациентов с сердечной недостаточностью при кратковременной гиперпродукции провоспалительных цитокинов возникает позитивный эффект вследствие увеличения экспрессии белков теплового шока, а также улучшения регионарного кровотока в миокарде и повышения устойчивости к аритмиям ишемической этиологии [12]. Во время длительной гиперпродукции провоспалительных цитокинов отмечают их негативное влияние на организм, приводящее к нарушению эндотелий-зависимой дилатации артериол, активации формирования гипертрофии миокарда и повреждения мембран кардиомиоцитов, усилению их апоптоза, накоплению внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с последующим развитием ремоделирования миокарда, отёка лёгких, анорексии и кахексии [12, 13].

Иммуновоспалительная теория патогенеза сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса объясняет снижение функциональных возможностей пациентов из-за нарушения регуляции тонуса периферических артериол, что способствует уменьшению силы и выносливости скелетной мускулатуры, а, следовательно, снижению толерантности к физическим нагрузкам. Повышение уровня маркёров воспаления у пациентов с сохранённой систолической функцией происходит как вследствие неспецифической активации иммунокомпетентных клеток, так и по причине образования

цитокинов в миокарде. Синтез миокардиальных цитокинов находится в прямой зависимости от диастолической дисфункции миокарда [14, 15].

Одним из широко изученных воспалительных маркеров за последние 15 лет признан СРБ — белок острой фазы, который синтезируется преимущественно в печени в ответ на высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, в меньшей степени интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), в основном макрофагами и адипоцитами [16]. Свойство СРБ в присутствии Ca^{2+} связываться с полисахаридом пневмококков, циркулирующим в крови пациентов с острыми воспалительными заболеваниями, было описано в 1930 г. [17]. Это открытие послужило началом исследованиям роли СРБ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, СРБ связывается с липопротеинами низкой плотности и присутствует в атеросклеротических бляшках [18]. Особенность СРБ, как и других острофазовых белков воспаления, — высокая корреляция его концентрации в крови с тяжестью заболевания.

В результате исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) впервые были получены данные, указывающие на значимость определения СРБ для прогнозирования исходов у пациентов с атеросклерозом. Согласно данным MRFIT, риск инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца повышался в 3 раза у пациентов с повышенным уровнем данного протеина [19]. Крупное исследование MONICA через 8 лет от начала наблюдения показало, что частота возникновения ишемической болезни сердца в группе пациентов с повышенным уровнем СРБ в 2 раза превышала таковую у пациентов с нормальным его уровнем [20].

Поскольку диапазон содержания СРБ, определяемого в клинических исследованиях по сосудистому риску, преимущественно был ниже порога, определяемого при стандартном анализе СРБ (5–10 мг/л), был разработан более точный метод определения уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) [21–24].

Полученные данные позволили создать алгоритм оценки клинического риска (риска Рейнольдса) для женщин и мужчин [25, 26]. В дополнение к традиционным факторам риска включена информация об уровне вЧСРБ и данные наследственного анамнеза (инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет).

На базальный уровень вЧСРБ влияет множество факторов: возраст, пол, употребление алкоголя и курение, масса тела и особенности питания, а также сопутствующие заболевания

[27, 28]. Более высокие уровни вЧСРБ выявляют у пожилых, что связывают с большей частотой сердечно-сосудистых событий в данной когорте. Уровень вЧСРБ повышается по мере увеличения возраста, достигая наибольшей величины к возрасту $55,4 \pm 3,2$ года и в последующем не изменяется. Корреляционный анализ выявил тесную прямую связь между возрастом и базовым уровнем вЧСРБ [29].

Повышение содержания вЧСРБ в сыворотке крови происходит при таких нарушениях, как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа и резистентность к инсулину, что указывает на участие системного воспаления в этих расстройствах. Уровень СРБ обратно коррелирует с рядом потенциально защитных факторов риска ишемической болезни сердца, таких как физическая активность, холестерин липопротеинов высокой плотности, аполипопротеин AI и потребление фруктов и овощей [18]. В исследовании FATE (Firefighters and Their Endothelium) участвовали мужчины ($n=1154$), не имевшие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии. Повышенный уровень СРБ коррелировал с более старшим возрастом, повышенным систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем холестерина, триглицеридов и индексом массы тела [30].

