

НУЖНО ЛИ ОПРЕДЕЛЯТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(905)313-97-10, e-mail: hazova_elena@mail.ru

БУЛАШОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(843) 296-14-03, e-mail: boulashova@yandex.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; Scopus Author ID: 7005357664, Resercher ID E-3177-2016, RSCI Author ID 259320, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, зам. начальника по науке МСЧ МВД России по РТ, тел. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Введение. Высокочувствительный С-реактивный белок является установленным маркером системного воспаления и связан с тяжестью и исходами хронической сердечной недостаточности. **Целью** работы было оценить клинические характеристики и 5-летний прогноз при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза во взаимосвязи с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. **Материалы и методы.** Исследование включало 296 пациентов обоего пола с стабильной хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Анализировались клинические характеристики и риск возникновения событий в течение 5 лет при хронической сердечной недостаточности во взаимосвязи с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. **Результаты и выводы.** Медиана концентрации высокочувствительного С-реактивного белка составила 3,21 [1,48; 7,59] мг/л. У 52,1% пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень высокочувствительного С-реактивного белка превышал 3 мг/л, у 31% пациентов был в диапазоне 1-3 мг/л, у 16,9% не превышал 1 мг/л. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, перенесшие ранее мозговой инсульт, имели более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка 5,88 [2,69; 8,94] мг/л в сравнении с 3,1 [1,31; 7,15] мг/л без инсульта в анамнезе ($p=0,018$). Выявлены корреляции величины высокочувствительного С-реактивного белка с индексом массы тела ($rs=0,181$, $p=0,005$), качеством жизни ($rs=0,159$, $p=0,019$), уровнями глюкозы ($rs=0,143$, $p=0,028$), креатинина ($rs=0,153$, $p=0,019$), мочевой кислоты ($rs=0,188$, $p=0,008$), гемоглобина крови ($rs=-0,148$, $p=0,022$). По данным ROC-анализа величину высокочувствительного С-реактивного белка 3,59 мг/л при хронической сердечной недостаточности можно рассматривать в качестве маркера смертельного исхода (чувствительность – 61,8%, специфичность – 56,7%). Анализ неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 5 лет демонстрирует больший риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка более 3 мг/л, в сравнении с уровнем менее 3 мг/л (OR=2,86, ДИ 1,164-7,038) и менее 1 мг/л составил (OR=0,18, ДИ 0,05-0,74).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, высокочувствительный С-реактивный белок, прогноз.

Для ссылки: Хазова Е.В. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты // Е.В. Хазова, О.В. Булашова, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.4. – С.54–59. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).54-59.

IS IT NECESSARY TO DETERMINE HIGHLY SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: CLINICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS

KHAZOVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; C. Med. Sci, Associate professor, Department of Internal Medicine named after Professor SS. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: hazova_elena@mail.ru (author for correspondence)

BULASHOVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, D. Med. Sci, Professor, Department of Internal Medicine named after Professor SS. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str. 49, e-mail: boulashova@yandex.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; Scopus Author ID: 7005357664, Resercher ID E-3177-2016, RSCI Author ID 259320, D. Med. Sci, Professor, Department of Outpatient Medicine and General medical practice, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerov str., 49, Deputy Chief of Science, The Medical and Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Republic of Tatarstan, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Introduction. High-sensitivity C-reactive protein is an established marker of systemic inflammation and is associated with the severity and outcomes of chronic heart failure. **Aim.** The aim of the work is to evaluate the clinical characteristics and long-term 5-year prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic origin in relation to the level of high-sensitivity C-reactive protein. **Material and methods.** The study included 296 patients of both sexes with stable chronic heart failure of ischemic origin. We analyzed the clinical characteristics and the risk of events within 5 years in patients with chronic heart failure with different levels of high-sensitivity C-reactive protein. **Results and discussion.** The median concentration of high-sensitivity C-reactive protein in patients with chronic heart failure of ischemic origin was 3.21 [1.48; 7.59] mg/l. In 52.1% of patients with chronic heart failure, the level of high-sensitivity C-reactive protein exceeded 3 mg/l, in 31% of patients, high-sensitivity C-reactive protein was in the range of 1-3 mg/l, in 16.9% of patients, the level of high-sensitivity C-reactive protein did not exceed 1 mg/l. Patients with chronic heart failure who had previously had a cerebral stroke had higher levels of high-sensitivity C-reactive protein in patients with chronic heart failure only (5.88 [2.69; 8.94] mg/l and 3.1 [1.31; 7.15] mg/l, $p=0.018$). Correlations were found between high-sensitivity C-reactive protein values and body mass index ($rs=0.181$, $p=0.005$), quality of

