

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ЕГО АССОЦИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ У ЖИТЕЛЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

С.Е. Евстифеева^{1*}, С.А. Шальнова¹, А.Д. Деев¹, Т.М. Гагагонова², А.Ю. Ефанов³, Ю.В. Жернакова⁴, В.А. Ильин⁵, А.О. Конради⁶, В.А. Метельская¹, Е.В. Ощепкова⁴, С.В. Романчук⁷, О.П. Ротарь⁶, И.А. Трубачева⁸, Е.В. Шляхто⁶, С.А. Бойцов¹
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия
362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

³ Тюменская государственная медицинская академия
625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

⁴ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

⁵ Институт социально-экономического развития территорий РАН
160014, Вологда, ул. Горького, 56-а

⁶ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁷ Кардиологический диспансер
153012, Иваново, Шереметевский проспект, 22

⁸ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН
634012, Томск, Киевская ул., 111-а

Цель. Изучить ассоциации уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) с социально-демографическими, поведенческими и традиционными факторами риска в различных регионах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Использованы данные многоцентрового эпидемиологического исследования сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ (ЭССЕ-РФ). Объектом исследования были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет из 6 регионов РФ. В исследование включено 3407 мужчин и 6354 женщин (n=9761). Всем обследуемым проводился опрос по стандартной анкете. В анализ включали пол, возраст, уровень образования, место жительства и регион проживания, классические факторы риска и заболевания. Для выявления вялотекущего воспаления оценивался уровень вЧСРБ (за повышенный уровень принимали значения $\geq 3,0$ мг/л).

Результаты. В исследованной когорте уровень вЧСРБ у женщин был значимо выше по сравнению с мужчинами ($p < 0,005$). Средняя распространенность повышенного вЧСРБ в регионах составила 24,2%, у мужчин – 21,4% и у женщин – 25,7% ($p < 0,005$). Отмечалась достоверная возрастная динамика вЧСРБ ($p < 0,0001$). В группе менее образованных средний показатель вЧСРБ был значимо выше ($p < 0,0001$) по сравнению с когортой имеющих образование выше среднего. У жителей села отмечался более высокий уровень и распространенность высокого вЧСРБ по сравнению с городским населением ($p < 0,05$). Распространенность повышенного вЧСРБ у лиц с традиционными факторами риска после коррекции на пол, возраст, и регион проживания показали, что чаще всего повышенный вЧСРБ ассоциировался с метаболическими факторами и заболеваниями, характеризующимися системными воспалительными процессами

Заключение. Повышенный уровень вЧСРБ ($\geq 3,0$ мг/л) значимо ассоциировался с женским полом, с более пожилой, менее образованной и курящей популяцией россиян. После проведения многофакторной коррекции сохранялись значимые ($p < 0,0001$) ассоциации повышенного вЧСРБ с ожирением, в том числе абдоминальным, гипергликемией и гипертриглицеридемией, низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, ревматоидным артритом, хроническим бронхитом и болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: исследование ЭССЕ-РФ, распространенность, ассоциации, вялотекущее воспаление, высокочувствительный С-реактивный белок, факторы риска, заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):597-605

The prevalence of elevated levels of C-reactive protein and its association with traditional risk factors and morbidity among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study)

S.E. Evstifeeva^{1*}, S.A. Shalnova¹, A.D. Deev¹, T.M. Gatagonova², A.Yu. Efanov³, Yu.V. Zhernakova⁴, V.A. Il'in⁵, A.O. Konradi⁶, V.A. Metelskaya¹, E.V. Oshchepkova⁴, S.V. Romanchuk⁷, O.P. Rotar⁶, I.A. Trubacheva⁸, E.V. Shlyakhto⁶, S.A. Boytsov¹, on behalf of the participants of the ESSE-RF study

¹State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²North Ossetia State Medical Academy. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania Republic, 362019 Russia

³Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

⁴Russian Cardiology Research and Production Complex. 3rd Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

⁵Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russia Academy of Sciences. Gorkogo ul. 56a, Vologda, 160014 Russia

⁶Federal Almazov Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

⁷Ivanovo Municipal Cardiology Hospital. Sheremetevsky prosp. 22, Ivanovo, 153012 Russia

⁸Research Institute for Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya 111a, Tomsk, 634012 Russia

Aim. To study the association of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level with socio-demographic, behavioral and traditional risk factors in different regions of the Russian Federation (RF).

Material and methods. Data of the multicenter epidemiological study of cardiovascular disease in different regions of the Russian Federation (ESSE-RF) were used. Representative sample of the unorganized male and female population aged 25-64 from 6 regions of the Russian Federation was drawn. 3407 men and 6354 women (n=9761) were included into the study. Standard questionnaire was applied in all subjects. Gender, age, level of education, place of residence and region of residence, traditional risk factors and diseases were analyzed. HsCRP level (level ≥ 3.0 mg/l was defined as elevated one) was evaluated to detect of indolent inflammation.

Results. HsCRP levels in women was significantly higher compared to males ($p < 0.005$). The average prevalence of elevated hsCRP in the regions was 24.2%, for men - 21.4%, and for women - 25.7% ($p < 0.005$). Significant age-related dynamics of hsCRP ($p < 0.0001$) was found. The average level of hsCRP was significantly lower ($p < 0.0001$) in a cohort of persons with higher education against these with lower level of education. Level of hsCRP as well as prevalence of elevated hsCRP level were higher in villagers than this in the urban population ($p < 0.05$). Prevalence of elevated hsCRP in patients with traditional risk factors after adjustment for sex, age, and region of residence showed that the elevated hsCRP was mostly associated with metabolic factors and diseases that were characterized by systemic inflammation.

