

Миролюбова О. А.<sup>1</sup>, Кудрявцев А. В.<sup>1</sup>, Семчугова Э. О.<sup>1</sup>, Малютина С. К.<sup>2</sup>, Рябиков А. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал «ИЦиГ» СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

## С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЕГО АССОЦИАЦИИ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ИНДИКАТОРАМИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «УЗНАЙ СВОЕ СЕРДЦЕ» В Г. АРХАНГЕЛЬСКЕ

<i>Цель</i>	Оценка связи высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) с кардиометаболическими и эхокардиографическими (ЭхоКГ) индикаторами сердечной недостаточности (СН) среди взрослого населения Северного региона России.
<i>Материал и методы</i>	Поперечное исследование «Узнай свое сердце» проведено в 2015–2017 гг. на случайной выборке общего населения г. Архангельска в возрасте 35–69 лет (n=2381). Критерием исключения для данного анализа был уровень вчСРБ >10 мг/л. В группу с наличием субклинического воспаления вошло 686 участников с вчСРБ ≥2,0 мг/л, а 1158 участников с вчСРБ <2,0 мг/л составили группу сравнения. В анализ включены кардиометаболические факторы риска, ЭхоКГ показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и биомаркеры (NT-proBNP, вчТропонин Т, цистатин С). Использовали линейные и логистическую регрессии.
<i>Результаты</i>	В группе с вчСРБ ≥2,0 мг/л выявлена более высокая частота артериальной гипертензии, сахарного диабета, СН, перенесенного инфаркта миокарда, чем в группе сравнения. Определены независимые ассоциации уровня вчСРБ с окружностью талии ( $\beta=0,379$ , $p < 0,001$ ), мужским полом ( $\beta=-0,135$ , $p < 0,001$ ), курением ( $\beta=0,109$ , $p < 0,001$ ), уровнем триглицеридов ( $\beta=0,083$ , $p < 0,001$ ), диастолическим артериальным давлением ( $\beta=0,082$ , $p < 0,001$ ), уровнем цистатина С ( $\beta=0,082$ , $p < 0,001$ ), гликированного гемоглобина ( $\beta=0,064$ , $p=0,003$ ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ( $\beta=0,049$ , $p=0,025$ ). В качестве независимых предикторов субклинического воспаления показаны пожилой возраст, курение, абдоминальное ожирение, повышенные значения ЛПНП (>3,0 ммоль/л), триглицеридов (>1,7 ммоль/л) и цистатина С (>1,2 мг/л). Определены независимые отрицательные ассоциации вчСРБ с фракцией выброса ЛЖ, индексом объема левого предсердия, отношением скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ ( $p=0,003$ , $p=0,002$ , $p=0,005$ соответственно), отражающие связь повышенного содержания вчСРБ с ухудшением систолической и диастолической функции ЛЖ. Продемонстрирована связь показателей ремоделирования сердца с уровнем NT-proBNP.
<i>Заключение</i>	На популяционной выборке взрослого населения Северного региона России выявлены независимые ассоциации вчСРБ с факторами кардиометаболического риска, а также структурными и функциональными изменениями сердца по данным ЭхоКГ, что отражает потенциальное участие воспаления в ремоделировании сердца и развитии СН.
<i>Ключевые слова</i>	С-реактивный белок, факторы риска, сердечная недостаточность
<i>Для цитирования</i>	Mirolyubova O.A., Kudryavtsev A.V., Semchyugova E.O., Malyutina S.K., Ryabikov A.N. C-reactive protein and its associations with cardiometabolic risk factors and echocardiographic indicators of heart failure: results of “Know your heart” study in Arkhangelsk. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(9):68–75. [Russian: Миролюбова О.А., Кудрявцев А.В., Семчугова Э.О., Малютина С.К., Рябиков А.Н. С-реактивный белок и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска и эхокардиографическими индикаторами сердечной недостаточности: результаты исследования «Узнай свое сердце» в г. Архангельске. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):68–75].
<i>Автор для переписки</i>	Миролюбова Ольга Алексеевна. E-mail: o.mirolyubova@yandex.ru

### Введение

Известный немецкий патолог XIX века Рудольф Вирхов был первым, кто показал роль воспаления при атеросклерозе, когда он писал: «Атеросклероз – это воспаление, индуцированное холестерином» [1]. Представление

об атеросклерозе как о воспалительном заболевании получило развитие благодаря работам выдающегося кардиолога современности, президента Международного общества атеросклероза P. Libby [2]. В интервью профессор P. Libby говорил об исследовании CANTOS, которое по-

казало, что направленное на специфический воспалительный цитокин лечение смогло улучшить сердечно-сосудистые исходы, что было важным для него персонально, так как именно он выдвинул гипотезу о роли интерлейкина-1 (ИЛ-1) в атеросклерозе в 1986 г. [2]. Улучшение оценки кардиоваскулярного риска требует «персонифицированного» подхода, что может быть достигнуто посредством интеграции анализа «основных» факторов сердечно-сосудистого риска с маркерами кардиоваскулярного риска, такими как холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и С-реактивный белок (СРБ) [3, 4].