В настоящее время для идентификации пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий рекомендовано определение вЧСРБ, предел обнаружения которого составляет 0,02 мг/дл [31]. По уровню вЧСРБ определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт): риск низкий при уровне вЧСРБ <1 мг/л, средний при уровне 1–3 мг/л, высокий при уровне >3 мг/л. В случае превышения уровня вЧСРБ 10 мг/л измерение целесообразно повторить, а также провести обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний [32]. Умеренно повышенные концентрации СРБ, классического белка острой фазы, связаны с долгосрочным риском ишемической болезни сердца у населения в целом, в то время как основной острофазовый ответ СРБ после инфаркта миокарда связан со смертью и сердечными осложнениями.

По мнению P. Ridker, для большей информативности оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний с помощью вЧСРБ следует проводить в комплексе с определением липопротеинов низкой плотности и индекса атерогенности [33]. Широко изучены связи между повышенным СРБ и воспалением бляшек, уси-

ленным тромбозом, снижением синтеза оксида азота, экспрессией молекул адгезии, изменением функций комплемента и ингибированием физиологического фибринолиза [34].

Исследования *in vitro* показали, что СРБ связывает липопротеины низкой и очень низкой плотности, активирует систему комплемента. Макрофаги стимулируют тканевой фактор роста и, следовательно, коагуляцию. Кроме того, СРБ стимулирует экспрессию молекул адгезии, молекулы межклеточной адгезии 1, молекулы адгезии сосудистых клеток 1 и Е-селектин и увеличивает инфильтрацию моноцитами и лимфоцитами [35]. Предполагают, что вЧСРБ активирует воспаление атероматозных бляшек или приводит к кровотечениям из них или их разрывам [36].

Исследование TACTICS-TIMI 18 когорты из 1635 пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST* после коррективы известных клинических предикторов указывает на прогностическую значимость повышения уровней СРБ и натрийуретического пептида в комбинации с тропонином I в отношении достижения комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда и ХСН). При этом комбинация данных биомаркёров имела дополнительную прогностическую ценность: у пациентов с одним повышенным биомаркёром риск наступления смерти, инфаркта миокарда или развития ХСН увеличивался в 2,1 раза, с двумя — в 3,1, тремя — в 3,7 раза [37].

Признаки хронического системного воспаления, определяемого по повышенному уровню СРБ в сыворотке крови, выявлены у пациентов с сердечной недостаточностью [38, 39]. У пациентов с ХСН независимо от этиологии определяют более высокий уровень вЧСРБ в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности. Концентрация вЧСРБ была сопоставима у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии [40]. Сравнение лабораторных показателей пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) показало, что пациенты III–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) имели более высокие значения вЧСРБ по сравнению с пациентами I–II функционального класса — 15,5 (0,89–82) и 2,6 (0,33–25) мг/л соответственно [41].

Связь уровня СРБ с функцией миокарда левого желудочка (ЛЖ) изучали в перекрёстном исследовании 98 пациентов, направленных на катетеризацию сердца. Содержание СРБ было повышено в большей степени у пациентов с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью.

Повышенные уровни СРБ были связаны с повышенным количеством в плазме крови натрийуретического пептида, сниженной ФВ ЛЖ и повышенным конечным диастолическим давлением в ЛЖ. После многопараметрической коррективы конечное диастолическое давление в ЛЖ и уровень СРБ были независимо связаны [42].

В работе А.Н. Андрухина (2010) повышенный уровень СРБ отмечен у 70% пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, в том числе 33% пациентов относились к группе высокого кардиального риска (по уровню СРБ). При высоком риске индекс массы тела был выше, чем при низком и среднем риске. Выявлена корреляция между индексом массы тела и концентрацией СРБ у пациентов с ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Повышение уровня СРБ при ХСН сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке, определяемой по тесту 6-минутной ходьбы [43].

J. Tromp (2017) и соавт. показали, что более высокий уровень вЧСРБ был у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ в сопоставлении со сниженной ФВ ЛЖ. При коррективы по клиническим параметрам (возраст, пол, расчётная скорость клубочковой фильтрации, систолическое артериальное давление, перенесённый инфаркт миокарда, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и анемия) более высокий уровень вЧСРБ был ассоциирован с сохранённой ФВ ЛЖ [44].

I.J. Sánchez-Lázaro и соавт. обследовали 546 пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%) амбулаторного регистра. У 69% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 45% определялся повышенный уровень СРБ, в том числе 37% вошли в группу высокого сердечно-сосудистого риска [45].