Conclusion. Elevated level of hsCRP (≥ 3.0 mg/l) was significantly associated with female gender, with an older, less educated, and smoking population of Russians. After the multivariate adjustment there remained significant associations ($p < 0.0001$) of elevated hsCRP level with obesity, including abdominal obesity, hyperglycemia and hypertriglyceridemia, low levels of low density cholesterol, rheumatoid arthritis, chronic bronchitis and Parkinson's disease.

Key words: the ESSE-RF study, prevalence, associations, indolent inflammation, high-sensitivity C-reactive protein, risk factors, diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):597-605

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sevstifeeva@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики ГНИЦ ПМ

Гатагонова Тамара Магомедовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3 СОГМА

Ефанов Алексей Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ТюмГМА

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., с.н.с. РКНПК

Ильин Владимир Александрович – д.экон.н., профессор, директор ИСЭРТ РАН

Конради Александра Олеговна – д.м.н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова, зав. научно-исследовательским отделом артериальных гипертензий того же центра

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Ощепкова Елена Владимировна – д.м.н., профессор, руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК

Романчук Светлана Викторовна – к.м.н., главный врач Ивановского областного кардиодиспансера

Ротарь Оксана Петровна – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей НИИ кардиологии СО РАН

Шляхто Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФМИЦ им. В.А. Алмазова

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики того же центра

В настоящее время считается общепризнанным, что в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит атеросклероз, причины которого до конца остаются не изученными. Вместе с тем, несмотря на отсутствие единой теории атеросклероза, ведущей является концепция факторов риска (ФР).

Выделяют так называемые «основные» ФР, которые являются общими для самых различных заболеваний (пол, возраст, курение, артериальная гипертония (АГ), гиподинамия, избыточная масса тела, уровень общего холестерина и т.д.). Уже сейчас выделяют более 200 ФР ССЗ, и число их продолжает расти. Несмотря на растущее число ФР, не все они подтверждают свою прогностическую значимость. Одним из маркеров, участвующим в прогнозировании 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, является высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ). Еще в середине прошлого столетия было показано, что СРБ повышается при острой ишемии и некрозе миокарда. С появлением высокочувствительного метода определения СРБ стали появляться многочисленные исследования, посвященные изучению взаимосвязи между вялотекущим хроническим воспалением в сосудистой стенке и прогрессированием атеросклероза.

Доказано участие вЧСРБ в вялотекущих воспалительных и метаболических процессах, приводящих к нестабильности атеросклеротических бляшек [1]. Многочисленные проспективные эпидемиологические исследования показали, что у здоровых лиц уровень СРБ имеет прогностическую ценность при ряде таких ССЗ, как инфаркт миокарда (ИМ), заболевания периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность, инсульт и аритмии, в том числе внезапная сердечная смерть. Мета-анализ 14 проспективных исследований показал, что после поправки на возраст, курение, сердечно-сосудистые ФР и показатели социально-экономического статуса, СРБ был прочно связан с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2]. Таким образом, была сформирована доказательная база в поддержку того, что СРБ является мощным маркером риска ССЗ.

Вместе с тем проблема состоит в том, что небольшое повышение вЧСРБ не является специфическим указанием именно на атеросклеротический процесс. Повышенный базовый уровень вЧСРБ может наблюдаться при артериальной гипертонии, сахарном диабете, уремии, низкой и повышенной физической активности, нарушениях сна, хронической усталости, высоком или низком потреблении алкоголя, депрессии, приеме гор-

мональных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, в третьем триместре беременности, при старении. Поэтому неудивительно, что с одной стороны диагностическая ценность определения вЧСРБ некоторыми специалистами ставится под сомнение, а с другой, продолжаются многочисленные исследования, в том числе по влиянию генетических особенностей СРБ (полиморфизм) на его базовую концентрацию в плазме крови.

Из-за недостаточной специфичности и множестве вмешивающихся факторов в настоящее время многие ученые рассматривают вЧСРБ в качестве дополнительного фактора при прогнозировании сердечно-сосудистого риска (ССР). Вместе с тем в крупных международных исследованиях была показана сопоставимая значимость вЧСРБ с «классическими» ФР у лиц с умеренным ССР [3].

Цель исследования. Изучить ассоциации вЧСРБ с социально-демографическими, поведенческими и традиционными факторами риска в различных регионах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 6 регионов РФ (Вологодская, Ивановская, Тюменская области, города Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания [СО(А)]). Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%.

Все обследуемые опрашивались по стандартному опроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Опросник построен по модульному типу и содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни и т.д.

По уровню образования обследованные оценивались по категориям: ниже среднего, среднее и выше среднего.

Наличие заболевания в анамнезе оценивалось по данным ответа на вопросы (модуль «Заболевания»): «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие болезни?: АГ, ИБС (стенокардия), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (тромбоз сосудов головного мозга или кровоизлияние; острое наруше-

ние мозгового кровообращения – ОНМК), нарушение ритма сердца (аритмии), другие болезни сердца, остеохондроз/спондилит, ревматоидный артрит, хронический бронхит, бронхиальная астма, заболевания печени/желчного пузыря и/или желудочно-кишечного тракта, язва желудка или 12-перстной кишки, заболевание почек, болезни щитовидной железы (тиреотоксикоз), болезнь Паркинсона, онкологические заболевания, сахарный диабет (СД)». Всего 17 заболеваний.

