

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Анкудинов Андрей Сергеевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОСТЕОАРТРОЗА**

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Алексей Николаевич Калягин
доктор медицинских наук, доцент

Иркутск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
<i>Глава 1</i> ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Современные представления о хронической сердечной недостаточности.....	11
1.1.1 Распространенность хронической сердечной недостаточности	11
1.2 Патогенез хронической сердечной недостаточности	13
1.2.1 Факторы развития хронической сердечной недостаточности.....	13
1.2.2 Патофизиология хронической сердечной недостаточности.....	14
1.3 Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность	16
1.3.1 Течение хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов.....	17
1.3.2 Эпидемиология остеоартроза коленных суставов	18
1.3.3 Влияние боли на регуляцию артериального давления и течение хронической сердечной недостаточности	22
1.3.4 Влияние воспаления на течение хронической сердечной недостаточности	23
1.4 Особенности диагностики хронической сердечной недостаточности при остеоартрозе	28
1.4.1 Оценка качества жизни.....	28
1.4.2 Изучение сократительной способности миокарда и уровень фиброза	29
1.4.3 Оценка почечной функции.....	33
<i>Глава 2</i> МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Программа, этапы исследования	36
2.2 Объекты исследования	39
2.3 Лабораторные методы исследования	45
2.4 Методы статистической обработки.....	47
<i>Глава 3</i> КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ.....	48

3.1 Изучение параметров качества жизни	48
3.2 Анализ морфофункциональных параметров миокарда, оценка взаимосвязи ..	49
с параметрами качества жизни	49
3.3 Оценка уровня скорости клубочковой фильтрации в зависимости	
от селективности нестероидного противовоспалительного препарата	
и кратности приема.....	53
<i>Глава 4</i> ОСОБЕННОСТИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА	
ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ	
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ	
КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ.....	56
4.1 Анализ уровней иммуновоспалительных цитокинов пациентов	56
4.2 Оценка взаимосвязи иммуновоспалительных цитокинов	58
4.3 Анализ показателей липидного обмена, оценка взаимосвязи с медиаторами	
диагностики хронической сердечной недостаточности.....	62
<i>Глава 5</i> ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	78
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) наносят огромный урон в социальной и экономической сферах всех стран. Для практического здравоохранения одной из сложнейших проблем является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По оценкам Американской кардиологической ассоциации распространенность сердечной недостаточности в США на основе данных Института национального здравоохранения и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) с 2005 по 2008 и составила 5 700 000 среди американцев ≥ 20 лет. Примерно 80% этих пациентов были моложе 65 лет [140]. В Российской Федерации количество пациентов с ХСН составляет около 8 млн человек [40]. Несмотря на постоянный поиск новых методик медикаментозного и инвазивного лечения, количество таких пациентов продолжает неуклонно расти. Нарушение диеты, недостаточная физическая нагрузка неизбежно приводят к ассоциации с другими клиническими состояниями: сахарный диабет (СД), хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ), остеоартроз (ОА), хроническая почечная недостаточность.

На сегодняшний день одной из актуальных задач является изучение клинических взаимосвязей между ХСН и ОА. В результате исследований обнаружено, что пациенты с ОА, как и больные с другими видами артропатий, имеют высокую распространенность сердечно-сосудистых факторов риска; выявлена также более высокая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ОА по сравнению с пациентами контрольной группы, не имеющих ОА [44]. Установлено, что атеросклероз коронарных сосудов является причиной смертности пациентов с ОА в 40% случаев [84]. Данная связь обусловлена множеством причин: хронический воспалительный процесс, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), ухудшающих течение АГ, а также миорелаксантов с последующим влиянием на сократительную способность миокарда и т.д. Последствия выражаются в том, что