Ранее получены эпидемиологические доказательства связи уровней базального ИЛ-6 и высокочувствительного СРБ (вчСРБ) у здоровых людей с последующим развитием диабета, которые сыграли важную роль в трансляции этого открытия в практику [5, 6]. Клиническим выражением этого стало использование вчСРБ в качестве воспалительного биомаркера для выявления повышенного сосудистого риска в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Значение вчСРБ >10 мг/л может отражать переходящий инфекционный процесс или другой острофазовый ответ [6], в то время как менее выраженное стойкое повышение вчСРБ отражает наличие в организме субклинического системного воспалительного процесса, который ассоциирован с повышенным риском атеросклероза [7] и развития сердечной недостаточности (СН), а также с худшим прогнозом в случаях установленной СН [8]. Эти данные подтверждаются результатами исследования CANTOS, которые продемонстрировали, что противовоспалительная терапия канакинумабом (Canakinumab) в дозе 150 и 300 мг подкожно каждые 3 месяца снижает частоту госпитализаций по поводу СН у больных после инфаркта миокарда с продолжающимся субклиническим воспалением (СРБ  $\geq 2$  мг/л) [9].

В настоящее время идет активный поиск новых направлений кардиопротекции у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с целью профилактики ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и СН [10, 11]. Создан Консорциум для доклинической оценки кардиопротективной терапии (CAESAR): новая парадигма для строгой, точной и воспроизводимой оценки предполагаемых вмешательств на мышах, кроликах и свиньях, которые способны уменьшить зону инфаркта миокарда и его отрицательные последствия [12, 13]. Кроме того, уровни вчСРБ согласуются с тяжестью и количеством признаков, лежащих в основе метаболического синдрома (МС), и предсказывают сосудистый риск среди тех, у кого имеется значимая инсулинорезистентность. Отчасти по этим причинам продолжающиеся исследования по ингибированию воспаления сравнивают число новых случаев диабета, равно как и сосудистых событий [14].

Изучение связей повышенных значений вчСРБ с другими кардиометаболическими факторами риска, включая повышенные значения артериального давления (АД), сыровоточных липидов, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), окружности талии (ОТ), в общей популяции может быть полезным для обоснования будущих разработок в области одного из новых направлений первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а именно воздействия на воспалительный компонент патогенеза, поскольку эти сочетания факторов кардиометаболического риска в различной степени способствуют активации патофизиологических механизмов, таких как оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, нарушение баланса в продукции цитокинов и адипокинов, воспаление, которые ведут к развитию микроваскулярной дисфункции, фиброза, ремоделирования миокарда и СН [15].

### **Цель**

Цель исследования: оценка связи вчСРБ с кардиометаболическими и эхокардиографическими индикаторами СН среди взрослого населения Северного региона России.

### **Материал и методы**

Связи вчСРБ и маркеров СН были изучены у участников исследования «Узнай свое сердце» (далее – УСС), проведенного в 2015–2017 гг. с использованием случайной выборки из общего населения четырех округов г. Архангельска в возрасте от 35 до 69 лет [16]. Письменное информированное согласие получено от всех участников. Критерием исключения из настоящего анализа был вчСРБ >10 мг/л.

### **Этическое одобрение**

Исследование было одобрено комитетами по этике Северного государственного медицинского университета, Архангельск (протокол № 01/01–15 от 27.01.2015), и Лондонской школы гигиены и тропической медицины (протокол № 8808 от 24.02.2015).

### **Дизайн исследования и обследуемые**

Тип исследования – поперечное. Выборка УСС включала 2381 человек. Доля мужчин – 41,5%. Способ формирования выборки и ее характеристики описаны ранее [16]. У 2356 участников УСС был определен уровень вчСРБ. Среднее значение – 3,5 мг/л, медиана – 1,6 мг/л, у 540 (22,9%) исследуемых вчСРБ был >3 мг/л. После исключения из исследования 156 (6,6%) человек, у которых вчСРБ был >10 мг/л, и 356 (15,1%) человек с отсутствующими данными по анализируемому переменным, объем выборки составил 1844 человека. Из них в группу с наличием субклинического воспаления вошло 686 (37,2%) участни-

ков УСС с вчСРБ  $\geq 2,0$  мг/л, а участники УСС с вчСРБ  $< 2,0$  мг/л – 1 158 (62,8%) человек образовали группу сравнения.

### **Анамнестические данные**

Используемые данные о наличии у участников исследования сахарного диабета, артериальной гипертензии, СН и перенесенного инфаркта миокарда, а также данные о курении получены со слов респондентов посредством устного сбора анамнестических данных с использованием стандартизированного опросника, представленного в приложениях к публикации S. Cook и соавт. [16].

### **Антропометрические измерения и измерение АД**

Окружность талии измерена в см с помощью измерительной ленты (Seca®201; Seca Limited). Выполнялось 2 измерения и использовано среднее значение. Абдоминальное ожирение определялось как ОТ  $> 102$  см для мужчин и ОТ  $> 88$  см для женщин (АТР III) [14]. Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) были измерены стандартно на плечевой артерии с помощью OMRON 705 IT automatic blood pressure monitor (OMRON Health care) после 5 минут покоя в положении сидя. Выполнялись 3 измерения с 2-минутным интервалом между измерениями. Использовано среднее значение 2-го и 3-го измерений.

