

C-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении

Шевцова В. И., Пашкова А. А., Палихова Л. С., Коротяева А. С., Саламатова В. Н.

ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж, Россия

Многообразие механизмов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и саркопенического ожирения находит отражение в изменениях концентрации различных биомаркеров, одним из которых является С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом (вЧСРБ). Его значение в реализации различных звеньев патогенеза ХСН и влияние на состояние пациента поддерживают интерес исследователей к изучению этого маркера. Известно, что ХСН является одним из патогенетических факторов, приводящих к саркопении, что в свою очередь усугубляет тяжесть течения этих состояний. Цель настоящего исследования — анализ современных научных исследований и публикаций, посвященных роли вЧСРБ в патогенезе ХСН и саркопенического ожирения, а также оценке взаимосвязи вЧСРБ и тяжести течения заболевания, прогноза при ХСН, саркопеническом ожирении и при их сочетании.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркопеническое ожирение, С-реактивный белок, хроническое воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/12-2023

Рецензия получена 08/01-2024

Принята к публикации 31/01-2024



Для цитирования: Шевцова В. И., Пашкова А. А., Палихова Л. С., Коротяева А. С., Саламатова В. Н. С-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3887. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3887. EDN VKOONP

C-reactive protein in heart failure and sarcopenic obesity

Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Palikhova L. S., Korotyayeva A. S., Salamatova V. N. N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

The variety of mechanisms of development and progression of heart failure (CHF) and sarcopenic obesity is reflected in changes in the concentrations of various biomarkers, one of which is high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Its importance in the implementation of various stages of HF pathogenesis and its impact on the patient's condition support the interest of researchers in studying this marker. It is known that HF is one of the pathogenetic factors leading to sarcopenia, which in turn aggravates the severity of these conditions. The purpose of this study is to analyze modern publications devoted to the role of hsCRP in the pathogenesis of HF and sarcopenic obesity, as well as to assess the relationship between hsCRP and the disease severity, prognosis for HF, sarcopenic obesity, and their combination.

Keywords: heart failure, sarcopenic obesity, C-reactive protein, chronic inflammation.

Relationships and Activities: none.

Shevtsova V. I.* ORCID: 0000-0002-1707-436X, Pashkova A. A. ORCID: 0000-0003-2392-3134, Palikhova L. S. ORCID: 0000-0002-1991-0683, Korotyayeva A. S. ORCID: 0000-0001-5785-1947, Salamatova V. N. ORCID: 0009-0009-3171-2880.

*Corresponding author:
shevi17@yandex.ru

Received: 06/12-2023

Revision Received: 08/01-2024

Accepted: 31/01-2024

For citation: Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Palikhova L. S., Korotyayeva A. S., Salamatova V. N. C-reactive protein in heart failure and sarcopenic obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(3):3887. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3887. EDN VKOONP

вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СОЖ — саркопеническое ожирение, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shevi17@yandex.ru

[Шевцова В. И.* — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1707-436X, Пашкова А. А. — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-2392-3134, Палихова Л. С. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1991-0683, Коротяева А. С. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5785-1947, Саламатова В. Н. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0009-3171-2880].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) часто встречается саркопеническое ожирение (СОж).
- Уровень высокочувствительного С-реактивного белка, как маркера системного воспаления, имеет тенденцию к росту как при ХСН, так и при СОж и их сочетании.

Что добавляют результаты исследования?

- Современные литературные данные подтверждают возможность использования высокочувствительного С-реактивного белка как маркера тяжести состояния и прогрессирования ХСН, в т.ч. у пациентов с СОж.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sarcopenic obesity (SO) is common in patients with heart failure (HF).
- The level of high-sensitivity C-reactive protein, as a marker of systemic inflammation, tends to increase in both HF and SO and their combination.

What might this study add?

- Modern literature data confirm the possibility of using high-sensitivity C-reactive protein as a marker of the severity of the condition and progression of HF, including in patients with SO.