life in patients with chronic heart failure (rs=0.159, p=0.019), glucose levels (rs=0.143, p=0.028), creatinine (rs=0.153, p=0.019), uric acid (rs= 0.188, p=0.008), hemoglobin (rs= - 0.148, p=0.022). According to the ROC analysis, the value of hs CRP 3.59 mg/l can be considered as a marker of death in patients with chronic heart failure (sensitivity - 61.8%, specificity - 56.7%). An analysis of the outcomes of patients with chronic heart failure over 5 years demonstrates a greater risk of death in patients with chronic heart failure with high-sensitivity C-reactive protein more than 3 mg/l, compared with patients with high-sensitivity C-reactive protein less than 3 mg/l (OR = 2.86, CI 1.164- 7.038) and with patients with levels less than 1 mg/l was (OR=0.18, CI 0.05-0.74).

Key words: chronic heart failure, high-sensitivity C-reactive protein, prognosis.

For reference: Hazova EV, Bulashova OV, Amirov NB. Is it necessary to determine highly sensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure: clinical and prognostic aspects. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2022; 15.(4): 54-59. DOI: 10.20969 / VSKM.2022.15 (4).54-59.

Роль маркеров системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также значение их определения для стратификации риска и поиск средств коррекции остаются актуальным предметом изучения. Одним из важных неспецифических маркеров системного воспаления при ХСН считается С-реактивный белок (СРБ), синтез и секреция которого происходит в печени и регулируется в большей степени интерлейкином (ИЛ)-6 и в меньшей ИЛ-1 и фактором некроза опухоли- α [1]. По данным ряда исследователей при ХСН независимо от её этиологии определяется более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности ($p < 0,0001$), что подтверждает иммунновоспалительную концепцию патогенеза сердечной недостаточности [2, 3]. Уровень вЧСРБ анализировался при ХСН в работе E. Jankowska и соавт.: концентрация вЧСРБ в сыворотке крови увеличивалась по мере повышения функционального класса (ФК) ХСН и составляла 1,54 [1,19;4,02] мг/л, 2,15 [1,3;5,63] мг/л, 4,89 [1,41;9,05] мг/л и 7,84 [1,24;15] мг/л для I, II, III и IV ФК соответственно ($p=0,001$) [4]. J.D. Windram у пациентов с ХСН ($n=957$) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) IV ФК отмечал большее повышение вЧСРБ, чем у I-III ФК ($p=0,05$). Доля пациентов III и IV ФК была выше в группе с уровнем вЧСРБ $>3,23$ мг/л в сравнении с уровнем $\leq 3,23$ мг/л (45,3% против 29,8% соответственно, $p=0,05$) [5].

Корреляция величины вЧСРБ с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ продемонстрирована в работе R. A. de Voeg и соавт. (OR=1,19; 95% ДИ:1,11-1,28; $p<0,001$) [6]. Влияние вЧСРБ на прогноз пациентов с ХСН оценивалось в исследовании A.R. Opatowsky, продемонстрировавшем повышенный риск достижения комбинированной кардиоваскулярной точки при ХСН с вЧСРБ $>2,98$ мг/л ($n = 54/177$, 30,5% против $n = 60/530$, 11,3%; OR = 3,26, 95% ДИ: 2,25–4,70, $p < 0,0001$) и смертности от всех причин ($n = 21/156$, 11,9% против $n = 8/530$, 1,5%; HR = 8,04, 95% ДИ 3,56–18,17, $p < 0,0001$) [7].

Таким образом, пациент-ориентированный подход к оценке кардиоваскулярного риска посредством интеграции данных об основных факторах риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений очевидно предполагает исследование иммунного компонента формирования ХСН, а изучение связей повышенных значений вЧСРБ с данными факторами представляется перспективным.

Целью исследования был анализ клинических характеристик и отдаленного 5-летнего прогноза у пациентов с ХСН ишемического генеза во взаимосвязи с уровнем вЧСРБ.