### **Лабораторные измерения**

Методика забора образцов описана [16]. Уровни вчСРБ и цистатина С в сыворотке и HbA<sub>1c</sub> в цельной крови (EDTA) были определены иммунотурбидиметрическим методом (AU 680; Chemistry System Beckman Coulter). Содержание высокочувствительного тропонина Т (вчТнТ) и мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определено иммунным электрохемилюминесцентным методом «ECLIA» (Анализатор Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH, Hitachi, Japan). Уровни липидов (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды) в сыворотке крови определены энзиматическим калориметрическим методом (AU 680; Chemistry System Beckman Coulter).

### **Эхокардиографическое исследование**

Эхокардиографические (ЭхоКГ) исследования выполнены на ультразвуковом аппарате GE VividQ (GE Health care) в соответствии со стандартным ЭхоКГ протоколом УСС [16]. Систолическая функция ЛЖ была определена по фракции выброса (ФВ), рассчитанной по методу Simpson. Критерием сниженной ФВ считали ФВ  $< 40\%$ . В качестве ЭхоКГ индикаторов, связанных с СН, учитывались индекс объема левого предсердия

(ИОЛП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения (отношение E/A). Все структурные параметры ЭхоКГ, а также показатели диастолической функции ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями ESC/EAE [17, 18].

### **Статистические методы**

Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и процентные доли. Симметрично распределенные непрерывные переменные представлены как средние арифметические (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Для непрерывных переменных с асимметричным распределением (вчСРБ, триглицериды, вчТнТ, NT-proBNP) указаны медианы (Me) и значения, соответствующие первому и третьему квартилю (Q1; Q3). В последующий анализ асимметрично распределенные переменные включались в ln-трансформированном виде.

Для сравнения группы участников УСС с наличием лабораторных признаков субклинического воспаления (вчСРБ  $\geq 2,0$  и  $< 10,0$  мг/л; далее – группа СВ+) с группой участников УСС с отсутствием лабораторных признаков субклинического воспаления (вчСРБ  $< 2,0$  мг/л; далее – группа СВ-) по категориальным переменным использовался тест Пирсона ( $\chi^2$ ), по непрерывным переменным – t-критерий для независимых выборок.

Многомерная пошаговая логистическая регрессия использовалась для оценки связей наличия субклинического воспаления с показателями кардиометаболического риска: ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л, ОТ  $> 102$  см для мужчин,  $> 88$  см у женщин, ХС ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л для мужчин,  $< 1,2$  ммоль/л для женщин, триглицериды  $> 1,7$  ммоль/л, САД  $\geq 140$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$ , цистатин С  $> 1,2$  мг/л. Результаты анализа представлены в виде отношений шансов (ОШ).

Многомерные пошаговые линейные регрессии использовались для оценки связи уровня вчСРБ с показателями кардиометаболического риска и ЭхоКГ индикаторами СН: ФВ ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, отношение E/A. Для контроля возможных эффектов вмешивания во все регрессионные модели вводились возраст, пол, курение, ОТ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды, САД, ДАД, цистатин С, вчТнТ, HbA<sub>1c</sub>, перенесенный инфаркт миокарда. Многомерная линейная регрессия также использовалась для оценки связи уровня NT-proBNP с ЭхоКГ индикаторами СН. В целях сравнительной оценки вкладов независимых переменных результаты анализа представлены с использованием стандартизованного коэффициента  $\beta$ .

За критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Статистический анализ был выполнен с использованием Stata 12.1.



## Результаты

### Характеристики сравниваемых групп

Участники из основной группы СВ+ были на 2,4 года старше, в обеих группах в одинаковой степени преобладали женщины (табл. 1). В группе СВ+ выявлена более высокая частота курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, СН, перенесенного инфаркта миокарда, чем в группе сравнения. Показатели липидного профиля, ОТ, НbA<sub>1c</sub>, цистатина С, вчТнТ, NT-proBNP имели значимые различия в исследуемых группах. В группе СВ+ выявлены признаки ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ: более высокие значения структурных параметров левых отделов сердца (ИММЛЖ и ИОЛП) и более низкие значения индикаторов систолической и диастолической функции ЛЖ.