Введение

Хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдает >7% населения. У пациентов с ХСН зачастую встречается саркопеническое ожирение (СОж), что подтверждено проспективным многоцентровым исследованием SICA-HF (Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure) [1, 2]. Системное воспаление является патогенетической основой ХСН [3]. Прогрессирование ХСН может быть обусловлено гормональной активностью жировой массы при СОж [4]. Системное воспаление, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, эндокринные нарушения являются патогенетическими факторами, способствующими развитию СОж [5].

С-реактивный белок (СРБ), определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), является известным маркером системного воспаления, а его уровень в крови коррелирует с тяжестью и исходами ХСН и СОж. Саркопения и ХСН нередко встречаются у одного и того же пациента, существенно ухудшая качество жизни и прогноз больного [6-11]. Следовательно, концентрация вчСРБ при этих патологиях имеет клиническую значимость и требует дальнейшего изучения.

Цель — анализ современных научных исследований и публикаций, посвященных роли вчСРБ в патогенезе ХСН и СОж, а также оценке взаимосвязи вчСРБ и тяжести течения заболевания, прогноза при ХСН, СОж и при их сочетании.

Материал и методы

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием таких ключевых слов, как саркопения (sarcopenia), ожирение (obesity), саркопеническое ожирение (sarcopenic obesity), С-реактивный белок (C-reactive protein), ХСН (CHF),

хроническое воспаление (chronic inflammation). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях, метаанализах. Глубина поиска составила 7 лет. Годы поиска 2016–2023гг.

Результаты

СРБ — это негликозилированный белок, с молекулярной массой 118 тыс. кДа, который состоит из 5 субъединиц, представляющих собой симметрично расположенные протомеры, находящиеся в нековалентном взаимодействии. СРБ выполняет множество функций, в т.ч. регулирует процессы воспаления и формирования иммунного ответа, активирует систему комплемента [12]. Подтверждена роль СРБ и в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых. Известно, что в местах локального воспаления СРБ способен вступать в соединение с мембранами клеток, подвергнутых апоптозу. Здесь СРБ необратимо диссоциирует с образованием 5 мономерных субъединиц, после чего, откладываясь в тканях, обретает провоспалительные свойства. Таким образом, мономерный СРБ способен кумулироваться в атеросклеротических бляшках и активизировать воспалительную реакцию, что в свою очередь может влиять на формирование и дальнейшее прогрессирование заболеваний атеросклеротического генеза [13]. СРБ принимает участие во всех стадиях атеросклеротического процесса: активация системы комплемента и эндотелиальных клеток сосудов, ангиогенез, тромбоз, накопление липидов и апоптоз [14]. Как известно, атеросклероз — одна из основных причин развития ишемической болезни сердца, исход которой зачастую приводит к ремоделированию сердца, способствуя развитию ХСН.

Жировая ткань (и подкожная, и висцеральная) продуцирует факторы, детерминирующие инсулинорезистентность, увеличение показате-

лей артериального давления, нарушение транспорта холестерина в плазме крови в составе липопротеинов, а также провоцирующие состояния окислительного стресса и системного воспаления. Значительное число метаболических нарушений вызывают структурные и функциональные нарушения сердца. К таким факторам относят фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1), молекулу межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM), интерлейкин (ИЛ)-6 [4].

Жбанов К. А. и др. (2022) [15] провели наблюдательное проспективное исследование — 86 пациентов обоих полов со стабильной ХСН ишемического генеза с сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ($n=47$) и с СН с низкой ФВ ($n=39$) и 40 здоровых добровольцев. У каждого из исследуемых определяли уровень вчСРБ. Изучались клинические характеристики при ХСН во взаимосвязи с уровнем вчСРБ. Пациенты с ХСН, находились на амбулаторном лечении. В течение 2 лет наблюдения анализировались такие показатели, как сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. В группе СН с низкой ФВ у пациентов III-IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) в сопоставлении с I-II ФК по NYHA уровни вчСРБ показали следующие значения: Медиана [интерквартильный размах], (Me [Q25; Q75]) маркера составила 6 [2; 21] мг/л vs 1,04 [0,75; 2,57] мг/л ($p=0,012$) [15].

