

Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью

Попов Е. А., Полунина Е. А., Воронина Л. П., Полунина О. С., Белякова И. С.
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

Цель. Проанализировать уровень фракталикина, неоптерина и С-реактивного белка (СРБ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка и от стадии заболевания.

Материал и методы. Обследованы 340 человек, из них 280 больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ левого желудочка (с сохраненной и с низкой ФВ) и стадии заболевания (I-III стадии). Группу контроля составили 60 соматически здоровых лиц. Методом иммуноферментного анализа у всех обследуемых исследован уровень неоптерина, фракталикина и СРБ.

Результаты. У больных с ХСН в зависимости от ФВ и стадии заболевания наблюдалась гиперпродукция неоптерина, фракталикина и СРБ по сравнению с группой контроля. Были выявлены корреляционные связи между уровнем неоптерина, фракталикина, СРБ и баллами по ШОКС, а также с результатами теста 6-минутной ходьбы. У больных с ХСН с сохраненной ФВ IIB+III стадий заболевания наблюдалось снижение уровня фракталикина, неоптерина и СРБ по сравнению с больными IIA стадии.

Заключение. У больных с ХСН с сохраненной и с низкой ФВ выявлено изменение уровня неоптерина, фракталикина и СРБ. Более выраженная тенденция к гиперпродукции была отмечена у больных с низкой ФВ в группе больных IIB+III стадий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракталикин, неоптерин, С-реактивный белок.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-47-52>

Поступила 24/05-2018

Принята к публикации 18/09-2018

Analysis of inflammatory marker levels in patients with chronic heart failure

Popov E. A., Polunina E. A., Voronina L. P., Polunina O. S., Belyakova I. S.
Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health, Astrakhan, Russia

Aim. To analyze the levels of fractalkine, neopterin and C-reactive protein (CRP) in patients with chronic heart failure (CHF) depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) and stage of the disease.

Material and methods. We examined 340 people (280 patients with CHF) divided into groups depending on LVEF and stage of the disease (stage I-III). The control group consisted of 60 somatically healthy individuals. Levels of neopterin, fractalkine and CRP were indicated with the use of enzymeimmunoassay.

Results. Compared with the control group, patients with CHF, regardless of LVEF and the stage of the disease, had hyperproduction of neopterin, fractalkine and CRP. We indicated correlations between the level of neopterin, fractalkine, CRP and Rating Scale of Clinical State (RSCS) scores, as well as with the results of 6-minute walk distance. Compared with patients with CHF IIA, patients with CHF IIB-III and preserved LVEF, had a decrease in levels of fractalkine, neopterin and CRP.

Conclusion. Changes in levels of neopterin, fractalkine and CRP were detected in patients with CHF and preserved and reduced LVEF. More

significant tendency to hyperproduction was noted in patients with reduced LVEF in the group of patients with CHF IIB-III.

Key words: chronic heart failure, fractalkine, neopterin, C-reactive protein.

Conflicts of interest. This work was funded from the grant of RF President for state support of young scientists for the project: "Personalized diagnostics and prediction of the course of cardiovascular diseases".

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-47-52>

Popov E. A. ORCID: 0000-0002-8471-1592, Polunina E. A. ORCID: 0000-0002-3679-432X, Voronina L. P. ORCID: 0000-0002-2395-745X, Polunina O. S. ORCID: 0000-0001-8299-6582, Belyakova I. S. ORCID: 0000-0002-1328-1628.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ст. — стадия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gjlti2@yandex.ru

Тел.: +7 (908) 618-41-78, (8512) 52-41-43

[Попов Е. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-8471-1592, Полунина Е. А.* — к. м. н., с. н. с. Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Воронина Л. П. — д. м. н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X, Полунина О. С. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582, Белякова И. С. — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1328-1628].

Введение

Ежегодный рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), высокий показатель инактивации и смертности среди трудоспособного населения обуславливают высокую медико-социальную значимость вопросов изучения механизмов, влияющих на патогенез развития и прогрессирования ХСН [1].