Таблица 1. Характеристика обследованных участников (n=1844)

Показатель	Группа СВ+ (n=686)	Группа СВ- (n=1158)	p <sup>a</sup>
Возраст, М±SD, годы	54,8±9,5	52,4±9,7	<0,001
Пол, мужской, абс. (%)	280 (40,8)	449 (43,1)	0,339
Курение, да, абс. (%)	189 (27,6)	233 (20,1)	<0,001
Артериальная гипертензия, абс. (%)	398 (58,0)	468 (40,6)	<0,001
Инфаркт миокарда в прошлом, абс. (%)	43 (6,3)	38 (3,3)	0,002
Сахарный диабет, абс. (%)	63 (9,2)	73 (6,3)	0,022
Сердечная недостаточность, абс. (%)	92 (13,5)	101 (8,8)	0,001
Окружность талии, М±SD, см	96,4±12,9	87,1±12,2	<0,001
САД, М±SD, мм рт. ст.	135,3±20,4	130,1±19,7	<0,001
ДАД, М±SD, мм рт. ст.	85,3±11,4	82,3±11,6	<0,001
Общий ХС, М±SD, ммоль/л	5,5±1,1	5,4±1,1	0,003
ХС ЛПВП, М±SD, ммоль/л	1,4±0,3	1,5±0,4	<0,001
ХС ЛПНП, М±SD, ммоль/л	3,8±0,9	3,6±0,9	<0,001
Триглицериды, Ме (Q1-Q3), ммоль/л <sup>b</sup>	1,5 (1,0; 2,0)	1,1 (0,8; 1,6)	<0,001
НbA <sub>1c</sub> , М±SD, %	5,7±0,9	5,4±0,6	<0,001
Цистатин С, М±SD, мг/л	0,93±0,29	0,86±0,20	<0,001
вчТропонин Т, М±SD, нг/л <sup>b</sup>	6,4 (4,8; 8,8)	6,2 (4,5; 8,3)	0,020
NT-proBNP, Ме (Q1; Q3), пг/мл <sup>b</sup>	89,2 (45,1; 164,0)	74,2 (41,1; 133,5)	<0,001
ФВ ЛЖ, М±SD, %	55,7±6,1	57,5±5,5	<0,001
ИОЛП, М±SD, мл/м <sup>2</sup>	12,3±4,5	11,9±4,1	0,095
ИММЛЖ, М±SD, г/м <sup>2</sup>	115,6±32,1	108,2±26,0	<0,001
Отношение Е/А, М±SD	1,14±0,35	1,27±0,40	<0,001

<sup>a</sup> – Для количественных признаков р-значение оценено t-тестом для независимых выборок, для категориальных – тестом Пирсона ( $\chi^2$ ). <sup>b</sup> – При сравнении групп переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде.

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, НbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

При устном сборе анамнестических данных 193 участника исследования (10,2%) указали на наличие у них СН. Таких респондентов было больше в группе СВ+ (13,5%), чем в группе СВ- (8,8%). Содержание NT-proBNP у них также оказалось выше в сравнении с группой СВ- [89,2 (45,1; 164,0) пг/мл против 74,2 (41,1; 133,5) пг/мл, p<0,001]. Поскольку в данной популяционной выборке респондентов преобладали условно здоровые лица с сохраненной ФВ ЛЖ (только 14 (0,7%) человек имели ФВ ЛЖ <40%), есть основания полагать, что среди участников исследования, отметивших наличие СН, преобладали пациенты с СН и сохраненной ФВ.

### Ассоциации вчСРБ с кардио-метаболическими факторами риска

В качестве кардиометаболических факторов, независимо связанных с субклиническим воспалением, определены пожилой возраст, курение, наличие абдоминального ожирения, повышенные значения ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л), триглицеридов (>1,7 ммоль/л) и цистатина С (>1,2 мг/л) (табл. 2).

Выявлены независимые ассоциации уровня вчСРБ с ОТ, мужским полом, курением, триглицеридами, цистатином С, НbA<sub>1c</sub> и ХС ЛПНП (табл. 3). Полученная регрессионная модель, включающая 8 независимых переменных, объясняет 25% изменения вчСРБ. Самый большой вклад в изменение вчСРБ в этой модели вносит ОТ – основной компонент МС.

Таблица 2. Ассоциации наличия субклинического воспаления (вчСРБ ≥2 мг/л и <10 мг/л) с показателями кардиометаболического риска (n=1844)

Показатель	ОШ <sup>a</sup>	95% ДИ	ОШ скорр. <sup>b</sup>	95% ДИ
<b>Возраст, лет</b>				
• 35–49	1,00	–	–	–
• 50–59	1,48	1,17–1,87	1,19	0,93–1,53
• 60–69	1,73	1,37–2,18	1,32	1,03–1,70
Пол, мужской	0,91	0,75–1,10	–	–
Курение	1,51	1,21–1,88	1,94	1,52–2,47
Абдоминальное ожирение <sup>в</sup>	3,66	2,97–4,52	3,40	2,73–4,22
ХС ЛПВП <нормы г	2,06	1,57–2,70	–	–
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	1,49	1,19–1,88	1,30	1,01–1,66
Триглицериды >1,7 ммоль/л	2,19	1,77–2,72	1,46	1,16–1,84
САД ≥140 мм рт. ст.	1,57	1,28–1,93	–	–
ДАД ≥90 мм рт. ст.	1,53	1,24–1,89	–	–
Цистатин С >1,2 мг/л	3,42	1,94–6,01	2,13	1,18–3,85
НbA <sub>1c</sub> ≥6,5% д	2,24	1,43–3,51	–	–

<sup>a</sup> – Одномерный логистический регрессионный анализ; <sup>b</sup> – Многомерная логистическая регрессия, обратный пошаговый метод; <sup>в</sup> – Окружность талии >102 см для мужчин, >88 см у женщин (АТР III); <sup>г</sup> – ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин, <1,2 ммоль/л для женщин; <sup>д</sup> – Американская диабетическая ассоциация, 2019

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.