Материал и методы. Исследование включало 297 пациентов обоего пола с стабильной ХСН, в том числе

167 мужчин и 130 женщин. У всех была ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе у 91,4% в сочетании с артериальной гипертензией (85,3% мужчин и 96,3% женщин). Пациенты мужского и женского пола были сопоставимы по степени тяжести ХСН: к I-II ФК относились 51,2% мужчин и 48,8% женщин, к III-IV ФК ХСН – 50,3% и 49,7% соответственно. Степень переносимости физической нагрузки по данным теста 6-минутный ходьбы (6МТХ) у мужчин и женщин не различалась ($263,0 \pm 110,0$ м и $268,0 \pm 112,0$ м соответственно).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. До начала исследования от каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Сердечная недостаточность верифицировалась в соответствие с Российскими клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности (2018). Верификация ФК ХСН выполнялась с учетом дистанции, пройденной за 6-минут (6МТХ), всем пациентам проводилась эхокардиоскопия (ЭХОКС) с оценкой основных параметров систолической и диастолической функций миокарда. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) диагностировали при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, умеренно сниженной (СНусФВ) — при ФВ ЛЖ 40-49% и низкой (СНнФВ) — при ФВ ЛЖ $<40\%$ [8]. Рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. V. Devereux и индекс ММЛЖ. Оценивалось клиническое состояние пациентов по шкале В.Ю. Мареева (ШОКС), заполнялся Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ). Определяли СРБ высокочувствительным тестом (норма 0–5,0 мг/л. Учитывая данные исследований пациенты были разделены на 3 группы по уровню вЧСРБ: < 1 мг/л, 1–3 мг/л и > 3 мг/л, что ассоциировалось с низким, средним и высоким относительным риском возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных событий [9, 10].

Оценка достижения неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений осуществлялась через 5 лет по конечным точкам: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, нефатальные сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, кардиоваскулярные вмешательства, тромбозы, госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН. В ходе исследования была изучена комбинированная конечная точка, включавшая нефатальные ИМ и инсульт, тромбозы, госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности.

Статистическая обработка производилась программами Jamovi (Version 3.2.0) [Computer Software] (2022), IBM SPSS Statistics 22. Описательная статистика представлена в зависимости от вида распределения в виде среднего значения M и стандартного отклонения SD либо медианы (Me), 25 и 75 перцентиля (25;75%). Для проверки различий между двумя сравниваемыми пар-

ными выборками применялся W-критерий Уилкоксона. При сравнении трех групп использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При отклонении от нулевой гипотезы в качестве post hoc теста использовался HSD-критерий Тьюки. Качественные показатели оценивались по критерию χ^2 и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Для выявления ассоциации прогноза уровня вЧСРБ с смертельным исходом у пациентов с ХСН был проведен ROC-анализ, с построением характеристической кривой и расчетом AUC (площади под кривой). Ассоциации рассчитывали по отношению шансов odds ratio (OR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исследование вЧСРБ у пациентов с ХСН продемонстрировало высокий относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, медиана вЧСРБ составила 3,21 [1,48; 7,59] мг/л. Низкий относительный риск развития сердечно-сосудистых

осложнений (по уровню СРБ < 1 мг/л) был у 16,9% пациентов ($n=41$), средний относительный риск (1-3 мг/л) у 31% $n=75$), высокий (> 3 мг/л) у 52,1% ($n=126$) [11, 12].

Уровень СРБ более 10 мг/л (18% пациентов, $n= 55$) в дальнейшем анализе не учитывался, это не исключало повышение СРБ вследствие инфекционного или воспалительного заболеваний [11, 12].

Несмотря на повышенный уровень вЧСРБ у мужчин 3,29 [1,27;7,77] мг/л в сравнении с женщинами 3,14 [1,59;7,23] мг/л значимых различий выявлено не было ($p=0,874$). Низкий относительный риск определялся у 15,9% мужчин ($n=21$) и 18,2% женщин ($n=20$), средний у 31,1% мужчин ($n=41$) и 30,9% женщин ($n=34$), высокий у 53% мужчин ($n=70$) и 50,9% женщин ($n=56$). Изучение возрастных аспектов показало наибольшее значение вЧСРБ у лиц в диапазоне 60 – 75 лет (3,78 [1,4;8,1] мг/л, несколько ниже у пациентов старше 75 (3,0 [1,68;6,76] мг/л, $p=0,73$) и у лиц моложе 60 лет (2,83 [1,44;7,21] мг/л, $p=0,66$). Распределение возрастных групп в зависимости от уровня вЧСРБ представлено на рисунке 1.