Предварительный анализ данных не выявил ассоциаций между повышенным уровнем вЧСРБ и другими болезнями сердца, желудка, 12-ти перстной кишки, печени, желчного пузыря, почек, онкологическими, щитовидной железы и остеохондрозом.

Лабораторные методы исследования

Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 час голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 г в течение 20 мин при температуре +4°C. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20°C до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. В настоящем исследовании уровень вЧСРБ определялся в ГНИЦПМ и РКНПК на анализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ – на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Согласно рекомендациям American Heart Association вЧСРБ изучался в градациях низкого, среднего и высокого сердечно-сосудистого риска. За повышенный уровень принимали значения вЧСРБ ≥ 3 мг/л [4].

Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был опубликован в журнале «Профилактическая медицина» (2013) [5].

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (Statistical Analysis System). Проведен расчет средних значений и ее стандартной ошибки ($M \pm m$) у доли лиц в выборке, у которых значения этих показателей превышают нормальные пределы. Для сравнения непрерывных величин применялась дисперсионная модель ANOVA (при необходимости вводились значимые ковариаты). Для выявления факторов, влияющих на уровень вЧСРБ, была построена логистическая регрессионная модель. Были оценены

многоуровневые модели, которые включали коррекцию на пол, возраст, факторы риска, заболевания. Кроме того, применялась прямая стандартизация данных каждого региона по европейскому стандарту. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95%ДИ) ассоциации вЧСРБ, связанного с каждым фактором риска. Отмечался уровень статистической значимости при $p < 0,05$.

Результаты

В представленную выборку исследования ($n=9761$) было включено 3407 мужчин и 6354 женщин.

В исследованной популяции средний уровень вЧСРБ у женщин ($2,80 \pm 0,07$ мг/л) был несколько выше по сравнению с мужчинами ($2,54 \pm 0,09$ мг/л) ($p < 0,005$). Распространенность повышенного вЧСРБ в регионах в среднем составила 24,2%, в том числе у мужчин 21,4% и у женщин 25,7% ($p < 0,005$) (табл. 1; рис. 1).

Отмечается значимая возрастная динамика среднего уровня вЧСРБ, который увеличивался от $1,86 \pm 0,1$ мг/л в возрасте 25-34 лет до $3,59 \pm 0,1$ мг/л в возрасте 55-64 года ($p < 0,0001$; табл. 1). Распространенность вЧСРБ (≥ 3 мг/л), также увеличивалась с возрастом ($p < 0,0001$).

В группе менее образованных средний показатель вЧСРБ был значимо выше ($p < 0,0001$) по сравнению с когортой имеющих образование выше среднего (табл. 1).

У жителей села отмечался более высокий уровень и распространенность высокого вЧСРБ по сравнению с городским населением ($p < 0,05$).

Самый низкий уровень ($1,82 \pm 0,08$ мг/л; $p < 0,0001$) и распространенность высокого вЧСРБ (16,1%; $p < 0,0001$) были выявлены у жителей Санкт-Петербурга, причем разница между полами в этом регионе была не существенной. Значительно выше, чем в других регионах, уровень ($3,3 \pm 0,15$ мг/л) и распространенность высокого вЧСРБ (30,9%) отмечалась в РСО(А), где самые высокие показатели были зарегистрированы у женщин (3,4 мг/л и 32,2%, соответственно).

В табл. 2 представлена распространенность повышенного вЧСРБ среди лиц с факторами риска [артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, гипергликемия, ожирение, высокое ЧСС (>80 уд/мин), курение и чрезмерное употребление алкоголя] и модель логистической регрессии ассоциаций данного показателя и указанных факторов. Наибольшая распространенность повышенного вЧСРБ отмечена у лиц с гипергликемией (51,8%), ожирением (42,5%), в том числе абдоминальным (АО; 41,0%), АГ (31,2%), гипертриглицеридемией (35,9%) и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; 34,7%), иначе говоря – с метаболическими нарушениями. После коррекции на пол, возраст и регион эти ассоциации остаются высоко значимыми. Так, вЧСРБ, более чем в три раза чаще выявляется у лиц с ожирением, в

Таблица 1. Средние уровни вЧСРБ и распространенность вЧСРБ ≥ 3 в зависимости от пола, возраста, образования, региона и места жительства

Показатель	Всего (n)	Средний уровень (мг/л)	p	вЧСРБ ≥ 3 (%)
Все	9761	2,69\pm0,05		24,2
Мужчины	3407	2,54 \pm 0,09	0,0001	21,4
Женщины	6354	2,80 \pm 0,07		24,2
Возраст				
25-34	1918	1,86 \pm 0,09	0,0001	15,4
35-44	1949	2,52 \pm 0,12		21,5
45-54	2826	2,99 \pm 0,10		28,0
55-64	3068	3,59 \pm 0,12		34,2
Образование				
Ниже среднего	527	2,83 \pm 0,20		26,9
Среднее	4923	2,92 \pm 0,08		26,5
Выше среднего	4311	2,39 \pm 0,07	0,0001	21,2
Место жительства				
Город	8015	2,66 \pm 0,06	0,043	23,5
Село	1746	2,83 \pm 0,11		27,5
Регион				
Санкт-Петербург	1422	1,82 \pm 0,08	0,0001	16,0
Вологда	1606	2,39 \pm 0,14		19,8
Иваново	1861	2,77 \pm 0,11		24,8
Томск	1584	2,91 \pm 0,15		26,5
Тюмень	1486	2,81 \pm 0,14		25,8
РСО(А)	1802	3,30 \pm 0,15		30,9