Таблица 3. Ассоциации вчСРБ с кардиометаболическими факторами риска (n=1844)

Показатель	Одномерный анализ <sup>б</sup>		Многомерный анализ <sup>в</sup>	
	Станд. коэфф. β	Р	Станд. коэфф. β	Р
Возраст	0,172	<0,001	–	–
Пол, мужской	0,031	0,190	-0,135	<0,001
Курение, да	0,093	<0,001	0,109	<0,001
ОТ	0,444	<0,001	0,379	<0,001
ХС ЛПВП	-0,022	<0,001	–	–
ХС ЛПНП	0,015	<0,001	0,049	0,025
Триглицериды, <sup>а</sup>	0,293	<0,001	0,083	<0,001
САД	0,213	<0,001	–	–
ДАД	0,215	<0,001	0,082	<0,001
Цистатин С	0,204	<0,001	0,082	<0,001
НbA <sub>1с</sub>	0,192	<0,001	0,064	0,003

<sup>а</sup> – Переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде;  
<sup>б</sup> – Простая линейная регрессионная модель для каждой переменной;  
<sup>в</sup> – Множественная линейная регрессия, обратный пошаговый метод, в таблице представлены только независимые коэффициенты регрессии β.  
 ОТ – окружность талии, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НbA<sub>1с</sub> – гликированный гемоглобин.

Оказалось, что несмотря на небольшое, но значимое различие между группами по возрасту в данной выборке (табл. 1) и наличие значимой связи возраста с вчСРБ в одномерной регрессионной модели, независимой связи возраста с вчСРБ в многомерной модели не найдено.

Таблица 4. Ассоциации ЭхоКГ индикаторов СН с кардиометаболическими факторами риска (n=1844)

Показатель	Зависимые переменные <sup>а</sup>							
	ФВ ЛЖ		ИОЛП		ИММЛЖ		Отношение Е/А	
	β	Р	β	Р	β	Р	β	Р
вчСРБ <sup>б</sup>	-0,075	0,003	-0,075	0,002	–	–	-0,058	0,005
Возраст	–	–	0,156	<0,001	0,137	<0,001	-0,453	<0,001
Пол, мужской	–	–	–	–	0,150	<0,001	-0,045	0,023
Курение, да	–	–	–	–	0,055	0,009	–	–
ОТ	-0,110	<0,001	0,122	<0,001	0,195	<0,001	-0,123	<0,001
ХС ЛПВП	0,068	0,006	–	–	–	–	–	–
ХС ЛПНП	–	–	-0,060	0,008	-0,043	0,037	–	–
Триглицериды <sup>б</sup>	–	–	–	–	–	–	-0,069	0,001
САД	0,104	0,010	0,190	<0,001	0,127	<0,001	0,091	0,009
ДАД	-0,197	<0,001	-0,162	<0,001	–	–	-0,288	<0,001
НbA <sub>1с</sub>	–	–	–	–	–	–	–	–
Цистатин С	–	–	–	–	–	–	–	–
вчТропонин Т <sup>б</sup>	-0,087	<0,001	0,090	<0,001	0,141	<0,001	–	–
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,089	<0,001	-0,107	<0,001	-0,109	<0,001	–	–

<sup>а</sup> – использовались многомерные линейные регрессии, обратный пошаговый метод. Все 14 независимых переменных включались в каждую регрессионную модель. В таблице представлены только значимые независимые коэффициенты регрессии β;  
<sup>б</sup> – Переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде.  
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОТ – окружность талии, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НbA<sub>1с</sub> – гликированный гемоглобин.

### Ассоциации вчСРБ с ЭхоКГ-индикаторами сердечной недостаточности

Определены отрицательные ассоциации вчСРБ с ЭхоКГ индикаторами ремоделирования сердца (ФВ ЛЖ, ИОЛП, отношение Е/А), отражающие связь повышения вчСРБ с ухудшением систолической и диастолической функций ЛЖ (табл. 4).

### Ассоциации показателей ремоделирования сердца с NT-proBNP

Определены положительные ассоциации показателей ЭхоКГ (ИММЛЖ и ИОЛП), которые в случае отклонения от нормативных значений характеризуют структурные изменения сердца, с NT-proBNP – основным биомаркером СН (табл. 5). Показаны положительные связи NT-proBNP с возрастом и женским полом. Не получено достоверной ассоциации ФВ ЛЖ с NT-proBNP, что может объясняться преобладанием в данной популяционной выборке условно здоровых лиц с сохраненной ФВ ЛЖ (99,3%).