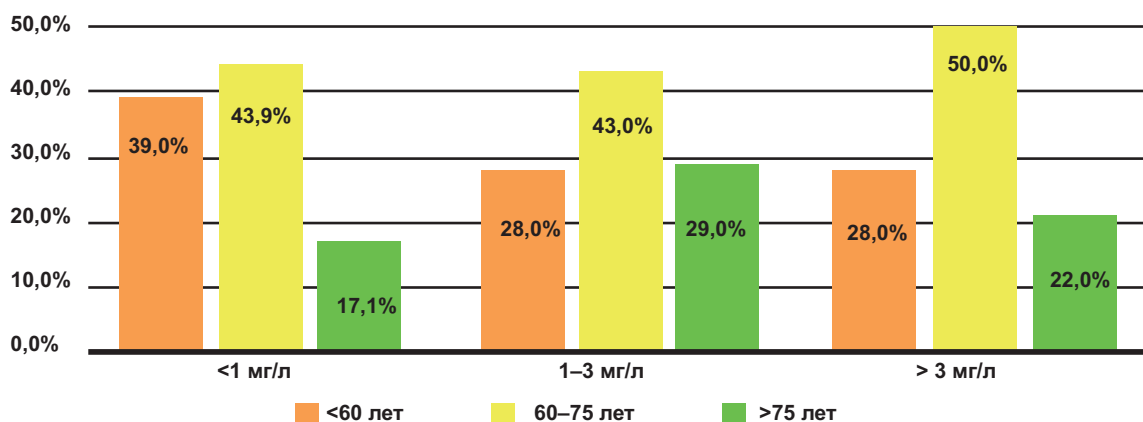


Рис. 1. Распределение пациентов с ХСН с позиции возраста и уровня вЧСРБ
Fig. 1. Distribution of patients with CHF in terms of age and level of hsCRP

Сравнение пациентов по наличию сопутствующих заболеваний показало, что уровень в крови вЧСРБ при ХСН с мозговым инсультом в анамнезе (МИ) превышал таковой больных только с ХСН (5,88 [2,69;8,94] мг/л и 3,1 [1,31;7,15] мг/л, $p=0,018$). Различия величины вЧСРБ не было значимым при указании в анамнезе на ИМ по сравнению с пациентами без истории ИМ (3,51 [1,77;7,72] мг/л и 2,8 [1,18;7,16] мг/л, $p=0,127$); при фибрилляции предсердий (ФП) в сравнении с синусовым ритмом 3,68 [1,67;8,67] мг/л и 3,13 [1,4;7,16]

мг/л ($p=0,289$); при ХСН в сочетании с сахарным диабетом (СД) 3,78 [1,74;7,74] мг/л и без СД 3,13 [1,47;7,4] мг/л ($p=0,477$).

Анализ уровня СРБ в зависимости от величины ФВ ЛЖ выявил большее значение при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (3,5 [1,6;9]) мг/л и меньшее с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ (3,29 [2,08;6,7] мг/л, $p=0,952$ и 3,1 [1,28;7,7] мг/л $p=0,873$ соответственно). Распределение пациентов в зависимости от величины ФВ ЛЖ и уровня вЧСРБ представлено на рисунке 2.

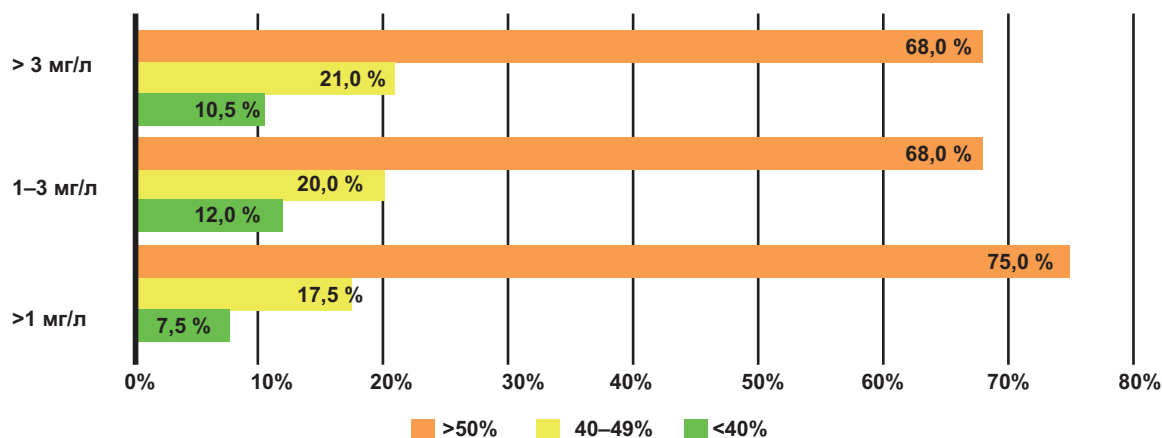


Рис. 2. Распределение пациентов с ХСН с позиции ФВ ЛЖ и уровня вЧСРБ
Fig. 2. Distribution of patients with CHF in terms of LV EF and hsCRP level

Сравнение вЧСРБ в зависимости от степени тяжести (ФК ХСН) демонстрирует большие значения при принадлежности к III-IV ФК 3,37 [1,77;7,59] мг/л по сравнению с I-II ФК ХСН 2,74 [1,25;7,35] мг/л, ($p=0,319$).