РСО(А) – республика Северная Осетия-Алания

Таблица 2. Распространенность и ассоциации повышенного вЧСРБ (≥ 3 мг/л) с факторами риска (ОШ; 95%ДИ) стандартизованных по полу, возрасту и региону

Показатели	Частота вЧСРБ ≥ 3 (%)	ОШ	95%ДИ	p
АГ	31,2	2,160	1,944; 2,402	0,0001
ОХС ≥ 5 ммоль/л	25,2	1,161	1,046; 1,288	0,005
ХС ЛПВП $< 1,1/1,2$	34,7	2,077	1,861; 2,318	0,0001
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	35,9	2,258	2,042; 2,497	0,0001
Глюкоза $\geq 7,0$ ммоль/л	51,8	4,182	3,422; 5,111	0,0001
Ожирение	42,5	3,460	3,127; 3,828	0,0001
АО	41,0	3,287	2,969; 3,639	0,0001
ЧСС	34,2	1,767	1,579; 1,977	0,0001
Курит сейчас	24,2	1,364	1,205; 1,544	0,0001
Чрезмерное употребление алкоголя	25,4	1,344	1,036; 1,744	0,04

АГ – артериальная гипертония; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; АО – абдоминальное ожирение; ЧСС – частота сердечных сокращений

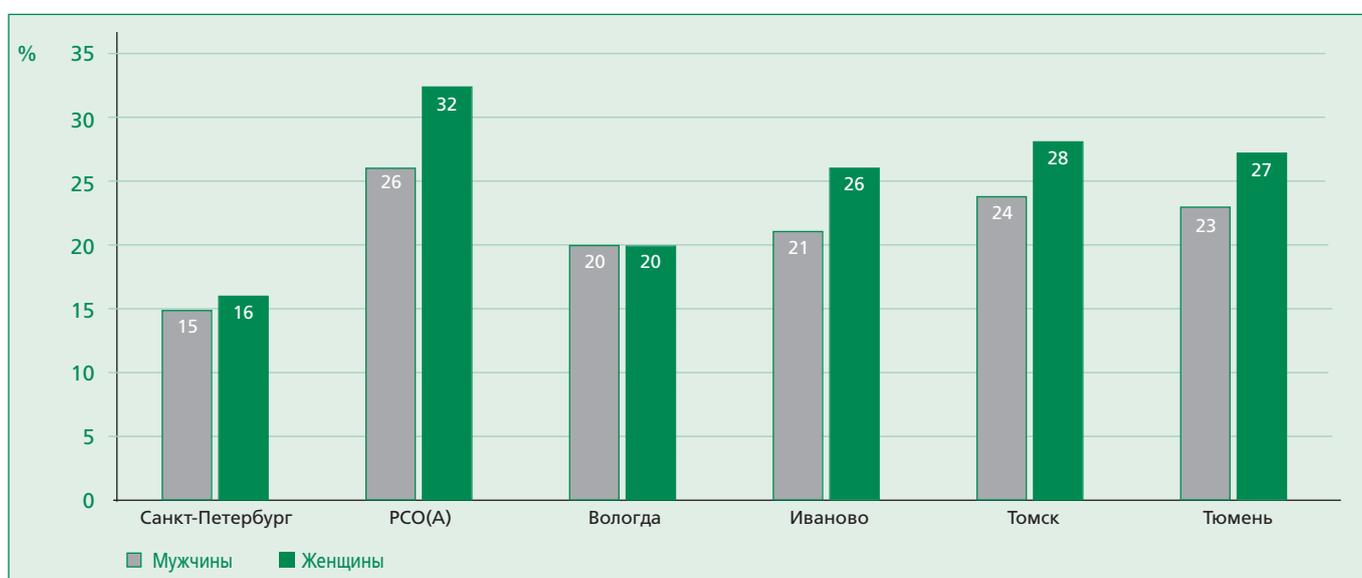


Рисунок 1. Распространенность повышенного СРБ у мужчин и женщин в регионах РСО(А) – республика Северная Осетия-Алания

том числе и абдоминальным, в 4 раза чаще у лиц с высоким уровнем глюкозы и в 2 раза чаще у лиц с АГ, гипертриглицеридемией и сниженным уровнем ХС ЛПВП ($p < 0,0001$). Повышенный вЧСРБ выявлен у четверти пациентов с гиперхолестеринемией, курящих и чрезмерно употребляющих алкоголь и у трети лиц с повышенной ЧСС. Ассоциации между вЧСРБ и повышенной ЧСС, курением, чрезмерным употреблением алкоголя и повышенным уровнем общего холестерина остались статистически значимыми, однако ОШ значительно менее выражены.