### Обсуждение

В 1997 году данные проспективного исследования «Здоровье врачей» (Physicians» Health Study), в котором повышенные уровни вчСРБ были описаны у здоровых лиц за много лет до развития первого сосудистого события, ответили на вопрос: «Повышение СРБ – это результат или причина ишемии?» [6, 19]. В этом исследовании дополнительно показано, что «субклиническое»

Таблица 5. Ассоциации концентрации NT-проBNP<sup>6</sup> с показателями ЭхоКГ (n=1884)

Показатель	$\beta^a$	P
Возраст	0,418	<0,001
Пол, женский	0,263	<0,001
Курение, да	0,067	0,001
ИММЛЖ	0,175	<0,001
ИОЛП	0,136	<0,001
ФВ ЛЖ	-0,030	0,140
Отношение E/A	0,169	<0,001

<sup>a</sup> – Использовалась множественная линейная регрессия;

<sup>6</sup> – Переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде.

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

системное воспаление, которое определено путем измерения уровня вчСРБ, является стабильным в течение длительного периода времени и что противовоспалительное средство ацетилсалициловая кислота значимо модифицировало эффекты вчСРБ на сосудистый риск [19]. Перспективы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью противовоспалительных средств определяют значимость проведения эпидемиологических исследований по установлению частоты повышенных уровней вчСРБ в популяции.

В нашу случайную выборку взрослого населения г. Архангельска вошло 2 356 мужчин и женщин возрасте 35–69 лет, медиана вчСРБ у них составила 1,6 мг/л. 23% из них имели значение вчСРБ >3 мг/л и только 6,6% имели уровень вчСРБ выше 10 мг/л. Медиана уровня вчСРБ в популяции США около 2 мг/л, и примерно 25% от общей численности населения имеют уровень вчСРБ более 3 мг/л [6], что сопоставимо с нашими данными, полученными впервые в рамках популяционного исследования в Северном регионе России.

Уровень СРБ, определяемый с использованием высокочувствительных иммунологических методов (так называемый вчСРБ) в диапазоне от <1 мг/л (низкий), 1–3 мг/л (средний) и >3 мг/л (высокий), линейно коррелирует с нарастанием риска сердечно-сосудистых осложнений в контексте других традиционных факторов риска [6]. В настоящем исследовании в основной группе (вчСРБ  $\geq 2,0$  и <10,0 мг/л) значимо выше оказалась доля лиц с сахарным диабетом и с перенесенным инфарктом миокарда, что согласуется с известными данными о том, что СРБ тесно связан с развитием обоих заболеваний независимо от классических факторов риска [5, 20–23]. Анализ данных исследования WOSCOPS показал, что СРБ повышает прогностическую информативность для обоих исходов (коронарной болезни сердца и новых случаев сахарного диабета) наряду с МС и другими факторами риска [14].

Многомерный регрессионный анализ позволил выявить совокупность факторов, независимо ассоциированных с субклиническим воспалением у жителей Архангельска: пожилой возраст, курение, наличие абдоминального ожирения, повышенные значения ХС ЛПНП, триглицеридов и цистатина С. Результаты настоящего исследования показали, что наибольший вклад в изменение вчСРБ оказывает ОТ. Известно, что при сочетании МС с повышенным уровнем СРБ риск развития коронарной болезни сердца и сахарного диабета существенно возрастает [14]. Исследование ассоциаций вчСРБ с другими известными на сегодняшний день факторами риска развития сердечно-сосудистых событий выявило его положительную корреляцию с ХС ЛПНП. В работе P. Libby с соавт. [24] дается представление об участии воспаления в атеротромботическом процессе и роли взаимодействия между молекулами адгезии, цитокинами, циркулирующими мононуклеарными клетками, модифицированными ЛПНП и сосудистым эндотелием в поддержании риска инфаркта и инсульта, что согласуется с результатами нашего исследования.

Нами также получены свидетельства об ассоциации цистатина С и вчСРБ. По данным литературы, высокие концентрации цистатина С были обнаружены в сочетании с высокими концентрациями СРБ [25]. Воспаление, сочетающееся с атерогенными изменениями, может быть одним из механизмов, связанных с цистатином С и сердечно-сосудистым риском [25]. По данным литературы, на концентрацию цистатина С в плазме влияет возраст [26, 27], индекс массы тела [26, 28], пол [26, 27], курение [28] и высокая концентрация СРБ [26, 27].

Кроме выявления ассоциаций вчСРБ с кардиометаболическими факторами риска, в нашем исследовании предпринята попытка установить связи этих факторов и показателей ЭхоКГ, что позволило получить новые данные. Так, в регрессионных моделях наиболее значимыми предикторами изменения ЭхоКГ показателей оказались вчТнТ, ОТ, уровень АД, в меньшей степени – уровни липидов и вчСРБ. Результаты анализа показали, что вчСРБ отрицательно ассоциирован с ФВ ЛЖ и показателем диастолической функции (отношением E/A). Кроме того, показатели структурных и функциональных изменений сердца ассоциированы с концентрацией NT-проBNP. Известно, что главным стимулом высвобождения натрийуретических пептидов служит гемодинамический стресс/напряжение миокарда (давление/растяжение полостей сердца и сосудов).