Основное значение в формировании и развитии иммуновоспалительных реакций у больных с ХСН в настоящее время отводится цитокинам и белкам острой фазы, причем в независимости от этиологического фактора и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2].

Установлено, что повышенная продукция цитокинов имеет корреляционные связи с гипертрофией кардиомиоцитов, их апоптозом и развитием кардиофиброза, что, в свою очередь, является основой для прогрессирования ХСН [3]. К хемоаттрактивным цитокинам, небольшим по размеру белкам, обладающим способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток, относится фракталкин. По результатам многочисленных исследований установлена роль фракталкина как прогностического маркера и независимого предиктора риска смертности у больных инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, с фибрилляцией предсердий, а также его участие в развитии рестеноза после коронарного стентирования, дисфункции сосудистого эндотелия и участие в атерогенезе и дестабилизации бляшки при поражении коронарных сосудов [4, 5]. При этом в современной литературе представлено незначительное количество исследований, посвященных изучению уровня фракталкина у больных с ХСН.

В последние десятилетия в научной литературе активно дискутируется целесообразность определения уровня неоптерина — неспецифического и высокочувствительного маркера активации моноцитарного звена клеточного иммунитета. Уровень неоптерина является интегральным результатом взаимодействия отдельных цитокинов. Повышение уровня неоптерина обнаруживают у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися активацией клеточного иммунитета [6]. Исследования, посвященные изучению уровня неоптерина у больных с ХСН, единичны. Целесообразно отметить, что взаимодействие факторов иммунной составляющей, в особенности цитокинового звена, в патогенезе ХСН — это сложный механизм, к настоящему времени до конца неизученный, но, безусловно, имеющий огромный потенциал.

Белки острой фазы являются показателями неспецифического системного воспаления у больных с ХСН, и их роль как маркеров воспаления в патогенезе ХСН является наиболее изученной к настоящему времени. Доказано, что повышение

концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови больных с ХСН является предиктором неблагоприятного исхода и коррелируется со степенью тяжести заболевания [7].

Цель — проанализировать уровень фракталкина, неоптерина и СРБ у больных с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и от стадии заболевания.

Материал и методы

В рамках исследования были обследованы 280 больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии заболевания. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В исследование не включали лиц с перенесенным в течение последних 6 мес. инфарктом миокарда, с острым нарушением мозгового кровообращения, после аортокоронарного шунтирования, с сахарным диабетом, с острыми и злокачественными заболеваниями, в возрасте >60 лет и с индексом массы тела >30 кг/м².

В качестве группы контроля были обследованы 60 соматически здоровых лиц. Группа контроля была сопоставима по возрасту и гендерному составу с обследуемыми больными.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012г, протокол № 2). ХСН диагностировали на основании клинических рекомендаций от 2017г. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень неоптерина, фракталкина и СРБ исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем “Innovation Beyond Limits International”, Германия, “RayBiotech, Inc.”, США и “Bender MedSystems”, Австрия.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи статистической программы STATISTICA 11.0 (Stat Soft, Inc., США). Данные представлены в виде Me [5%-95%] (медиана; 5-95 процентиля). Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении связанных групп — W критерий Вилкоксона. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона (r-Пирсона). При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

На первом этапе исследования был проанализирован уровень маркеров воспаления у больных ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ) (таблица 2). У больных I, IIА и IIБ+III стадиями (ст.) уровень неоптерина был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе больных IIА ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше, чем у больных I ст. У больных IIБ+III ст. значение уровня неоптерина было выше, чем у больных I ст., но без статистически значимых различий ($p=0,803$),