Структура пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса и уровня вЧСРБ демонстрирует тенденцию к повышению доли лиц III-IV ФК по мере увеличения значения вЧСРБ (рисунок 3).

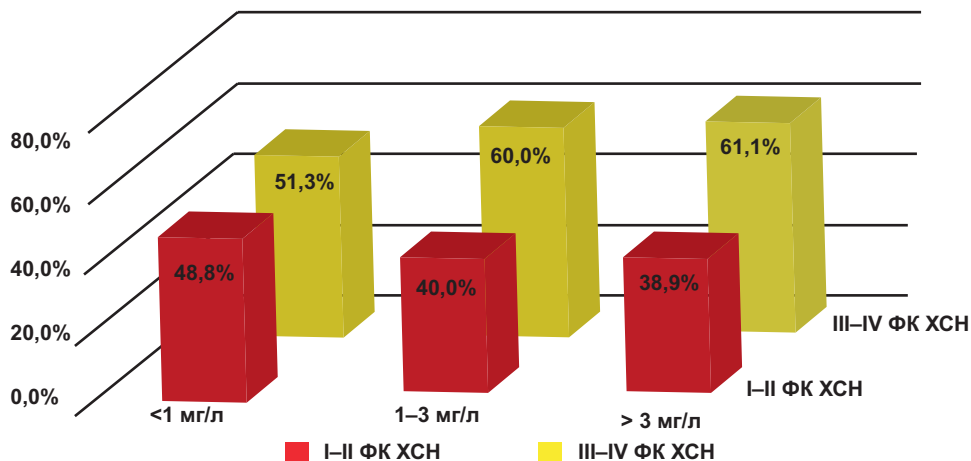


Рис. 3. Распределение пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса ХСН и уровня вЧСРБ
Fig. 3. Distribution of patients with CHF depending on the functional class of CHF and the level of hsCRP

Пациенты относительного низкого, среднего и высокого рисков, определяемого по уровню вЧСРБ, не отличались по большинству клинических параметров: полу, возрасту, длительности ХСН, количеству с инфарктом миокарда в анамнезе, а также таких факторов риска как курение, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) наследственность. Не было различий по ФК ХСН, что подтверждалось данными шкалы оценки клинических симптомов (ШОКС) и результатами 6МТХ. Пациенты с ХСН с вЧСРБ более 3 мг/л имели больший индекс массы тела (ИМТ), чем с вЧСРБ менее 1 мг/л ($29,9 \pm 5,88$ и $26,4 \pm 6,39$ кг/м², $p=0,003$). Выявлена корреляционная зависимость вЧСРБ с ИМТ ($rs=0,181$, $p=0,005$), с качеством жизни ($rs=0,159$, $p=0,019$). Сравнение лабораторных параметров не выявило значимых различий, однако были найдены корреляционные зависимости вЧСРБ с уровнями глюкозы ($rs=0,143$, $p=0,028$), креатинина ($rs=0,153$, $p=0,019$), мочевой кислоты ($rs=0,188$, $p=0,008$), гемоглобина крови ($rs=-0,148$, $p=0,022$).

Сравнение ЭХОКС -параметров сердца в зависимости от уровня вЧСРБ не выявило различий по величине ФВ ЛЖ. Пациенты с ХСН с уровнем вЧСРБ >3 мг/л характеризовались большей толщиной задней стенки ЛЖ ($1,12 \pm 0,19$ и $1,02 \pm 0,24$ см, $p=0,024$). У женщин с уровнем вЧСРБ >3 мг/л ММЛЖ ($216 \pm 60,9$ и $173 \pm 61,3$ г, $p=0,032$) и индекс ММЛЖ (121 ± 29 и $95,9 \pm 35,3$ г/м², $p=0,018$) статистически значимо превышали таковой у лиц с уровнем вЧСРБ менее 1 мг/л. Корреляционный анализ демонстрирует зависимость концентрации вЧСРБ с конечным систолическим размером левого желудочка ($rs=0,132$, $p=0,043$), ММЛЖ ($rs=0,149$, $p=0,022$), индексом ММЛЖ ($rs=0,14$, $p=0,031$).