пациенты с коморбидной патологией чаще госпитализируются в стационар с обострением ХСН, имеют низкие показатели качества жизни, вынуждены тратить больше средств на медикаментозную терапию. С учетом неуклонного роста численности пациентов с ХСН, а также «омоложения» ассоциированных клинических состояний поиск методик ранней диагностики становится все более актуальным.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время изучение особенностей патогенеза и течения сердечно-сосудистой патологии с ассоциированными клиническими состояниями, в частности ОА коленных суставов, является достаточно актуальной задачей. Исследователи указывают, что пациенты с ОА имеют более высокий риск развития сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых [44, 99, 130, 81]. По данным отечественных авторов существует повышенная частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, заболеваний органов дыхания, сахарного диабета у пациентов, имеющих ОА. По данным российских исследователей частота встречаемости ИБС и АГ у пациентов с ОА составляет 22,6 и 58,0% соответственно [20]. Первичный ОА может значительно ухудшать течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ [5]. Однако на сегодняшний день остается недостаточно изученным течение ХСН ассоциированной с ОА коленных суставов, в особенности у пациентов с сохранной фракцией выброса. Нет достаточных данных, касающихся роли воспаления в формировании ХСН. По данной тематике стоит выделить использование иммуномодулирующих цитокинов, а также галектина-3, но их диагностическая роль у пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной ОА коленных суставов, исследованы недостаточно. Обсуждается риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при использовании противовоспалительной терапии, однако четкие рекомендации, касающиеся выбора противовоспалительной терапии при лечении ОА у

пациентов с ХСН пока что не сформированы [71]. Следовательно, данная задача является актуальной [145]. Помимо ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний, у данных пациентов отмечается значительное ухудшение качества жизни, обусловленное наличием хронического болевого синдрома, но влияние ОА на качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью исследовано не достаточно [3].

Цель исследования: изучить клинико-патогенетические взаимосвязи и особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у женщин, страдающих остеоартрозом коленных суставов.

Задачи исследования:

1. Оценить параметры качества жизни пациентов страдающих ХСН и ОА коленных суставов.
2. Изучить морфофункциональные изменения миокарда у пациентов с ХСН и ОА коленных суставов.
3. Оценить параметры почечной функции на фоне приема нестероидной противовоспалительной терапии по поводу ОА коленных суставов.
4. Оценить возможную взаимосвязь иммуномодулирующих цитокинов с выраженностью симптомов ХСН у пациентов с ОА коленных суставов.
5. В группе ХСН и ОА коленных суставов изучить параметры липидного обмена.

Научная новизна работы

Получены детализированные данные об изменении качества жизни пациентов с сочетанием ХСН и ОА коленных суставов.

Впервые оценены морфофункциональные изменения миокарда, а также уровни галектина-3, NT-proBNP у больных с сочетанием ХСН и ОА коленных суставов.

У пациентов с ХСН и ОА коленных суставов, изучено состояние почечной функции на фоне приема нестероидной противовоспалительной терапии, а также оценена взаимосвязь почечной функции с уровнями галектина-3 и NT-proBNP.

Изучены взаимосвязи показателей иммунологического статуса пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов с выраженностью симптомов ХСН.

В группе больных с ОА коленных суставов и ХСН оценены показатели липидного обмена и впервые оценена их взаимосвязь с уровнями галектина-3, NT-proBNP.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлено, что наличие ХСН, ассоциированной с ОА, негативно влияет на повседневный уровень бытовой активности, значительно ухудшает эмоциональный статус пациентов. Данные указывают на возможность применения не только стандартизированных схем терапии, но и методик психологической коррекции.

Пациенты, страдающие ХСН и ОА, имеют значимо пониженную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с пациентами с изолированной ХСН, что связано с наличием воспалительного процесса и постоянным приемом НПВП. Причем уровень селективности НПВП не повлиял на данные показатели. В связи с этим НПВП должны назначаться на минимально возможный короткий срок с регулярным контролем уровня креатинина. Установлено, что в группе ХСН

и ОА коленных суставов имеется обратная ассоциация между уровнем СКФ и уровнем NT-proBNP.

Увеличение уровня иммуномодулирующих цитокинов ассоциировано с прогрессированием симптомов ХСН у пациентов с ОА коленных суставов.

В группе ХСН и ОА определяется повышенный уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности, а также пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с пациентами без ОА. Выявлена взаимосвязь ОХ и NT-proBNP, а также общим ЛПВП с галектином-3.

Методология и методы исследования

Для диссертационного исследования отобрано 107 пациентов, страдающих ХСН, из них 60 – с ОА коленных суставов. Проводилась оценка параметров качества жизни; использовались методы антропометрии, комплекс лабораторных исследований для оценки липидного обмена, системного воспаления, функции почек, инструментальные исследования для оценки морфофункциональных параметров миокарда. Методы статистической обработки полученных результатов включали описательную статистику, сравнительный, корреляционный и регрессионный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с ХСН и ОА коленных суставов имеют низкие показатели качества жизни, обусловленные наличием хронического болевого синдрома, ухудшением бытовой, физической активности и сниженным эмоциональным фоном.