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ХСН

Показатель	СНсФВ (≥50%) n=148	СНнФВ (<40%) n=132	Уровень статистической значимости, p
Пол:			
мужчины, n (%)	50 (33,8)	64 (48,5)	$\chi^2=2,62$; df=1; p=0,105
женщины, n (%)	98 (66,2)	68 (51,5)	$\chi^2=1,61$; df=1; p=0,205
Возраст, лет	53 (49; 60)	56 (55; 60)	p=0,264
Длительность основного заболевания, лет	24 (15; 31)	26 (14; 32)	p=0,854
Длительность симптомов ХСН, лет	6 (2; 12)	8 (3; 18)	p=0,057
Тест 6-минутной ходьбы, м	299 (137; 532)	259 (78; 527)	p=0,121
Баллы по ШОКС	7 (2; 17)	8 (4; 16)	p=0,114
ХСН ст., n (%)			
I	78 (52,7)	59 (44,7)	$\chi^2=0,62$; df=1; p=0,433
IIА	44 (29,7)	41 (31,1)	$\chi^2=0,33$; df=1; p=0,859
IIБ+III	26 (17,6)	32 (24,2)	$\chi^2=1,24$; df=1; p=0,265
Дозы применяемых ИАПФ:			
эналаприл, мг/сут.,	20 (5; 30)	20 (5; 30)	
каптоприл, мг/сут.,	50 (25; 75)	50 (12,5; 75)	
фозиноприл, мг/сут.	10 (5; 20)	10 (5; 20)	
Дозы применяемых β-адреноблокаторов:			
бисопролол, мг/сут.,	7,5 (2,5; 10)	7,5 (1,5; 10)	
метопролол, мг/сут.	75 (25; 100)	75 (12,5; 100)	

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Уровень неоптерина, фракталкина и СРБ у больных с СНсФВ

Показатель	Группа контроля	I ст.	IIА ст.	IIБ+III ст.	Уровень статистической значимости, p
	1	2	3	4	
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,57 [0,18; 6,15]	6,06 [1,07; 13,22]	4,84 [0,18; 12,28]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ =0,803 p ₃₋₄ =0,405
Фракталкин, пг/мл	327 [226; 452]	486 [316; 509]	762 [462; 808]	501 [464; 522]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ =0,061 p ₃₋₄ *
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,17 [0,74; 1,6]	4,47 [2,13; 6,83]	4,8 [3,5; 5,6]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ * p ₃₋₄ =0,744

Примечание: * — различия статистически значимы (p<0,001).

и ниже, чем у больных IIА ст., также без статистически значимых различий (p=0,405).

Уровень фракталкина у больных I ст., IIА ст. и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля. У больных IIА ст. уровень фракталкина был статистически значимо выше, чем у больных I ст. В группе больных IIБ+III ст. уровень фракталкина был статистически незначимо выше, чем у больных I ст. (p=0,061) и статистически значимо ниже, чем у больных IIА ст.

Уровень СРБ у больных I ст., IIА ст. и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе больных IIА ст. уровень СРБ был статистически значимо выше, чем у больных I ст. У больных IIБ+III ст. уровень СРБ был статистически значимо выше, чем у больных I ст., и статистически незначимо выше, чем у больных IIА ст.

На втором этапе исследования был проанализирован уровень маркеров воспаления у больных с ХСН с низкой ФВ (СНнФВ), при этом была выяв-

незначимы ($p=0,619$). У больных с СНнФВ ПА ст. и ПБ+III ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше, чем у больных с СНсФВ ПА ст. и ПБ+III ст. Уровень фракталкина у больных с СНнФВ I ст. был выше, чем у больных с СНсФВ I ст., но различия были статистически незначимы ($p=0,122$). У больных ПА ст. и ПБ+III ст. уровень фракталкина был статистически значимо выше, чем у больных с СНсФВ ПА ст. и ПБ+III ст. Уровень СРБ был статистически значимо выше у больных с СНнФВ I ст., ПА ст. и ПБ+III ст., чем у больных с СНсФВ соответствующих ст. заболевания.

Третьим этапом исследования было проведение корреляционного анализа, по результатам которого у больных с СНсФВ и СНнФВ были выявлены взаимосвязи между уровнем неоптерина, фракталкина и СРБ и количеством баллов по ШОКС (шкала оценки клинического состояния при ХСН), а также результатами теста 6-минутной ходьбы (таблица 4). Сила корреляционных связей в группе больных с СНсФВ была больше у больных ПА ст., чем у больных I ст., и меньше, чем у больных ПБ + III ст. В группе больных с СНнФВ сила корреляционных связей была больше у пациентов ПА ст. чем у больных I ст., а у больных ПБ+III ст. больше по сравнению с пациентами I и ПА ст.