Для оценки отдаленного прогноза была собрана информация о достижении конечных точек в течение 5 лет у 101 пациента. Смертность от всех причин в течение 5 лет составила 33,7%, в т.ч. сердечно-сосудистая – 31,7%. Комбинированной конечной точки достигли 19% пациентов. Оценка достижения конечных точек представлена на рисунке 4.

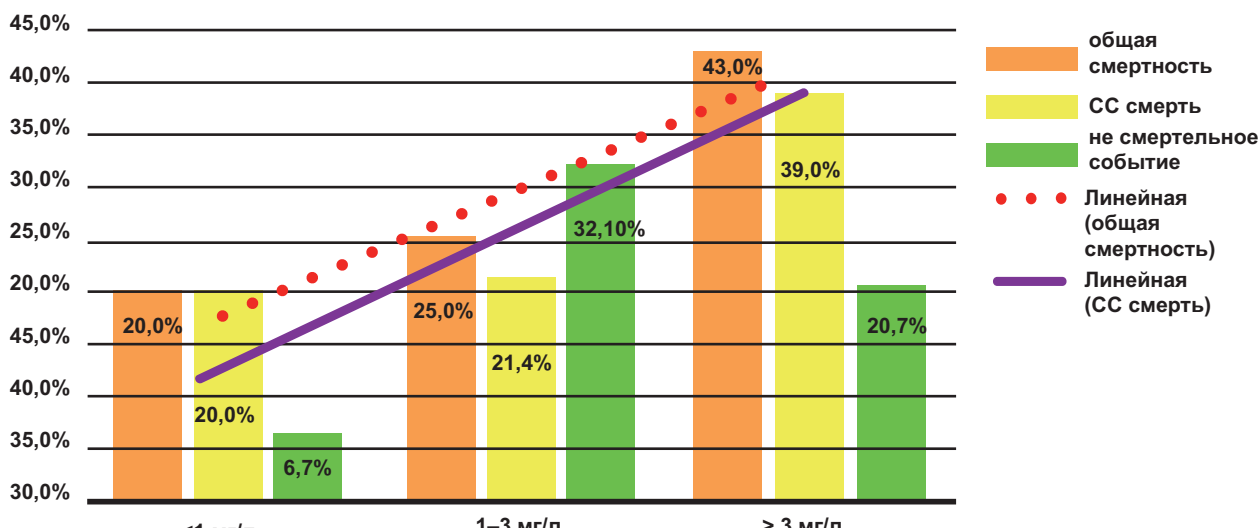


Рис. 4. Исходы пациентов с ХСН в течение 5 лет с позиции уровня вЧСРБ
Fig. 4. Outcomes of patients with CHF over 5 years in terms of hsCRP level

У пациентов с ХСН с уровнем вЧСРБ более 3 мг/л риск сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет был больше, чем у пациентов с ХСН с уровнем вЧСРБ менее 3 мг/л (OR=2,86, ДИ: 1,164-7,038) и с уровнем вЧСРБ менее 1 мг/л (OR=0,18, ДИ: 0,05-0,74).

Нефатальные сердечно-сосудистые события в 2 раза чаще наблюдались при вЧСРБ в диапазоне 1-3 мг/л чем более 3 мг/л (рис. 5).