Хазова Е. В. и др. (2022) провели исследование, в котором определяли концентрацию вчСРБ у пациентов обоего пола со стабильной ХСН. В ходе исследования пациенты были разделены на 3 группы по уровню вчСРБ: <1 , 1-3 и >3 мг/л, соответственно категориям: низкий, средний и высокий риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых событий. У мужчин наблюдался повышенный уровень вчСРБ: 3,29 [1,27; 7,77] мг/л, у женщин 3,14 [1,59; 7,23] мг/л, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,874$). Высокий риск сердечно-сосудистых событий был определен у половины исследуемых обоих полов (53% мужчин и 51% женщин). Значения вчСРБ были выше у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) — 3,5 [1,6; 9] мг/л по сравнению с пациентами 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, соответственно ($p=0,873$) [16].

В исследовании Федоровой Т. А. и др. (2019) изучался уровень вчСРБ при ХСН II-III ФК и метаболическом синдроме у 74 пациентов. Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от наличия метаболического синдрома. Повышенный уровень вчСРБ ($32,97 \pm 26,36$ мг/л) заре-

гистрирован у 98% больных первой группы и у 57% пациентов второй. Наряду с этим, у 15 пациентов из общего числа выбранных больных концентрация белка в крови значительно превышала референсные значения, в отдельных случаях уровень белка был в диапазоне 73-88 мг/л. У пациентов с II ФК средний уровень вчСРБ составил $24,44 \pm 6,3$ мг/л, с III ФК — $29,28 \pm 4,11$ мг/л ($p>0,05$) [17]. Таким образом, в данной работе было обнаружено повышение уровня маркера у пациентов с метаболическим синдромом, однако значимой разницы у пациентов с ХСН с разным ФК обнаружено не было.

Влияние уровня вчСРБ на прогноз пациентов с установленной ХСН оценивалось в исследовании Orotowsky AR, et al. (2018), показавшем повышенный риск достижения комбинированной сердечно-сосудистой точки при ХСН с вчСРБ $>2,98$ мг/л (30,5 vs 11,3%, отношение рисков (hazard ratio, HR)=3,26, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,25-4,70, $p<0,001$) и риск смерти от всех причин (11,9% vs 1,5%; HR=8,04, 95% ДИ: 3,56-18,17, $p<0,001$) [18].

В исследовании Pellicori P, et al. (2020), включившем 4423 пациента, ХСН определялась как соответствующие симптомы или признаки, сопровождающиеся снижением ФВ ЛЖ $<40\%$. Медиана [Q25; Q75] вчСРБ в плазме крови для пациентов с диагнозом ХСН ($n=3756$) составила 3,9 [1,6; 8,5] и 2,7 [1,3; 5,1] мг/л для тех, у кого ХСН не было ($n=667$; $p<0,001$). Пациенты с вчСРБ ≥ 10 мг/л ($n=809$; 22%) были старше и у них имелись более выраженные застойные явления, чем у пациентов с вчСРБ <2 мг/л ($n=1117$, 30%). Выявлено, что 70% пациентов с СН, обращающихся за помощью в медицинские организации, имеют вчСРБ ≥ 2 мг/л, что ассоциировалось со снижением ФВ ЛЖ и признаками застоя. Повышенные концентрации вчСРБ в плазме крови позволяют прогнозировать более высокий риск смерти от всех причин, вне зависимости от возраста и симптомов [19].

В работе Örsçelik Ö, et al. (2019) выявлено увеличение концентрации вчСРБ у пациентов с ХСН III-IV ФК, по сравнению с больными ХСН I-II ФК — Me [min-max] 15,5 [0,89-82] и 2,6 [0,33-25] мг/л, соответственно ($p<0,001$) [20]. Таким образом, данное исследование показывает наличие значимых отличий в уровне маркера в зависимости от ФК ХСН.