Показано прогностическое значение повышения СРБ в увеличении количества госпитализаций пациентов с ХСН. Госпитализированные более 2 раз имели более высокие уровни вЧСРБ в сравнении с пациентами с меньшим количеством госпитализаций. Отмечена значительная корреляция между количеством госпитализаций пациентов с ХСН и уровнем вЧСРБ. Множественный регрессионный анализ показал, что содержание вЧСРБ, NT-про-натрийуретического пептида и гемоглобина — независимые предикторы повторной госпитализации [41].

Повышение показателя вЧСРБ в сыворотке крови признано независимым предиктором прогноза у пациентов с ХСН. В исследовании

W.H. Yin исходы пациентов анализировали с учётом содержания вЧСРБ и ФВ ЛЖ. Пациенты с уровнем вЧСРБ $>2,97$ мг/л ассоциировались с неблагоприятным исходом в сравнении с пациентами с уровнем вЧСРБ $<2,97$ мг/л. Неблагоприятный прогноз у пациентов с содержанием вЧСРБ $<2,97$ мг/л и ФВ ЛЖ $<35\%$ не был связан с клиническим исходом. Пациенты с уровнем вЧСРБ $>2,97$ мг/л и ФВ ЛЖ $<35\%$ статистически значимо чаще имели неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с вЧСРБ $>2,97$ мг/л и ФВ ЛЖ $>35\%$. Многомерный анализ показал, что ФВ ЛЖ и уровень вЧСРБ в сыворотке крови были независимыми маркерами исходов пациентов с ХСН. Уровень вЧСРБ минимально коррелирован с ФВ ЛЖ [40].

Анализ четырёх проспективных когорт [Framingham Heart Study (FHS), Cardiovascular Health Study (CHS), Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) cohort, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)] с целью поиска ассоциаций маркеров сердечной недостаточности включал 22 756 пациентов в возрасте 60 лет, медиана периода наблюдения составила 12 лет. Сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ выявлена у 633 участников, со сниженной ФВ ЛЖ — у 841 наблюдаемого. В моделях, скорректированных с учётом клинических факторов риска, было выявлено, что уровень вЧСРБ более тесно связан с развитием ХСН со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с сохранённой ФВ ЛЖ [46].

Дальнейшее изучение СРБ показало, что изменение образа жизни или приём некоторых препаратов могут менять уровень вЧСРБ [27]. Так, статины, фибраты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды и даже некоторые антидепрессанты снижают уровень вЧСРБ. Назначение карведилола пациентам со сниженной ФВ ЛЖ, ранее не получавшим β -адреноблокаторы, в течение 12 мес способствовало уменьшению количества воспалительных биомаркеров [47]. В исследовании K.E. Joynт (2004) у 96 амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью было показано, что β -адреноблокаторы снижали уровень СРБ крови на 37,5% [48].

Исследование CARE выявило, что клиническая польза статинов с точки зрения снижения кардиальных событий была выше среди пациентов с повышенным уровнем СРБ, терапия статинами независимым образом снижала концентрацию СРБ и в значительной степени липопротеинов низкой плотности [49, 50]. Эффективность статинов по снижению уровня СРБ и липопротеинов низкой плотности

подтверждена для всей группы препаратов, однако более эффективным признан розувастатин [51–55].

Пациенты с регрессом воспалительного ответа имеют лучший прогноз. Это подтверждает гипотезу о том, что воспаление, так же как нейрогормональная активация, представляет собой попытку в ответ на стресс восстановить гомеостаз, но длительная и несбалансированная активация в конечном итоге будет иметь вредные последствия для сердечно-сосудистой системы. P. Lourenço и соавт. (2019) наблюдали за 439 пациентами, из которых 69,2% имели сердечную недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ (Me СРБ=12,4 мг/л). За время наблюдения 247 (56,3%) пациентов умерли: 73 (54,1%) пациента были с сохранённой ФВ ЛЖ и 174 (57,2%) со сниженной ФВ ЛЖ. Авторы показали, что пациенты с уменьшением вЧСРБ не менее чем на 40% имели 3-летний коэффициент смертности 0,71. Оценка прогноза по величине ФВ ЛЖ воспроизводилась у пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ и не показала статистически различий у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. После корректировки по клиническим ковариантам (возраст, пол, расчётная скорость клубочковой фильтрации, систолическое артериальное давление, перенесённый инфаркт миокарда, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и анемия) более высокие уровни вЧСРБ оставались связанными с сохранённой ФВ ЛЖ [56, 57].