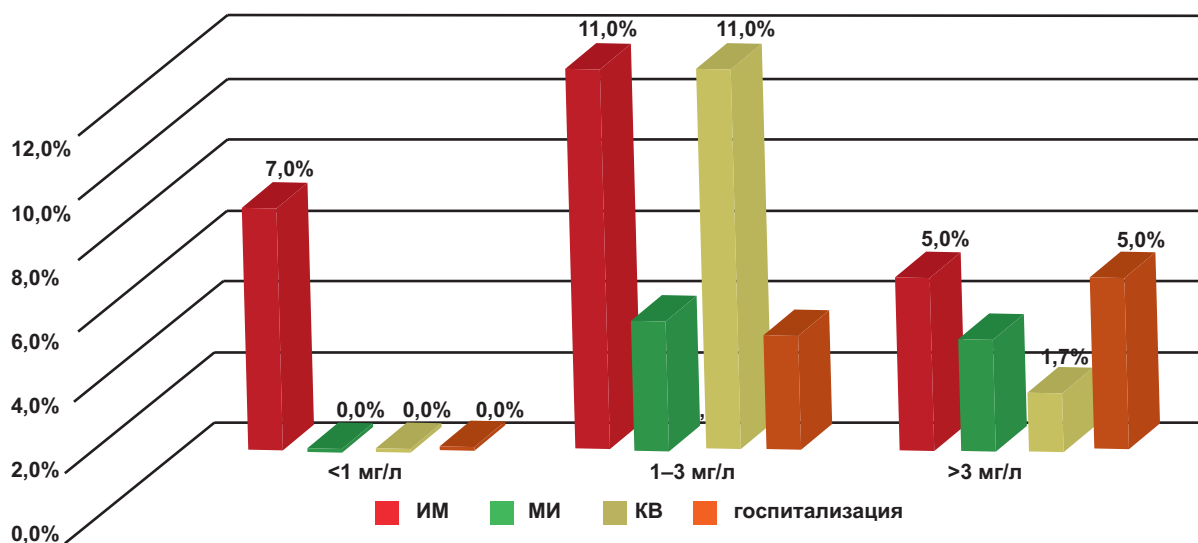


Рис. 5. Структура нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН с различным уровнем вЧСРБ. Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, КВ – коронарное вмешательство, МИ – мозговой инсульт
Fig. 5. The structure of non-fatal cardiovascular events in CHF patients with different levels of hsCRP. Note: MI - myocardial infarction, CV - coronary intervention, MI - cerebral stroke

Для выявления взаимосвязи прогноза летального исхода у пациентов с ХСН и вЧСРБ был проведен ROC-анализ (рис. 6). Площадь под ROC-кривой, составила $0,606 \pm 0,059$ мг/л с 95% ДИ 0,5-0,721. Пороговое значение вЧСРБ в точке cut-off равно 3,59 мг/л, что позволяет данную величину рассматривать в качестве маркера смертельного исхода от сердечно-сосудистых событий (чувствительность – 61,8%, специфичность – 56,7%).

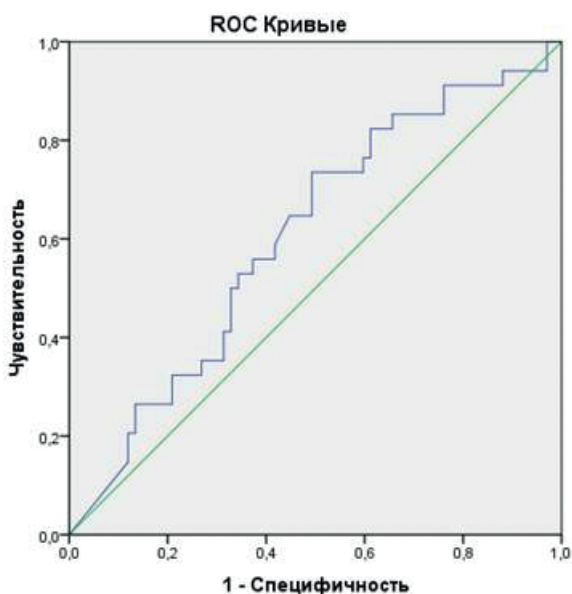


Рис.6. ROC-анализ значений вЧСРБ и смертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН
Fig. 6. ROC analysis of hsCRP values and fatal cardiovascular events in patients with CHF

Обсуждение. Проведенное исследование выявило высокий уровень циркулирующего вЧСРБ (> 3 мг/л)

у 52,1% пациентов с ХСН. Аналогичные данные были получены в работе Н.М. DuBrook и соавт. у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, где высокие уровни циркулирующего СРБ имели 57% пациентов [13]. В работе J. Tromp более высокий уровень вЧСРБ отмечался при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в сравнении с вЧСРБ со сниженной ФВ ЛЖ (3,6 мг/л и 2,1 мг/л, $p = 0,001$ [14]. I. J. Sánchez-Lázaro и коллеги сообщают о повышении вЧСРБ у 45% пациентов с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ < 45% ($Me=1,96$ мг/л (0,77 – 4,74), в т.ч. 37% были отнесены к группе высокого сердечно – сосудистого риска [15]. В нашем исследовании значимых различий по уровню вЧСРБ при различной ФВ ЛЖ выявлено не было. Наблюдалась лишь тенденция снижения величины вЧСРБ при повышении ФВ ЛЖ.