С возрастом увеличивается распространенность сердечно-сосудистых патологий, исходом которых является ХСН. При данной патологии значительно ускоряются процессы снижения мышечной функции и силы, что способствует снижению мышечной массы и приводит к атрофии мышечных волокон с последующим развитием их дисфункции — саркопении [21-23]. Саркопения является прогрессирующим заболеванием скелетных мышц и ассоциируется с увеличением риска нежелатель-

ных исходов. В разных возрастных категориях саркопения наблюдается у 5-13% среди лиц в возрасте 60-70 лет, у людей >80 лет в 50% [24].

Следует отметить, что потеря функциональности мышц происходит, в т.ч. за счет инфильтрации мышечной ткани элементами жировой и соединительной ткани [25] ХСН содействует развитию саркопении благодаря наличию общих механизмов патогенеза [26, 27]. Равным образом, истощение мышечной массы отрицательно влияет на развитие и прогрессирование СН [28].

Уменьшение объема мышц конечностей и их функциональных возможностей, а также дыхательной мускулатуры и сердечной мышцы приводит к одышке, снижению способности переносить нагрузку и ограничению физической активности. Данные симптомы характерны для ХСН [25, 29]. Эргорефлекс, заключающийся в изменении гемодинамики, частоты дыхания и тонуса автономной нервной системы в ответ на накопление продуктов метаболизма и механическое растяжение при физической нагрузке посредством реакции мышечных эргорецепторов, является одним из возможных механизмов влияния саркопении на патогенез ХСН. Из этого следует, что саркопения способна усугублять патологическую нейрогуморальную активацию при ХСН [28].

Park C-H, et al. (2018) провели наблюдательное исследование, отразившее связь уровня вЧСРБ и саркопении. В двух центрах здоровья в Южной Корее учитывались данные о составе тела, уровне вЧСРБ у 237838 человек. Участвующие в исследовании были разделены на 4 группы в зависимости от состава тела: с ожирением, саркопенией, СОЖ и нормальным телосложением. СОЖ определялось в соответствии с критериями саркопении (снижение массы скелетной мускулатуры <2 SD от нормы) и ожирения (окружность талии ≥ 90 см у мужчин и ≥ 85 см у женщин). Уровень вЧСРБ был самым высоким у пациентов с СОЖ. После корректировки на различные факторы, такие как возраст, пол, сопутствующие заболевания, в т.ч. сахарный диабет, поведение, связанное со здоровьем, и демографические факторы, скорректированные значения отношения шансов (Odds Ratio, OR) для лиц с высоким уровнем вЧСРБ в группах с ожирением, саркопенией и СОЖ, по сравнению с группой контроля составили: 1,17, 95% ДИ: 1,05-1,31, 2,23, 95% ДИ 1,21-4,07 и 3,23, 95% ДИ 2,71-3,83 мг/л, соответственно. При анализе возрастных подгрупп многомерный логистический регрессионный анализ продемонстрировал связь высокого уровня вЧСРБ с СОЖ, причем связь была сильнее у молодых (<60 лет) участников, чем у пожилых (≥ 60 лет) ($p < 0,001$). При анализе подгрупп по гендерному признаку связь высокого уровня вЧСРБ с СОЖ была сильнее у женщин, чем у мужчин ($p < 0,001$) [30].

В исследовании Сафоновой Ю. А. и др. (2022), проведенном среди 230 человек обоих полов, находящихся под амбулаторным наблюдением (70 мужчин и 160 женщин) в возрасте ≥ 65 лет, было показано, что уровень вЧСРБ, в среднем, составил 5, 95% ДИ: 1-10 мг/л. Также было подтверждено, что у пациентов, страдающих СОЖ, высокие уровни вЧСРБ (>5 мг/л) встречались чаще по сравнению с лицами без него — 71,2 и 26,2%, соответственно ($p < 0,001$) [31].