Отдельно был проведен аналогичный анализ распространенности и ассоциаций между вЧСРБ и заболеваниями. Более половины больных болезнью Паркинсона и более 40% больных сахарным диабетом (СД) имели повышенный вЧСРБ, что подтвердилось и после коррекции на пол, возраст и регион проживания: ОШ и 95%ДИ составили 3,385 (1,458; 9,829; $p < 0,006$) и

2,236 (1,915; 2,825; $p < 0,0001$), соответственно. У трети больных с другими включенными в анализ заболеваниями также выявлен повышенный уровень вЧСРБ, но после коррекции на пол, возраст и регион отмечались статистически значимые связи только между вЧСРБ ≥ 3 мг/л и ИБС, ревматоидным артритом, хроническим бронхитом и аритмиями. Ассоциации с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) на уровне статистической значимости ($p = 0,05$). Ассоциации с ИМ и бронхиальной астмой – не значимы (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты полной модели множественной логистической регрессии по оценке ассоциаций повышенного вЧСРБ и всех ранее описанных переменных (пол, возраст, образование, место жительства, факторы риска и заболевания). Множественный анализ переменных показал сохраняющиеся ассоциации между повышенным вЧСРБ и полом, воз-

Таблица 3. Распространенность и ассоциации вчСРБ \geq 3 мг/л с наличием заболеваний (ОШ; 95%ДИ), стандартизованных по полу, возрасту и региону

Показатели	Частота вчСРБ \geq 3	ОШ	95%ДИ	p
Ревматоидный артрит	32,7	1,495	1,264; 1,769	0,0001
Хронический бронхит	28,5	1,333	1,172; 1,515	0,0001
Бронхиальная астма	26,6	1,261	0,984; 1,617	0,0674
ОНМК	30,5	1,382	0,998; 1,913	0,0505
ИМ	27,0	1,316	0,928; 1,867	0,1233
ИБС	39,3	1,424	1,223; 1,657	0,0001
Аритмии	27,3	1,159	1,032; 1,301	0,0125
Болезнь Паркинсона	56,2	3,385	1,458; 9,829	0,0063
СД	43,4	2,236	1,915; 2,825	0,0001

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет

Таблица 4. Результаты множественной логистической регрессии для оценки ассоциаций повышенного уровня вчСРБ и изучаемых переменных (полная модель) после коррекции на пол, возраст, образование, место жительства, факторы риска и заболевания

Показатель	ОШ	95% ДИ	p	
Возраст	1,016	1,010	1,022	0,0001
Пол	1,640	1,420	1,895	0,0001
Вологда	1,244	1,014	1,527	0,0366
Иваново	1,776	1,463	2,155	0,0001
Томск	1,826	1,507	2,212	0,0001
Тюмень	2,080	1,700	2,545	0,0001
РСО(А)	2,391	1,980	2,887	0,0001
Образование н/сред	1,175	1,058	1,306	0,0027
Ожирение	1,653	1,440	1,897	0,0001
АО	1,687	1,476	1,929	0,0001
Глюкоза \geq 7 ммоль/л	2,345	1,885	2,917	0,0001
Курение в настоящем	1,343	1,172	1,538	0,0001
ХС ЛПВП $<$ 1,0/1,2 ммоль/л	1,350	1,194	1,525	0,0001
ТГ \geq 1,6 ммоль/л	1,403	1,251	1,573	0,0001
ЧСС $>$ 80 уд/мин	1,460	1,292	1,650	0,0001
Ревматоидный артрит	1,323	1,100	1,593	0,0030
Хронический бронхит	1,186	1,031	1,365	0,0172
Болезнь Паркинсона	4,810	1,551	14,911	0,0065

РСО(А) – республика Северная Осетия-Алания; АО – абдоминальное ожирение; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды, ЧСС – частота сердечных сокращений

растом, регионом проживания, образованием ниже среднего, ожирением, в том числе абдоминальным, гипергликемией, гипертриглицеридемией, сниженным уровнем ХС ЛПВП, курением, ЧСС $>$ 80 уд/мин и такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, хронический бронхит и болезнь Паркинсона.

Обсуждение

Известно, что традиционные ФР не до конца объясняют различия в уровне заболеваемости и смертности населения в нашей стране. До настоящего времени ведутся исследования и попытки выявить и объяснить вклад того или иного фактора риска или маркера, влияние на который могло бы привести к снижению заболеваемости и смертности, и в конечном итоге улуч-

шить демографическую ситуацию. Накопленные результаты исследований дают некоторое основание считать повышенный уровень вчСРБ маркером риска ССЗ [6], однако не все исследователи еднородно согласны с этим утверждением.

В настоящее время получены противоречивые данные об ассоциации СРБ с полом и возрастом. Так, по данным зарубежных исследований, в американской (NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey) [7], австралийской [8], немецкой [9] популяциях уровень СРБ у женщин был выше по сравнению с мужчинами. Аналогичные данные приводит Albert MA и др. (данные многоцентрового исследования), которые также сообщают, что уровень СРБ у женщин (2,9 мг/л) выше по сравнению с мужчинами (1,5 мг/л) [10].

Американские исследователи объясняли гендерные различия особенностью гормонального фона у женщин, приемом гормон-заместительной терапии и ссылаются на исследование, по данным которого уровень СРБ у мальчиков и девочек в возрасте до 15 лет не различался [11]. Однако, по данным австралийского исследования медиана уровня СРБ у женской популяции (возраст от 5 до 74 лет) была выше независимо от возраста и города проживания [8].

Противоположные результаты получили японские исследователи, по их данным уровень СРБ у женщин был существенно ниже (0,23 мг/л) по сравнению с мужчинами (0,36 мг/л). Эти различия авторы объясняли большей отягощенностью мужчин факторами риска [12].