Таким образом, провоспалительное состояние способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности не только путём нарушения миокардиальной функции, но и воздействуя на другие органы и ткани, тем самым добавляя к другим аспектам синдрома ХСН кахексию и анемию [58]. У пациентов с ХСН выявляют повышенные уровни СРБ, а также тенденцию к его увеличению при декомпенсации сердечной деятельности. Увеличение количества вЧСРБ при ХСН ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска. Знание этого способствует оптимизации терапевтических подходов для его уменьшения [59].

Участие авторов. Е.В.Х. — сбор и анализ материалов данных литературы, написание статьи, О.В.Б. — анализ материалов данных литературы, редактирование статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л., Серова М.К. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2006; 2 (4): 63–70. [Vasuk U.A., Dudarenko O.P., Uschuk E.N., Schkolnik E.L., Serova M.K. "Cytokine" model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2006; 2 (4): 63–70. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2006-2-4-63-70.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Мед. академич. ж.* 2013; (3): 18–41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious diseases in humans. *Medical academic journal.* 2013; (3): 18–41. (In Russ.)] DOI: 10.17816/MAJ13318-41.
3. Munro J.M., Cotran R.S. The pathogenesis of atherosclerosis: Atherogenesis and inflammation. *Lab. Invest.* 1988; 58: 249–261. PMID: 3279259.
4. Белобородова Н.В., Галина Д.Х., Бусленко Н.С. Современные представления о роли инфекции в генезе атеросклероза. *Терапевт. арх.* 2006; (10): 85–89. [Beloborodova N.V., Galina D.Kh., Buslenko N.S. Current knowledge about the role of infection in genesis of atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; (10): 85–89. (In Russ.)]
5. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. *Рос. кардиол. ж.* 2000; 5 (5): 48–56. [Titov V.N. Commonality of atherosclerosis and inflammation: specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2000; 5 (5): 48–56. (In Russ.)]
6. Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Tsygan V.N., Archel A.V. Chemokines' role in immunopathogenesis of atherosclerosis. *Bull. Russian Military Med. Acad.* 2018; 20 (1): 195–202. DOI: 10.17816/brmmal2310.
7. Becker A.E., de Boer O.J., van Der Wal A.C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annu Rev. Med.* 2001; 52: 289–297. DOI: 10.1146/annurev.med.52.1.289.
8. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И., Кузинская О.С., Косоухов А.П. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп. *Цитокины и воспаление.* 2010; (9): 30–34. [Sukmanova I.A., Yakhontov D.A., Pospelova T.I., Kuzinskaya O.S., Kosoukhov A.P. Clinical picture, morphofunctional parameters and endothelial function in patients with systolic CHF of different age groups. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2010; (9): 30–34. (In Russ.)]
9. Van Linthout S., Tschöpe C. Inflammation — cause or consequence of heart failure or both? *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017; 14: 251–265. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9.
10. Buckley L.F., Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 2063–2069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy128.
11. Buckley L.F., Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *BioDrugs.* 2018; 32: 111–118. DOI: 10.1007/s40259-018-0274-5.
12. Conraads V.M., Bosmans J.M., Vrints C.J. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int. J. Cardiol.* 2002; 85 (1): 33–49. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00232-2.
13. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 110 (7A): 37S–46S. DOI: 10.1016/s0002-9343(98)00385-4.
14. Vanderheyden M., Kersschot E., Paulus W.J. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (5): 747–752. DOI: 10.1053/euhj.1997.0828.
15. Kapadia S.R., Oral H., Lee J., Nakano M., Taflet G.E., Mann D.L. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ. Res.* 1997; 81 (2): 187–195. DOI: 10.1161/01.res.81.2.187.
16. Ridker P.M. C-Reactive protein: Eighty eight years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin. Chem.* 2009; 55: 209–215. DOI: 10.1373/clinchem.2008.119214.
17. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И., Белокопытова И.С. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2009; (9): 59–65. [Paleev F.N., Abudeeva I.S., Moskalets O.V., Minchenko B.I., Belokopytova I.S. Nonspecific markers of inflammation in prognostication of the course of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2009; (9): 59–65. (In Russ.)]
18. Casas J.P., Shah T., Hingorani A.D., Danesh J., Pepys M.B. C-reactive protein and coronary heart disease: A critical review. *J. Intern. Med.* 2008; 264 (4): 295–314. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02015.
19. Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J., Meilahn E.N. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J. Epidemiol.* 1996; 144 (6): 537–547. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008963.
20. Koenig W., Sund M., Fröhlich M., Fischer H.G., Löwel H., Döring A., Hutchinson W.L., Pepys M.B. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999; 99 (2): 237–242. DOI: 10.1161/01.cir.99.2.237.
21. Ledue T.B., Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1258–1271. DOI: 10.1373/49.8.1258.
22. Roberts W.L., Moulton L., Law T.C., Farrow G., Cooper-Anderson M., Savory J., Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin. Chem.* 2001; 47: 418–425. DOI: 10.1093/clinchem/47.3.418.
23. Ledue T.B., Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39: 1171–1176. DOI: 10.1515/CCLM.2001.185.
24. Ockene I.S., Matthews C.E., Rifai N., Ridker P.M., Reed G., Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin. Chem.* 2001; 47: 444–450. DOI: 10.1093/clinchem/47.3.444.
25. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007; 297: 611–619. DOI: 10.1001/jama.297.6.611.
26. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve

global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*. 2008; 118: 2243–2251. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.

27. Adukauskienė D., Čiginskienė A., Adukauskaitė A., Pentiokinienė D., Šlapikas R., Čeponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas)*. 2016; 52 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.medici.2015.12.001.

28. Salazar J., Martínez M.S., Chávez-Castillo M., Núñez V., Añez R., Torres Y., Toledo A., Chacín M., Silva C., Pacheco E., Rojas J., Bermúdez V. C-reactive protein: An in-depth look into structure, function, and regulation. *Int. Sch. Res. Notices*. 2014; 2014: 653045. DOI: 10.1155/2014/653045.

29. Блинова Т.В., Рахманов Р.С., Страхова Л.А., Колесов С.А. К вопросу о прогностической значимости С-реактивного белка. *Мед. альманах*. 2016; (2): 39–43. [Blinova T.V., Rakhmanov R.S., Strakhova L.A., Kolesov S.A. To the issue of predictive significance of C-reactive protein. *Medical almanac*. 2016; (2): 39–43. (In Russ.)]

30. Verma S., Wang C.H., Lonn E., Charbonneau F., Buithieu J., Title L.M., Fung M., Edworthy S., Robertson A.C., Anderson T.J.; FATE Investigators. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur. Heart J*. 2004; 25 (19): 1754–1760. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.039.

31. Tanveer S., Banu S., Jabir N.R., Khan M.S., Ashraf G.M., Manjunath N.C., Tabrez S. Clinical and angiographic correlation of high-sensitivity C-reactive protein with acute ST elevation myocardial infarction. *Exp. Ther. Med*. 2016; 12 (6): 4089–4098. DOI: 10.3892/etm.2016.3882.

32. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. *Ж. доказательной мед. для практикующих врачей*. 2003; 5: 70–75. [Fomin V.V., Kozlovskaya L.V. C-reactive protein and its importance in cardiological practice. *Zhurn. dokaz. med. dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2003; 5: 70–75. (In Russ.)]

33. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103 (13): 1813–1818. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1813.

34. Schiele F., Meneveau N., Seronde M.F., Chopard R., Descotes-Genon V., Duthel J., Bassand J.P.; Reseau de Cardiologie de Franche Comte. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (3): 290–297. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp273.

35. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D.H., Breuer S., Dimmeler S., Zeiher A.M. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 1000–1006. DOI: 10.1161/01.cir.102.9.1000.

36. Kazemi-Saleh D., Koosha P., Sadeghi M., Sarrafzadegan N., Karbasi-Afshar R., Boshtam M., Oveis-Gharan S. Predictive role of adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein for prediction of cardiovascular event in an Iranian cohort study: The Isfahan Cohort Study. *ARYA Atheroscler*. 2016; 12 (3): 132–137. PMID: 27752270.

37. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., Gibson C.M., Murphy S.A., Rifai N., McCabe C., Antman E.M., Cannon C.P., Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide.

Circulation. 2002; 105 (15): 1760–1763. DOI: 10.1161/01.cir.0000015464.18023.0a.

38. Van Tassel B.W., Abouzaki N.A., Oddi Erdle C., Carbone S., Trankle C.R., Melchior R.D., Turlington J.S., Thurber C.J., Christopher S., Dixon D.L., Fronk D.T., Thomas C.S., Rose S.W., Buckley L.F., Dinarello C.A., Biondi-Zoccai G., Abbate A. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2016; 67 (6): 544–551. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000378.

39. Yndestad A., Damås J.K., Oie E., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure — the whys and wherefores. *Heart Fail. Rev*. 2006; 11: 83–92. DOI: 10.1007/s10741-006-9196-2.

40. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L., Chiang M.C., Huang W.P., Feng A.N., Young M.S., Lin S.J. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart J*. 2004; 147 (5): 931–938. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.021.

41. Örsçelik Ö., Özkan B., Arslan A., Şahin E.E., Sakarya O., Sürmeli O.A., Balci Fidancı Ş., Çelik A., Çimen B.Y., Özcan İ.T. Relationship between intrarenal renin-angiotensin activity and re-hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol*. 2018; 19 (3): 205–212. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.68726.

42. Shah S.J., Marcus G.M., Gerber I.L., McKeown B.H., Vessey J.C., Jordan M.V., Huddleston M., Foster E., Chatterjee K., Michaels A.D. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J. Card. Fail*. 2006; 12 (1): 61–65. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.08.003.

43. Андрюхин А.Н., Фролова Е.В. Системное воспаление при сердечной недостаточности с сохранённой систолической функцией. *Уральский мед. ж.* 2010; (7): 27–33. [Andryukhin A.N., Frolova E.V. Systemic inflammation in heart failure with preserved systolic function. *Ural Medical Journal*. 2010; (7): 27–33. (In Russ.)]

44. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., Meyer S., de Boer R.A., Jaarsma T., Hillege H., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Voors A.A. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc*. 2017; 6 (4): e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.

45. Sánchez-Lázaro I.J., Almenar L., Regan E., Vila V., Martínez-Dolz L., Martínez-Sales V., Moro J., Agüero J., Ortiz-Martínez V., Salvador A. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int. J. Cardiol*. 2008; 129 (3): 388–393. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.138.

46. De Boer R.A., Nayor M., de Filippi C.R., Enserro D., Bhambhani V., Kizer J.R., Blaha M.J., Brouwers F.P., Cushman M., Lima J.A.C., Bahrami H., van der Harst P., Wang T.J., Gansevoort R.T., Fox C.S., Gaggin H.K., Kop W.J., Liu K., Vasan R.S., Psaty B.M., Lee D.S., Hillege H.L., Bartz T.M., Benjamin E.J., Chan C., Allison M., Gardin J.M., Januzzi J.L.Jr., Shah S.J., Levy D., Herrington D.M., Larson M.G., van Gilst W.H., Gottdiener J.S., Bertoni A.G., Ho J.E. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018; 3 (3): 215–224. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4987.

47. Nessler J., Nessler B., Golebiowska-Wiatrak R., Palka I., Gackowski A., Kitlinski M., Melander O., Fedorowski A. Serum biomarkers and clinical outcomes in heart failure patients treated de novo with carvedilol. *Cardiol. J*. 2013; 20 (2): 144–151. DOI: 10.5603/CJ.2013.0027.

48. Joynt K.E., Gattis W.A., Hasselblad V., Fuzaylov S.Y., Serebruany V.L., Gurbel P.A., Gaulden L.H., Felker G.M., Whellan D.J., O'Connor C.M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers, statins, and aspirin on C-reactive protein levels in outpatients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (6): 783–785. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.010.
49. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F.M., Moyer L.A., Goldman S., Flaker G.C., Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998; 98 (9): 839–844. DOI: 10.1161/01.cir.98.9.839.
50. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999; 100 (3): 230–235. DOI: 10.1161/01.cir.100.3.230.
51. Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation.* 2001; 103 (9): 1191–1193. DOI: 10.1161/01.cir.103.9.1191.
52. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M.; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001; 286 (1): 64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64.
53. Jialal I., Stein D., Balis D., Grundy S.M., Adams-Huet B., Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation.* 2001; 103 (15): 1933–1935. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1933.
54. Balk E.M., Lau J., Goudas L.C., Jordan H.S., Kupelnick B., Kim L.U., Karas R.H. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (8): 670–682. DOI: 10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00011.
55. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M., Poirier P., Grunwald G.K., Marcovina S.M., Eckel R.H. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002; 106 (12): 1447–1452. DOI: 10.1161/01.cir.0000029743.68247.31.
56. Lourenço P., Pereira J., Ribeiro A., Ferreira-Coimbra J., Barroso I., Guimarães J.T., Leite-Moreira A., Bettencourt P. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2019; 20 (1): 23–29. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000726.
57. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail. Rev.* 2010; 15 (6): 543–62. DOI: 10.1007/s10741-010-9168-4.
58. Yndestad A., Damås J.K., Oie E., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure — the whys and wherefores. *Heart Fail. Rev.* 2006; 11 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s10741-006-9196-2.
59. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2006; 24 (1): 33–50. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2006.00033.x.