Изучение изменения уровня вЧСРБ при наличии у пациентов коморбидной патологии, подразумевающей под собой СН и сопутствующее СОЖ, осуществленное DuBroek NM, et al. (2018), также наглядно показало повышение уровня маркера [32].

Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, гомоцистеин) и СРБ ассоциированы с СОЖ и, в свою очередь, оказывают негативное воздействие на мышечную силу [33]. Ассоциация наличия центрального ожирения, выраженности системного воспаления и снижения мышечной силы показана в исследовании Schrage M, et al. [34].

Однако стоит отметить, что данные, подтверждающие связь СОЖ и повышения уровня маркеров системного воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях, неоднородны. Наряду с подтверждающими эту гипотезу исследованиями [35], опубликованы сообщения об отсутствии подобной закономерности [36]. Franceschi C, et al. (2017) высказали предположение о том, что повышение уровня циркулирующих провоспалительных маркеров при СОЖ (ИЛ-1, рецепторного антагониста белка ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-18, СРБ, трансформирующего фактора роста- ρ , ФНО- α и его растворимых рецепторов) связаны с возраст-обусловленной иммунной дисрегуляцией [37].

Заключение

Высокая распространенность в популяции ХСН как исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы и ожирения, в т.ч. саркопенического, определяют коморбидность пациентов. При этом два заболевания взаимно потенцируют прогрессирование патологических изменений и риск неблагоприятных исходов. Все вышеперечисленное определяет запрос на поиск маркеров, позволяющих прогнозировать течение заболеваний у коморбидных пациентов. Общность патогенетических механизмов ХСН и СОЖ определяет ассоциацию этих состояний с изменением концентрации вЧСРБ.

Проведенный обзор имеющихся литературных данных показал, что СРБ активно участвует в активации иммунновоспалительных процессов при ХСН, СОЖ и их сочетании. По мнению ряда авторов, СРБ оказывает значительное влияние на

тяжесть течения заболевания, т.к. вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование ХСН, также негативно влияет на мышечную ткань, что, безусловно, ухудшает прогноз пациента. Эти факты позволяют рассматривать вчСРБ в качестве потенциального биомаркера тяжести состояния и прогрессирования ХСН, в т.ч. у пациентов с СОЖ.

Перспективным также представляется определение пороговых значений маркера в прогностическом аспекте.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Dubolazova YuV, Eliashevich SO. The role of diet and physical activity in therapy of cardiovascular patients with normal ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):73-80. (In Russ.) Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Елиашевич С.О. Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(2):73-80. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-73-80.
2. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs381.
3. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Therapeutic archive*. 2016;88(9):106-10. (In Russ.) Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):106-10. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
4. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
5. Kirkman DL, Bohmke N, Billingsley HE, et al. Sarcopenic Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:558271. doi:10.3389/fendo.2020.558271.
6. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020;131:110801. doi:10.1016/j.exger.2019.110801.
7. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. doi:10.3390/nu13010183.
8. Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O, et al. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021;60(2):529-37. doi:10.1093/rheumatology/keaa755.
9. Kim HS, Park JW, Lee YK, et al. Prevalence of sarcopenia and mortality rate in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(8):2379-85. doi:10.1111/jgs.17905.
10. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500. doi:10.1002/jcsm.12411.
11. Mikaelyan AA, Varaeva YuR, Liskova YuV, et al. Sarcopenia and Chronic Heart Failure. Part 1. *General Medicine*. 2023;2:51-6. (In Russ.) Микаелян А.А., Вараева Ю.Р., Лискова Ю.В. и др. Саркопения и хроническая сердечная недостаточность. Часть 1. *Лечебное дело*. 2023;2:51-6. doi:10.24412/2071-5315-2023-12879.
12. Crick D, Halligan S, Burgner D, et al. Comparison of stability of Glycoprotein Acetyls and high sensitivity C-reactive protein as markers of chronic inflammation. *MedRxiv*. 2023. doi:10.1101/2023.03.02.23286349.
13. Zvereva MD, Saburova OS, Melnikov IS, et al. Monomeric C-reactive protein in coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):45-52. (In Russ.) Зверева М.Д., Сабурова О.С., Мельников И.С. и др. Современные возможности определения и применения в клинике мономера С-реактивного белка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):45-52. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-45-52.
14. Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138.
15. Zhanov KA, Salakheeva EYu, Sokolova IYa, et al. Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):522-9. (In Russ.) Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я. и др. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(5):522-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-05.
16. Khazova 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):54-9. (In Russ.) Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(4):54-9. doi:10.33619/2414-2948/89/39.
17. Fyodorova TA, Ivanova YeA, Semenenko NA, et al. Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(20):10-6. (In Russ.) Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семенов Н.А. и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(20):10-6. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16.
18. Opotowsky AR, Valente AM, Alshawabkeh L. 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):3253-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy362.
19. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and