Marques-Vidal P et al. [13], Imhof A. et al. [14] не подтверждают значимой ассоциации между СРБ и полом. В исследовании ЭССЕ было выявлено, что уровень и распространенность вЧСРБ (≥ 3 мг/л), с поправкой на возраст, факторы риска и регионы у женщин были значительно выше ($p < 0,0001$).

Нет единого мнения и о связи уровня СРБ с возрастом. По данным ряда авторов уровень СРБ у лиц среднего и пожилого возраста существенно не различается. В австралийском исследовании медиана уровня СРБ с возрастом увеличивалась, достигнув своего максимума в когорте 50-54 лет с последующим его снижением в более пожилой когорте (возраст 55-74 лет). Причем более выраженное снижение уровня СРБ отмечалось у пожилых женщин [8]. Winston H. et al., напротив, отмечают более высокий уровень СРБ у пожилых, объясняя его большей отягощенностью соматической патологией [15]. В нашей популяции с возрастом отмечалось значимое ($p < 0,0001$) повышение уровня вЧСРБ от 1,8 мг/л в возрастной группе 24-34 лет до 3,6 мг/л в возрастной группе 55-64 лет.

О взаимосвязи СРБ и образования пишет Loucks E.V. et al. [16] и Nazmi A. et al. [17]. Так, авторами было показано, что у лиц с низким образованием чаще встречался повышенный уровень СРБ.

Dhigra R. et al. [18], наоборот, показал, что после проведения стандартизации на традиционные факторы риска отрицательные ассоциации между уровнем СРБ и образованием становились не достоверными. Однако, Sullivan L. et al. [19] после аналогичной стандартизации продемонстрировал на моделях сохранение ассоциаций высоких концентраций СРБ и образования. Жукова В.А. и др. продемонстрировали в Российском исследовании (The Stress, Aging and Health Study in Russia – SAHR) аналогичную отрицательную взаимосвязь между высоким образованием и высоким уровнем СРБ [20]. Аналогичные результаты были получены в Российском исследовании ЭССЕ, по данным которого после стандартизации на пол, возраст, дополнительные факторы риска, также отмечалась положительная взаимосвязь

между низким образовательным цензом и уровнем вЧСРБ ($p < 0,0001$).

О взаимосвязи воспаления с курением известно давно [21]. В ряде исследований была продемонстрирована U или J-образная ассоциация маркеров воспаления и потребления алкоголя. Считается, что чрезмерное употребление алкоголя, так же как и курение, может являться фактором риска развития воспаления сосудистой стенки [22]. Данные многочисленных исследований согласуются с результатами, полученными при обследовании Российской популяции. У россиян после коррекции на пол, возраст и некоторые факторы риска сохранялись ассоциации между воспалением и курением ($p < 0,0001$), а также чрезмерным потреблением алкоголя ($p = 0,04$). Однако при множественном сравнении переменных положительная взаимосвязь с повышенным вЧСРБ сохранилась только у курящих в настоящее время (ОШ 1,343; 95%ДИ 1,172; 1,538; $p < 0,0001$).

Данные многих исследований демонстрируют выраженную положительную связь между повышенным уровнем вЧСРБ и метаболическим синдромом (МС). Так, в исследовании Mexico City Diabetes Study (2002), МС в верхней терцили распределения женщин по уровню СРБ выявлялся в 4 раза чаще, чем в нижней, но у мужчин взаимосвязи повышенного уровня СРБ и МС выявлено не было. После стандартизации (окружность талии и инсулинорезистентность) ОШ МС для женщин составило 3,7, для мужчин – 0,8. В связи с этим автор делает заключение, что женщины в большей степени предрасположены к развитию МС и СД 2 типа, чем мужчины, и связь СРБ с метаболическим синдромом у женщин опосредована, скорее всего, через гормональный фон [23]. В то же время Laaksonen D.E. et al. показали, что в группе финских мужчин с уровнем СРБ > 3 мг/л МС регистрируется в 3,4 (95% ДИ 1,9; 5,5) раза чаще, а СД 2 типа – в 4,1 раза чаще (95% ДИ 2,0; 8,0), чем у мужчин с нормальными значениями СРБ [24]. В исследовании NHANES III была продемонстрирована взаимосвязь повышенных значений СРБ с ожирением и СД 2 типа [25]. Grundy S. et al. продемонстрировали положительную корреляцию повышенного СРБ с повышенным гликозилированным гемоглобином [26]. Аналогичные заключения представлены в работах других авторов [27]. Кроме того, в ходе других исследований была выявлена ассоциация повышенного СРБ у лиц с нормальным ИМТ, но с АО [28].

По данным нашего исследования после проведенной многофакторной коррекции на пол, возраст, образование, место жительства, факторы риска и заболевания, повышенный вЧСРБ значимо ($p < 0,0001$) ассоциировался с ожирением – ОШ 1,653 (1,440; 1,897), АО – ОШ 1,687 (1,476; 1,925), уровнем глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л – ОШ 2,345 (1,885; 2,917), триглице-

ридов ≥ 7 ммоль/л – ОШ 1,403 (1,251; 1,573) и ХС ЛПВП $< 1,0/1,2$ ммоль/л – ОШ 1,350 (1,194; 1,525).