Обсуждение

В настоящее время большинство исследований, посвященных роли фракталкина и неоптерина в патогенезе ХСН, принадлежат зарубежным авторам. В исследовании [8] (2014) было установлено, что фракталкин является независимым предиктором риска смертности у больных с ХСН. Было доказано, что фракталкин и его рецептор CX3CR1 принимают активное участие в патогенезе развития и прогрессирования ХСН. В другом исследовании [9] (2008) выявили увеличение уровня фракталкина у больных с ХСН в соответствии с увеличением тяжести заболевания. Была доказана роль фракталкина в прогрессировании ХСН и развитии систолической дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением [10]. Изучению уровня неоптерина у больных с ХСН посвящены единичные исследования. По данным [11, 12] уровень неоптерина в моче и плазме крови у больных с ХСН коррелирует с прогрессированием нарушения функции и структуры ЛЖ. Установлено, что у больных с СНсФВ уровень неоптерина имел корреляционные связи с утяжелением функционального класса ХСН [13]. В свою очередь СРБ у больных с ХСН является хорошо изученным, высоко прогностическим маркером прогрессирования заболевания и развития ряда клинических проявлений заболевания, связанных с активацией иммуновоспалительных реакций. Увеличение СРБ и ряда провоспалительных цитокинов

и взаимосвязь их уровня с прогрессированием ХСН были выявлены в исследованиях [14-16].

В представленном исследовании было установлено, что уровень фракталкина, неоптерина и СРБ у больных с СНсФВ I ст., ПА ст. и ПБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Таким образом, уже на I ст. заболевания наблюдалась активация иммунного воспаления. У больных с СНсФВ ПА ст. было обнаружено статистически значимое увеличение уровня всех изучаемых маркеров воспаления по сравнению с больными I ст. При этом обращало на себя внимание, что уровень фракталкина у больных с СНсФВ ПБ+III ст. был статистически значимо ниже, чем у больных ПА ст. Кроме того, не наблюдалось статистически значимого увеличения изменения уровня неоптерина и СРБ у больных с СНсФВ ПБ+III ст. по сравнению с больными ПА ст. Возможно, это связано с тем, что у больных с СНсФВ ПБ+III ст. роль иммунного воспаления становится менее значимой в патогенезе прогрессирования ХСН. Установленный факт требует дальнейшего изучения. Такая тенденция подтверждается уменьшением силы корреляционных связей между уровнем изучаемых маркеров воспаления и количеством баллов по ШОКС, а также с результатами теста 6-минутной ходьбы.

В группе больных с СНнФВ было выявлено статистически значимое увеличение уровня всех изучаемых маркеров воспаления как при I ст., ПА ст., так и у больных ПБ+III ст. Также наблюдалась большая сила корреляционных связей между уровнем изучаемых маркеров и количеством баллов по ШОКС, с результатами теста 6-минутной ходьбы при увеличении стадии ХСН.

При сравнении уровня маркеров воспаления у больных с СНсФВ и СНнФВ было обнаружено следующее: уровень неоптерина и фракталкина у больных с СНнФВ ПА ст. и ПБ+III ст. был статистически значимо выше, чем у больных с СНсФВ соответствующих ст., при этом у больных с СНнФВ и СНсФВ I ст. значения уровней неоптерина и фракталкина были сопоставимы. Уровень СРБ был статистически значимо выше у больных с СНнФВ I ст., ПА ст. и ПБ+III ст., чем у больных с СНсФВ соответствующих ст.

Заключение

По результатам исследования установлено, что у больных с ХСН наблюдается гиперпродукция неоптерина, фракталкина и СРБ по сравнению с соматически здоровыми лицами. Более выраженная тенденция к гиперпродукции была выявлена у больных с СНнФВ. Также были определены корреляционные связи между уровнем неоптерина, фракталкина, СРБ и количеством баллов по ШОКС, а также с результатами теста 6-минутной ходьбы.