Исследования, изучавшие связь уровня вЧСРБ с функциональным статусом, оцененным по критериям NYHA, отличаются вариабельностью [5, 15]. В работе Ö. Örsçelik и соавт. (2018) показано, что у пациентов с ХСН с более низкой функциональной способностью (III-IV ФК NYHA) значения вЧСРБ значительно превышали таковые пациентов с ХСН I-II ФК (15,5 (0,89–82) мг/л и 2,6 (0,33–25) мг/л, $p < 0,001$ соответственно) [16]. В нашем исследовании выявлена тенденция к увеличению уровня вЧСРБ пациентов III-IV ФК 3,37 [1,77;7,59] мг/л в сравнении с I-II ФК ХСН 2,74 [1,25;7,35] мг/л ($p=0,319$).

Н.М. DuBrook и соавт. сообщают о повышенном СРБ в более молодом возрасте при наличии сопутствующего сердечной недостаточности ожирения [13]. В проведенном исследовании пациенты не имели возрастных различий по значению СРБ. В группе с высоким уровнем циркулирующего вЧСРБ ИМТ был больше. Выявлена корреляция между вЧСРБ и ИМТ, что подтверждает тесную связь активности системного воспаления и ожирения.

Получены результаты, свидетельствующие о том, что пациенты с ХСН, ранее перенесшие мозговой инсульт, имели высокий вЧСРБ, (5,88 [2,69;8,94] мг/л и 3,1 [1,31;7,15] мг/л, $p=0,018$). Rong Xu и соавт. сообщают о больших значениях вЧСРБ при МИ [17]. Большая частота инсультов объясняется авторами воспалением атероматозных бляшек, приводящим к их уязвимости, а, следовательно, к разрывам и кровотечениям [18].

Выводы. Результаты настоящего исследования в сопоставлении с данными литературы свидетельствует об активации иммунно-воспалительных процессов и их участии в формировании фенотипа ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ. Корреляционный анализ выявил взаимозависимость вЧСРБ и ИМТ, а также качества жизни пациентов с ХСН, уровней глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, гемоглобина крови. Риск смерти у пациентов с ХСН с уровнем вЧСРБ более 3 мг/л был выше, по сравнению с пациентами с вЧСРБ менее 3 мг/л и менее 1 мг/л. Полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе вЧСРБ в развитие и прогрессирование ХСН и обосновывают клиническую значимость выделения групп риска пациентов с ХСН по уровню вЧСРБ.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References.

1. Wedel H, McMurray J, Lindberg M, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(3): 281-291. DOI:10.1093/eurjhf/hfn046
2. Van Tassel BW, Abouzaki NA, Oddi Erdle C, et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: a randomized, double-blinded, placebocontrolled pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 67: 544-551. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000378
3. Yndestad A, Damås JK, Oie E, et al. Systemic inflammation in heart failure - the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006; 11: 83-92. DOI: 10.1007/s10741-006-9196-2
4. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2013; 34(11): 827-34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
5. Windram JD, Loh PH, Rigby AS, et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J.* 2007; 153: 1048-1055. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.03.044
6. de Boer RA, Naylor M, de Filippi CR, et al. 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

7. Opatowsky AR, Valente AM, Alshawabkeh L, et al. Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events in adults with congenital heart disease: results of the Boston adult congenital heart disease biobank. *Eur Heart J.* 2018; 39(34): 3253-3261. DOI:10.1093/eurheartj/ehy362
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58(6S). — С. 8-158. [Mareyev VYU, Fomin IV, Ageyev FT i dr. Klinicheskiye rekomendatsii OSSN - RKO - RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lecheniye [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya [Cardiology].* 2018; 58(6S): 8-158 (In Russ.). DOI:10.18087/cardio.2475
9. Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericigat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(9): 1675-1683. DOI: 10.1002/ejhf.1787
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation.* 2003; 107: 499-511. DOI: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45
11. Tanveer S, Banu S, Jabir NR, et al. 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
12. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003; 107(3): 391-7. DOI: 10.1161/01.cir.0000055014.62083.05
13. DuBrock HM, AbouEzzedine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2018; 13(8):e0201836. DOI: 10.1371/journal.pone.0201836
14. Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. 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
15. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Reganon E, et al. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class [published correction appears in *Int J Cardiol.* 2011;146(3):484]. *Int J Cardiol.* 2008;129(3):388-393. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.07.138
16. Örsçelik Ö, Özkan B, Arslan A, et al. 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
17. Xu R, Yin X, Xu W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study. *Neurol Sci.* 2016; 37(7):1107-1112. DOI: 10.1007/s10072-016-2557-2
18. Kazemi-Saleh D, Koosha P, Sadeghi M, et al. 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.