2. В группе пациентов с ОА коленных суставов наблюдается повышенный уровень галектина-3 при отсутствии морфофункциональных различий миокарда по сравнению с контрольной группой и ассоциация между уровнями

иммуномодулирующих цитокинов с прогрессированием симптомов ХСН. Также установлена взаимосвязь между галектином-3 и NT-proBNP с показателями липидного обмена.

3. Прием НПВП пациентами, страдающими ХСН и ОА коленных суставов, в максимальных разовых дозах не более двух раз в неделю не ухудшает показатели почечной функции по сравнению с контролем. Установлена ассоциация уровня СКФ с NT-proBNP.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 107 человек. Скринирующий этап не проводился. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Применяли общепринятые методики лабораторной и инструментальной диагностики, что обеспечило воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Использовались адекватные методы статистической обработки исходной информации.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница №1 (протокол №1 от 05 октября 2013 г.). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и общая врачебная практика» ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, 23.11.2015 г.).

Результаты исследования представлены на XIV и XV съездах специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2014–2015 гг.), III международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2015 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015 г.).

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе кардиологического и ревматологического отделений

ОГАУЗ «ИГКБ №1», а также ревматологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД». Основные положения и выводы диссертации используются в учебной работе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 160 наименований, из них 87 – зарубежных авторов и приложений. Общий объем работы составляет 100 страниц, включая 18 таблиц и 16 рисунков.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан план, выбраны методические подходы и методы, обоснованы объекты и объем исследования. Кроме того проведены опрос, клиническое обследование пациентов, изучены параметры качества жизни, морфофункциональные параметры миокарда, изучен иммуновоспалительный статус, параметры почечной функции пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов. Проведена статистическая обработка материалов, подготовлены публикации и рекомендации для практического здравоохранения. Личный вклад составил 90%.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о хронической сердечной недостаточности

1.1.1 Распространенность хронической сердечной недостаточности

В структуре смертности большинства хронических сердечно-сосудистых заболеваний хроническая сердечная недостаточность играет ведущую роль. Данное патологическое состояние, как правило, является финальной стадией большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [137, 147].

По эпидемиологическим данным в Российской Федерации в 2002 г. насчитывалось больше 8 млн пациентов с ХСН, из которых более 3 млн имели терминальную стадию заболевания. По данным исследования ЭПОХА-ХСН за 2003 г. причиной каждой второй госпитализации в кардиологическое отделение являлась декомпенсация ХСН [17,52]. Несмотря на активно развивающиеся методы медикаментозного и инструментального лечения, смертность пациентов с клинически выраженной ХСН стремится к 30%. Таким образом, за 1 год в Российской Федерации умирает около 1 000 пациентов от данной нозологии [46].

Ученые Европы указывают, что примерно 2% населения страдает ХСН, однако к возрасту старше 65 лет количество новых случаев приближается к 6–10%. По статистическим данным из каждой 1 000 госпитализированного взрослого населения Европы 2 пациента имеют сердечную недостаточность [103].

По статистическим данным исследователей из США с 1979 по 2004 гг. число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности возросло приблизительно в три раза с 1 274 тыс. пациентов в 1979 г. до 3 860 тыс. в 2004 г. [104, 116].

Хроническая сердечная недостаточность является прогрессирующим синдромом, причина которого в 4 из 5 случаев ассоциируется с АГ и в 2 из 3 – с ИБС [143]. Несмотря на постоянную разработку новых лекарственных

препаратов и хирургических вмешательств в данной области, заболеваемость и распространенность ХСН продолжает неуклонно расти. Больше половины пациентов (свыше 55%) с явными признаками ХСН имеют почти нормальную ФВ ЛЖ 50% [96]. Точную оценку распространенности данной патологии трудно оценить из-за огромного числа пациентов с бессимптомным течением дисфункции левого желудочка (ЛЖ). По мере старения населения отмечается эпидемиологический сдвиг в сторону большей распространенности клинической сердечной недостаточности с сохраненной функцией ЛЖ. Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией может составлять до двух третей случаев у пациентов старше 70 лет [160]. Независимо от возраста пожизненный риск развития сердечной недостаточности составляет примерно 20% для всех пациентов старше 40 лет [111].