При этом стоит отметить, что у больных с СНсФВ ПБ+III ст. наблюдалось снижение уровня фракталкина, неоптерина и СРБ по сравнению с больными ПА ст. Это свидетельствует, с одной стороны, о том, что фракталкин, неоптерин и СРБ нельзя использовать как универсальный маркер прогрессирования для всех стадий у больных с СНсФВ, но с другой стороны, полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе изучаемых маркеров воспаления в патогенез развития и прогрессирования ХСН у больных с СНсФВ.

Полученные результаты настоящего исследования в сопоставлении с данными современ-

ной литературы свидетельствует об активации иммунно-воспалительных процессов и их участии в патогенезе ХСН как с сохраненной ФВ ЛЖ, так и с низкой ФВ ЛЖ и необходимости дальнейшего изучения и поиска высокопрогностических маркеров.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний” (МК-6200.2018.7).

Литература/References

- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Cardiac Failure*. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379-472.
- Kruchinkina EV, Ryabov VV. Immune response in case of decompensation of ischemic chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):72-7. (In Russ.) Кручинкина Е. В., Рябов В. В. Иммунный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):72-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-72-77.
- Tsoy LG. Cytokines and chronic heart failure. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2017;7(7):72-5. (In Russ.) Цой Л.Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2017;17(7):72-5.
- Gu X, Xu J, Yang XP, Peterson E, et al. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction. *Experimental Physiology*. 2015;100(7):805-17. doi:10.1113/EP085104.
- Guo Y, Apostalakis S, Blann AD, et al. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):204-11. doi:10.1159/000365841.
- Tavluyeva EV, Barbarash OL. Interrelation of the levels of proinflammatory markers in women and men in the early post-infarction period with the annual prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):35-9. (In Russ.) Тавлуева Е. В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь уровней провоспалительных маркеров у женщин и мужчин в раннем постинфарктном периоде с годовым прогнозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):35-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-35-39.
- Rebrov AP, Sazhina EYU, Toma MI. Endothelial dysfunction and changes in the level of cytokines and C-reactive protein in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;2:26-31. (In Russ.) Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2005;2:26-31.
- Koller L, Blum S, Korpak M, et al. Predictive power of the fractalkine receptor CX3CR1 on CD4 T cells in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(1):96-7. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.082.
- Husberg C, Nygård S, Finsen AV, et al. Cytokine expression profiling of the myocardium reveals a role for CX3CL1 (fractalkine) in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):261-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.05.009.
- Kravchun PP, Kadykova OI, Gabisoniya TN. New markers of chronic heart failure progression in patients with postinfarction atherosclerosis, type 2 diabetes and obesity. *Georgian medical news*. 2015;238(1):60-4. (In Russ.) Кравчун П.П., Кадькова О.И., Габисония Т.Н. Новые маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Georgian medical news*. 2015;238(1):60-4.
- Ozerova EA, Knyazeva LI, Goryaynov II, et al. Dynamics of the content of TNF- α and neopterin in patients with chronic cardiac insufficiency on the background of treatment. *Fundamental research*. 2005;(6):99. (In Russ.) Озерова Е.А., Князева Л.И., Горайнов И.И. и др. Динамика содержания ФНО- α и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения. *Фундаментальные исследования*. 2005;(6):99.
- Shao Z, Zhang R, Shrestha K, et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1839-43. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.016.
- Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2016;1:53-9. doi:10.1002/ehf2.12070.
- Makkonen KF, Suyazova SB, Osipova OA, et al. The content of proinflammatory cytokines and C-reactive protein in patients with chronic heart failure with systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart. *Fundamental research*. 2012;7:123-7. (In Russ.) Макконен К.Ф., Суязова С.Б., Осипова О.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. *Фундаментальные исследования*. 2012;7:123-7.
- Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18255-64.
- Abernethy A, Raza S, Sun JL, et al. Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007385. doi:10.1161/JAHA.117.007385.