- mode of death, *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):91-100. doi:10.1093/cvr/cvz198.
20. Örsçelik Ö, Özkan B, Arslan A. Relationship between intrarenal renin-angiotensin activity and re-hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(3):205-12. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.68726.
 21. Lena A, Anker MS, Springer J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure — the current state of science. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6549. doi:10.3390/ijms21186549.
 22. Wiedmer P, Jung T, Castro JP, et al. Sarcopenia — molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101200. doi:10.1016/j.arr.2020.101200.
 23. Zarudskij AA. Sarcopenia and its components in patients with systolic heart failure. *Current problems of health care and medical statistics.* 2020;2:132-43. (In Russ.) Зарудский А. А. Саркопения и ее компоненты у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020;2:132-43. doi:10.24411/2312-2935-2020-00037.
 24. Zuikova AA, Shevcova VI, Shevcov AN. Sarcopenic Obesity in Comorbid Patients. *Journal of Clinical Practice.* 2022;13(4):60-7. (In Russ.) Зуйкова А. А., Шевцова В. И., Шевцов А. Н. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов. *Клиническая практика.* 2022;13(4):60-7. doi:10.17816/clinpract112438.
 25. Curcio F, Testa G, Liguori I, et al. Sarcopenia and heart failure. *Nutrients.* 2020;12(1):211. doi:10.3390/nu12010211.
 26. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, et al. Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(11):100417. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006.
 27. Keng BMH, Gao F, Teo LLY, et al. Associations between skeletal muscle and myocardium in aging: a syndrome of "cardio-sarcopenia"? *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(12):2568-73. doi:10.1111/jgs.16132.
 28. Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(9):1458-67. doi:10.1002/ejhf.2298.
 29. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-46. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
 30. Park CH, Do JG, Lee YT. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: A two-center study in South Korea. *BMJ Open.* 2018;8:e021232. doi:10.1136/bmjopen-2017-021232.
 31. Safonova YuA, Toroptsova NV. Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people. *The clinician* 2022;16(2):40-7. (In Russ.) Сафонова Ю. А., Торопцова Н. В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. *Клиницист.* 2022;16(2):40-7. doi:10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661.
 32. 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.
 33. Brinkley TE, Hsu FC, Beavers KM. Total and abdominal adiposity are associated with inflammation in older adults using a factor analysis approach. *J Gerontol: Series A.* 2012;67(10):1099-106. doi:10.1093/gerona/gls077.
 34. Schragr MA, Metter EJ, Simonsick E. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol.* 2007;102:919-25. doi:10.1152/jappphysiol.00627.2006.
 35. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN. Sarcopenia, obesity, and inflammation — Results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):428-34. doi:10.1093/ajcn/82.2.428.
 36. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:55. doi:10.1186/s12933-018-0700-5.
 37. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G. Inflammaging and 'garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(3):199-212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005.