Рост численности населения пожилого возраста, страдающих сердечной недостаточностью, в будущем, скорее всего, будет только способствовать увеличению расходов и числу госпитализаций. В исследовании Medicare у пациентов с сердечной недостаточностью моложе 65 лет годовая вероятность для госпитализации составила 35%. Также важно отметить, что наблюдалось большое количество пациентов, имеющих и сопутствующие патологии, утяжеляющие течение сердечной недостаточности. Больные с 5 сопутствующими заболеваниями имели повышенный риск повторной госпитализации до 72%, а более чем с 10 сопутствующими – 94%. Таким образом, с ростом распространенности сердечной недостаточности среди пациентов старше 65 лет годовые темпы госпитализации, вероятно тоже, будут продолжать расти. В 2010 г. прямые затраты, отнесенные к сердечной недостаточности, составили \$ 24,7 млрд; и эта сумма, по прогнозам, увеличится до \$ 77,7 млрд к 2030 г. [127].

1.2 Патогенез хронической сердечной недостаточности

1.2.1 Факторы развития хронической сердечной недостаточности

Механизмы развития ХСН многообразны и изучаются уже в течение не одного десятилетия. Причины включают в себя различные по механизму развития заболевания миокарда, инфекционные поражения, генетические факторы, нарушения ритма, перегрузки объема, анемии и даже беременность. Таким образом, правомочно утверждать, что ХСН не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой лишь комплекс симптомов (одышка, отеки, быстрая утомляемость и др.). К сожалению, несмотря на многообразие проведенных и проводящихся в настоящее время исследований, описанных клинических случаев и разработанных стандартов лечения, указанные симптомы с практической точки зрения остаются неспецифичными, что затрудняет раннюю диагностику данного патологического состояния [30].

Среди населения развитых стран важнейшей причиной ХСН является хроническая ишемическая болезнь сердца [97]. Нарушение сокращения миокарда и изгнания крови, повышение АД, формирование систолической и диастолической дисфункции миокарда и часто их сочетание обусловлено одной из основных форм ИБС – инфаркт миокарда (ИМ). По данным исследователей АГ является не только главной причиной развития ХСН, но также фактором неблагоприятного исхода, а ИМ – предиктором неблагоприятного прогноза индивидуального характера [75]. Неоднозначна роль вышеуказанных факторов между полами: у мужчин преобладающей причиной выступает ИМ, у женщин – АГ. Важно отметить повышение частоты возникновения ХСН с увеличением возраста. Так, например, К.В. Протасов и соавт. (2011) показали прямое влияние сосудистого возраста на увеличение массы миокарда и гипертрофии левого (ЛЖ). Причем данная взаимосвязь наблюдалась преимущественно у мужчин [55].

Довольно часто (15–20% случаев со сниженной ФВ ЛЖ) причины ХСН остаются невыясненными – так называемая идиопатическая дилатационная

кардиомиопатия. В заблуждение врачей могут ввести с целью подтверждения ишемии нормальные величины артериального давления (АД) и отсутствие изменений на коронарографии (КАГ) [94]. В этом случае необходим тщательный сбор анамнеза для выявления эпизодов вирусной инфекции с предшествующим злоупотреблением алкоголя, курсов химиотерапии по поводу онкопатологии [88].

Широко обсуждается вопрос о роли сахарного диабета (СД) в ухудшении течения ХСН. Существуют данные о значительном ухудшении течения сердечной недостаточности при СД [23]. Диабет способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ускоряет процесс фиброзирования миокарда, имеет прямую ассоциацию с увеличением риска возникновения ИМ либо повторного эпизода острой ишемии. Открытым остается вопрос об этиологической роли СД в развитии сердечной недостаточности. Однако с учетом того, что ожирение и СД ассоциируются с повышенным риском возникновения АГ и ИБС, сахарный диабет можно рассматривать как самостоятельный фактор в развитии ХСН.

Фибрилляция предсердий (ФП) – один из ключевых моментов оценки прогноза, качества жизни и подбора медикаментозной терапии. ФП может выступать в роли этиологического фактора и сопутствующего состояния, одинаково агрессивно влияя на снижение ФВ ЛЖ и дилатацию полостей сердца [125]. В свою очередь, наличие ХСН существенно повышает риск возникновения ФП либо усугубляет течение уже имеющейся.