В мета-анализе индивидуальных данных пациентов, включившем данные 10 исследований и 9289 больных с хронической СН, вчТнТ был добавлен в прогностическую модель наряду с установленными маркерами риска (пол, возраст, ишемическая этиология, ФВ ЛЖ, скорость клубочковой фильтрации и NT-проBNP), и значимо улучшил предсказание риска для общей и сердечно-сосудистой смертно-



сти и для госпитализаций по сердечно-сосудистой причине. Каждый биомаркер может быть связан с одним или несколькими звеньями патогенеза СН. Мультимаркерная стратегия, основанная на новой платформе, включающей измерение от 48 до 96 различных биомаркеров, позволяет определить механизмы, вовлеченные в патогенез у различных больных СН [29]. Например, анализ панели 48 различных биомаркеров у пациентов с острой СН в сочетании с сахарным диабетом и без диабета выявил «сильный» кластер биомаркеров, связанных с воспалением и фиброзом, таких как ИЛ-6, периостин и СРБ, у больных сахарным диабетом, предполагая специфическую активацию у них этих путей, но не у пациентов без диабета [30]. Исследования, сравнивающие новые биомаркеры с традиционными факторами риска и клинической оценкой, по-прежнему актуальны [31]. В нашем исследовании компоненты МС (ОТ, отражающая центральное ожирение, АД, уровни ХС ЛПВП, триглицеридов) имеют связи как с уровнем вчСРБ, так и с ЭхоКГ показателями, характеризующими дисфункцию миокарда и риск развития СН. В 2015 г. P. Perrone-Filardi с соавт. представили обзор современной литературы о роли МС в развитии СН [15], в котором отражены разнообразные механизмы влияния всех компонентов этого синдрома, способствующие ремоделированию сердца и развитию СН. Показаны положительные связи биомаркера NT-proBNP с показателями ЭхоКГ, отражающими структурные изменения сердца (ИММЛЖ и ИОЛП).

Ограничениями проведенного исследования являются его поперечный дизайн, не позволяющий однозначно судить о причинно-следственных связях, и отсутствие возможности оценить ассоциации других биомаркеров и клеток иммунной системы с показателями ремоделирования миокарда. В небольшом ранее проведенном нами исследовании у пациентов с СН и сохраненной ФВ и СН с умеренно сниженной ФВ ишемического генеза выявлены значимые ассоциации между показателями ЭхоКГ и уровнями биомаркеров NT-proBNP, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), матриксной металлопротеиназы-12 (ММР-12), которые отражают различные патофизиологические механизмы ремоделирования миокарда. ФВ и конечный систолический размер ЛЖ, показатели систолической функции были ассоциированы с биомаркером растяжения сердца – NT-proBNP. ИММЛЖ оказался ассоциированным с ММР-12, а конечный диастолический размер ЛЖ – с TGF- $\beta$ . Определены корреляции между растворимым индуктором Fas-опосредованного апоптоза (sFasL) и TGF- $\beta$  и растворимым рецептором апоптоза (sFas) и ММР-12 [32]. Известно, что ММР играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации и дифференциации клеток, апоптозе. Они задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптотных лигандов, таких как FasL, в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [33].

Таким образом, исследование иммунного компонента патогенеза СН представляется перспективным. В 2019 году в обзоре I. Andreadou с соавт. обсуждается роль иммунных клеток как мишеней для кардиопротекции и новые терапевтические подходы к профилактике СН [10].

Результаты проведенного исследования обосновывают клиническую значимость выделения феногруппы с центральным ожирением и субклиническим воспалением (вчСРБ  $\geq 2$  мг/л и  $< 10$  мг/л) и мониторингования у них совокупности биомаркеров (вчСРБ, цистатина С, NT-proBNP, вчТнТ) – наряду с ЭхоКГ показателями диастолической функции, гипертрофии ЛЖ, что потенциально позволит улучшить выявление начальных стадий СН с сохраненной ФВ.

### **Заключение**

На популяционной выборке взрослого населения Северного региона России выявлены независимые ассоциации вчСРБ с факторами кардиометаболического риска (компонентами МС, ХС ЛПНП и цистатином С), а также с эхокардиографическими структурными и функциональными индикаторами (ФВ ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, отношением Е/А), что отражает потенциальное участие воспаления в миокардиальном ремоделировании и развитии СН.

### **Благодарности:**

Выражаем благодарность всем участникам Международного проекта по сердечно-сосудистым заболеваниям в России (International Project on Cardiovascular Disease in Russia, <https://knowyourheart.science/>), участвовавшим в разработке дизайна и организации исследования «Узнай свое сердце», сборе и первичной обработке используемых нами данных, а также всем жителям г.Архангельска, принявшим участие в исследовании «Узнай свое сердце».