Приведенные данные Sesso H.D. et al. [29] согласуются с полученными данными в исследовании ЭССЕ, где была выявлена ассоциация повышенного СРБ с АГ – ОШ 2,160 (1,944; 2,402; $p < 0,0001$) после коррекции на пол, возраст и регион. Однако после проведения многофакторного анализа эта зависимость исчезает, по-видимому, связь с вЧСРБ и АГ в нашем исследовании обусловлена другими метаболическими факторами. Аналогичные данные были получены Bautista L.E. et al., которые в своем исследовании не обнаружили связи между уровнем СРБ и уровнями САД и ДАД [30].

Вместе с тем, имеющиеся результаты исследований все же позволяют говорить об участии неспецифического воспаления в механизмах развития АГ [31].

В ходе известного исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), обосновывающие прогностическую роль СРБ при атеросклерозе было выявлено, что риск ИМ и смерти от ИБС повышался в 3 раза в группе пациентов, имевших наиболее высокий уровень СРБ, а по результатам исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) спустя 8 лет от начала наблюдения частота ИБС оказалась на 50% выше в группе пациентов с исходно увеличенным содержанием СРБ в плазме.

Однако, механизм причинно-следственной связи между воспалением, атеросклерозом и риском ССЗ до сих пор окончательно не выяснен.

Предложенная датскими исследователями гипотеза о том, что генетически обусловленное повышение СРБ может сопровождаться более высоким риском ИБС и цереброваскулярными болезнями (ЦВБ), не нашла своего подтверждения. Zacho J. et al. показали, что полиморфизм в генах, кодирующий синтез СРБ сопровождался повышением уровня СРБ, но сам по себе риск ИБС и ЦВБ не увеличивал. В связи с чем авторы делают вывод, что СРБ является маркером, а не причинно-следственным фактором развития атеросклероза и ИБС [32].

К такому же выводу пришли американские исследователи, которые показали, что вЧСРБ является ценным маркером ИБС. Для определения ценности СРБ как маркера ССЗ в сравнении с другими ФР был проведен анализ популяционного 10-летнего исследования WHS (Women's Health Study) [33], в которое было включено более 15000 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших коронарной болезни сердца и онкологии, в сравнении с другими ФР, изученными на нескольких поколениях Фремингемского исследования (Framingham Heart Study). Исследователи определили, что вЧСРБ вносил вклад в оценку риска ССЗ, сравнимый со вкладом общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, а такие ФР, как возраст, курение и АД были гораздо более весомыми, чем

СРБ. В связи с чем было сделано заключение, что определение вЧСРБ целесообразно проводить у лиц с пограничным сердечно-сосудистым риском для определения так называемого «скрытого» высокого сосудистого риска [34].

В проведенном отечественном исследовании [35] изучался уровень СРБ у больных с наджелудочковыми аритмиями (НЖА) на фоне АГ, а также у пациентов, не имеющих признаков ССЗ (включено 73 больных с НЖА: пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) и/или трепетания предсердий и пароксизмальной предсердной тахикардией и 20 здоровых добровольцев, средний возраст $40,0 \pm 10,2$ года). Авторы отмечают, что у больных с НЖА на фоне АГ уровень СРБ был выше, чем у лиц контрольной группы и у больных с идиопатическим НЖА, при этом частота выявления СРБ сопоставима с этим показателем у больных с НЖА на фоне первичных заболеваний миокарда. Немногочисленные исследования роли воспаления у лиц с ФП ассоциировались с наличием ИБС, первичным заболеванием миокарда или отсутствием патологии сердечно-сосудистой системы, т.е., с так называемыми «идиопатическими» наджелудочковыми нарушениями ритма сердца.

De Torres J.P. et al. показали, что вЧСРБ ассоциируется с наличием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ; 4,1 мг/л против 1,8 мг/л у здоровых) [36]. Одной из основных причин высокой распространенности ССЗ у больных с ХОБЛ, по мнению большинства авторов, является развитие системного воспаления.

В исследовании ЭССЕ были выявлены значимые ассоциации СРБ с такими заболеваниями, как перенесенное ОНМК (ОШ 1,4), ИБС (ОШ 1,4), АГ (ОШ 2,1), аритмии (ОШ 1,1), болезнь Паркинсона (ОШ 3,4), хронический бронхит (ОШ 1,3) СД (ОШ 2,2) и ревматоидный артрит (ОШ 1,5). Однако после проведения многофакторного анализа значимые ассоциации повышенного вЧСРБ сохранились только для трех заболеваний: ревматоидный артрит – ОШ 1,323 (1,100; 1,593; $p = 0,003$), хронический бронхит – ОШ 1,186 (1,031; 1,365; $p = 0,017$) и болезнь Паркинсона – ОШ 4,810 (1,551; 14,911; $p = 0,006$).

Заключение

Предварительный анализ данных исследования ЭССЕ показал различную распространенность повышенного маркера вялотекущего воспаления (вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л) в регионах РФ. Средние уровни и распространенность повышенного вЧСРБ значимо ассоциировались с женским полом, с более пожилой, менее образованной и курящей популяцией россиян. Компоненты метаболического синдрома (ожирение, АО, гипергликемия и гипертриглицеридемия, сниженный уровень ХС ЛПВП) после проведения многофакторной кор-

рекции на пол, возраст, образование, место жительства, факторы риска и заболевания высоко значимо ($p < 0,0001$) сохраняли ассоциации с повышенным в СРБ. В результате многофакторной коррекции значимая взаимосвязь заболеваний с вялотекущим воспалением сохранилась с ревматоидным артритом, хроническим бронхитом и болезнью Паркинсона.