### **Финансирование**

Исследование «Узнай свое сердце» является составной частью Международного проекта по сердечно-сосудистым заболеваниям в России (International Project on Cardiovascular Disease in Russia, <https://knowyourheart.science/>), который реализуется при финансовой поддержке Wellcome Trust [Strategic Award 100217], UiT – Арктического университета Норвегии, Норвежского института общественного здравоохранения и Министерства здравоохранения Норвегии. Спонсоры проекта не принимали участие в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации и подготовке рукописи.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 14.12.19**

- Lüscher TF. Inflammation: the new cardiovascular risk factor. *European Heart Journal*. 2018;39(38):3483–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy607
- Guzik TJ, Libby P. Leaders in Cardiovascular Research: Peter Libby. *Cardiovascular Research*. 2019;115(6):e61–2. DOI: 10.1093/cvr/cvz069
- Prati F, Ruscica G, Marco V, Albertucci M. 'Precision medicine' and ischaemic heart disease: the stage is set for the new antibody based therapies (lipid lowering and anti-inflammatory). *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Suppl B):B73–5. DOI: 10.1093/eurheartj/suz029
- Gatto L, Marco V, Contarini M, Prati F. Atherosclerosis to predict cardiac events: where and how to look for it. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18:e154–6. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000465
- Pradhan AD. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327–34. DOI: 10.1001/jama.286.3.327
- Ridker PM. A Test in Context: high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(6):712–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
- Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease &ndash; a perspective. *Drug Design, Development and Therapy*. 2010;4:383–413. DOI: 10.2147/DDDT.S10812
- Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, Deckers JW, Hofman A, Stricker BHCh et al. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study. *American Heart Journal*. 2006;152(3):514–20. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.023
- Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010
- Andreadou I, Cabrera-Fuentes HA, Devaux Y, Frangogiannis NG, Frantz S, Guzik T et al. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities. *Cardiovascular Research*. 2019;115(7):1117–30. DOI: 10.1093/cvr/cvz050
- Kwak B, Ferdinandy P, Hausenloy DJ. Realizing the therapeutic potential of novel cardioprotective therapies: The EU-CARDIOPROTECTION COST Action – CA16225. *Conditioning Medicine*. 2018;1(3):116–23. [Av. at: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:107091>]
- Lefer DJ, Bolli R. Development of an NIH Consortium for Preclinical Assessment of Cardioprotective Therapies (CAESAR): A Paradigm Shift in Studies of Infarct Size Limitation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;16(3–4):332–9. DOI: 10.1177/1074248411414155
- Jones SP, Tang X-L, Guo Y, Steenbergen C, Lefer DJ, Kukreja RC et al. The NHLBI-Sponsored Consortium for preclinical assessment of cardioprotective Therapies (CAESAR): A New Paradigm for Rigorous, Accurate, and Reproducible Evaluation of Putative Infarct-Sparing Interventions in Mice, Rabbits, and Pigs. *Circulation Research*. 2015;116(4):572–86. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305462
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DStJ, Haffner SM et al. Metabolic Syndrome With and Without C-Reactive Protein as a Predictor of Coronary Heart Disease and Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94
- Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European Heart Journal*. 2015;36(39):2630–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv350
- Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, Averina M, Bobrova N, Boytsov S et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18. *Wellcome Open Research*. 2018;3:67. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14619.2
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(14):973–9. DOI: 10.1056/NEJM199704033361401
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(5):1596–600. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1596
- Ridker PM. Inflammatory Biomarkers, Statins, and the Risk of Stroke: Cracking a Clinical Conundrum. *Circulation*. 2002;105(22):2583–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000017822.82512.62
- Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *The Lancet*. 2001;358(9286):946–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06112-8
- Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1131–7. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1131
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317–25. DOI: 10.1038/nature10146
- Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and Cardiovascular Risk. *Clinical Chemistry*. 2009;55(11):1932–43. DOI: 10.1373/clinchem.2009.128397
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*. 2004;65(4):1416–21. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney International*. 2009;75(6):652–60. DOI: 10.1038/ki.2008.638
- Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R et al. GFR Estimation Using Cystatin C Is Not Independent of Body Composition. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(5):712–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.07.001
- Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137(3):286–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560
- Sharma A, Demissei BG, Tromp J, Hillege HL, Cleland JG, O'Connor CM et al. A network analysis to compare biomarker profiles in patients with and without diabetes mellitus in acute heart failure: Biomarkers in patients with diabetes and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1310–20. DOI: 10.1002/ehf.912
- Dinotolo E, Sciatti E, Anker MS, Lombardi C, Dasseni N, Metra M. Updates in heart failure: what last year brought to us. *ESC Heart Failure*. 2018;5(6):989–1007. DOI: 10.1002/ehf2.12385
- Mirolubova O.A., Moiseeva A.S., Antonov A.B. Relationships between biomarkers and echocardiography indicators in patients with heart failure with a preserved and moderately reduced ejection fraction. VI global educational forum "Russian cardiovascular days". 2018;43. Av. at: [https://scardio.ru/content/activities/2018/RCD/event\\_11984\\_thesises.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2018/RCD/event_11984_thesises.pdf). 2018. [Russian: Миролюбова О.А., Мосеева А.С., Антонов А.Б. Взаимосвязи биомаркеров и показателей эхокардиографии у больных сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса. VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца». 2018;43. Доступно на: [https://scardio.ru/content/activities/2018/RCD/event\\_11984\\_thesises.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2018/RCD/event_11984_thesises.pdf)]
- Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L. et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):266–79. [Russian: Шадрина А.С., Плиева А.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксной металлопротеиназы в норме и при патологии. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):266–79]. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279