Таким образом полученные результаты свидетельствуют о многоликости СРБ, которая заставляет думать о нем как о мощном маркере общего неблагополучия в состоянии здоровья. Дальнейшие клинические исследования, особенно проспективные наблюдения, безусловно, помогут рассеять мрак в вопросе о причинных связях между СРБ и факторами риска и позволят более определенно понять возможную роль СРБ в профилактике хронических неинфекционных заболеваний.

Литература

- Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-77.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
- Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Профилактическая Медицина* 2013; 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая Медицина 2013;6:25-34).
- Ridker PM. C-Reactive Protein: Eighty Years from Discovery to Emergence as a Major Risk Marker for Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry* 2009;55:2 209-15.
- Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:1611-3.
- Wang Z, Hoy WE. Population Distribution Of High Sensitivity C-Reactive Protein Values in Aboriginal Australians: A Comparison With Other Populations. *Clin Biochem* 2006;39(3):277-81.
- Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000;46:934-8.
- Albert MA Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003;108:161-5.
- Ford E, Giles W, Myers G, et al Mannino DM. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem* 2003;49:1353-7.
- Nasermoaddel A, Sekine M, Kagamimori S. Gender Differences in Associations of C-Reactive Protein With Atherosclerotic Risk Factors and Psychosocial Characteristics in Japanese Civil Servants. *Psychosomatic Medicine* 2006;68:1:58-63.
- Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002;25:1371-7.
- Imhof A, Frohlich M, Loewel H, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem* 2003;49:669-72.
- Winston H, Koenig W, Frohlich M. Immunoradiometric Assay of Circulating C-Reactive Protein: Age-related Values in the Adult General Population. *Clinical Chemistry* 2000;46:7 934-8.
- Loucks EB, Sullivan LM, Hayes LJ, et al. Association of Educational Level with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:7:622-8.
- Nazmi A, Victora C. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. *BMC Public Health* 2007;7:212.
- Dhingra R, Gona P, Nam BH, et al. C-Reactive Protein, Inflammatory Conditions and Cardiovascular Disease Risk. *Am J Med* 2007;120:12: 1054-62.
- Loucks EB, Sullivan L, Hayes L, et al. Association of Educational Level with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:7:622-8.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участники исследования ЭССЕ-РФ

Москва: Ю.А. Баланова, Н.В. Гомыранова, А.В. Капустина, А.В. Концевая, О.А. Литинская, М.Н. Мамедов, Г.А. Муромцева, Р.Г. Оганов, Е.И. Суворова, М.Б. Худяков
 Санкт-Петербург: Е.И. Баранова
 Вологда: Р.А. Касимов, А.А. Шабунова, К.Н. Калашников, О.Н. Калачикова, О.А. Кондакова, А.В. Попов, Н.А. Устинова
 Иваново: О.А. Белова, О.А. Назарова, О.А. Шутемова
 Томск: В.С. Кавешников, Р.С. Карпов, В.Н. Серебрякова
 Тюмень: И.В. Медведева, М.А. Сторожок, В.П. Шава, С.В. Шалаев
 Республика Северная Осетия-Алания: С.К. Гутнова, Г.В. Толпаров

- Zhukova VA, Shalnova SA, Metelskaya VA, et al. The results of population-based study "Stress, aging and health in Russia". *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy Vestnik* 2012; 1: 136-8. Russian (Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А., и др. Результаты популяционного исследования «Стресс, старение и здоровье в России». *Кремлевская медицина. Клинический Вестник* 2012;1:136-8).
- Wannamethee S, Lowe G, Shaper A, et al. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and hemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26(17):1765-73.
- Averina M, Nilssen O, Arkhipovsky V, et al. C-reactive protein and alcohol consumption: Is there a U-shaped association? Results from a population-based study in Russia The Arkhangelsk study. *Atherosclerosis* 2006;188:309-15.
- Han T, Sattar N, Williams K, et al. Prospective Study of C-Reactive Protein in Relation to the Development of Diabetes and Metabolic Syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-21.
- Laaksonen D, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-10.
- Ford E. Body Mass Index, Diabetes, and C-Reactive Protein Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
- Grundy S. Obesity, metabolite syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:26-98.
- Indulekha K, Surendar J, Mohan V. C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Asian Indians with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:4:982-8.
- Morrow D, Lemos J. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
- Sesso HD, Burning GE, Rafai N, et al. C-reactive protein and the risk of development hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.
- Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19 (2): 149-54.
- Cifcova R, Frohlich J, Skodova Z, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. A population study. *J Hypertens* 2004;22:262.
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. October 30, 2008;359:1897-908.
- Ridker P, Charles H, Hennekens M, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-77.
- Bekbosynova MS, Nikitina TY, Golitsyn SP, et al. The level of C-reactive protein and the incidence of autoantibodies against β 1-adrenoceptor in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Kardiologiya* 2006; 7: 55-61. Russian (Бекбосынова М.С., Никитина Т.Я., Голицин С.П. и др. Уровень С-реактивного белка и частота выявления аутоантител к β 1-адренорецепторам у больных с наджелудочковыми тахикардиями. *Кардиология* 2006;7:55-61).
- de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:5:902-7.

Поступила: 14.11.2014
 Принята в печать: 19.11.2014