1.2.2 Патофизиология хронической сердечной недостаточности

Наиболее изученной формой сердечной недостаточности является систолическая дисфункция ЛЖ. Это связано с детальным исследованием влияния ИМ на нарушение сократительной способности миокарда. Установлены факторы, ведущие к развитию декомпенсации сердечной недостаточности после ИМ: размер зоны инфаркта, течение артериальной гипертензии, оценка почечной функции [156]. Течение бессимптомной сердечной недостаточности,

протекающей без каких-либо определяющих факторов, изучено гораздо хуже, как и причины, приводящие ее в симптомную форму.

К основополагающим механизмам развития сердечной недостаточности приводят два основных процесса: первый описан выше и заключается в наличии определенного заболевания или группы таковых, приводящих к структурным изменениям в миокарде. К важному компенсаторному механизму, влияющему на дальнейшее течение ХСН, стоит отнести механизм Франка – Старлинга, который способствует поддержанию ударного объема при остром поражении миокарда и играет адаптивную роль в течении ХСН, хотя эта позиция по данным некоторых исследователей может быть оспорена [139].

На развитие сердечной недостаточности влияет также каскад нейрогуморальных реакций, которые активируются в результате нарушения систолической функции. К ним относятся изменения метаболизма миокарда, нарушения электролитного состава, активация РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), оксидативный стресс, активизация апоптоза с последующей продукцией соединительной ткани, а также местные воспалительные процессы [90, 141]. Патогенез ХСН все большее интересует клиницистов и морфологов как процесс, вызванный не только структурными повреждениями миокарда, но и биохимическими процессами, обусловленными цепью последовательных иммунологических реакций, в первую очередь влияющих на развитие фиброза и способствующих дальнейшему ремоделированию стенки миокарда.

1.3 Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность

В практической деятельности врача при лечении основного заболевания часто не уделяется должного внимания сопутствующим заболеваниям и состояниям, которые значительно затрудняют ход лечения и ухудшают дальнейший прогноз как для заболевания, так и для жизни пациента. В структуре причин длительной временной и стойкой нетрудоспособности населения сердечная недостаточность занимает одну из лидирующих позиций [117]. По современным представлениям обследование пациента с любым хроническим заболеванием, в частности ХСН, должно включать не только набор лабораторно-инструментальных методов, прописанных в стандартах лечения, но также тщательное изучение коморбидного статуса пациента. Наиболее часто проявляющимся в популяции состоянием, отягощающим течение ХСН, является хроническая болезнь почек (ХБП). В популяции количество случаев достигает 43,8% [15, 76].

Исследователи указывают на неоспоримую значимость гликемического контроля и его важность в течении ХСН у пациентов, имеющих СД 2-го типа. Распространенность данной нозологии у больных, страдающих сердечной недостаточностью, широка и, к сожалению, продолжает расти в связи с ростом числа случаев ожирения и метаболического синдрома в популяции [73].

Частым явлением среди пациентов с ХСН является также наличие обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, которые составляют, примерно, 12% случаев. Наличие длительной гипоксии и застойных явлений в малом круге кровообращения неминуемо приводит к декомпенсации ХСН и прогрессированию ремоделирования камер сердца [112].

В исследовании Е.В. Ефремовой и А.М. Шутова принимали участие 203 пациента в возрасте $61,8 \pm 9,6$ лет; была показана значимость коморбидных состояний в течении ХСН; по классификации NYHA преобладал II функциональный класс (ФК). В большей части причиной ХСН стала ИБС с АГ

высокого риска. Коморбидность больных была оценена с помощью индекса Чарлсона; срок наблюдения – 1 год. Наибольшую группу составили пациенты с ХСН, страдающие ХБП (89 больных); на втором месте 46 больных с инфарктом миокарда, затем 34 пациента с СД 2-го типа 34 пациента. Также среди выборки были представлены пациенты, страдающие облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, язвенной болезнью, острым нарушением мозгового кровообращения, хроническими обструктивными заболеваниями легких и др. По окончании исследования 17 пациентов (8,4%) умерли. Относительный риск смерти в течение 12 месяцев у пациентов с коморбидными состояниями был выше в 1,68 раз по сравнению с контролем. Коморбидность приводила к увеличению среднегодовой госпитализации по всем причинам на 5 дней больше, ухудшала прогноз и увеличивала риск смерти больных в 1,29–3,19 раза по сравнению с пациентами, не имеющими коморбидных состояний либо имеющими низкий индекс [32,51].

Продолжительность лечения ХСН приводит к увеличению случаев обострения сердечной недостаточности, ухудшает тяжесть состояния пациентов, увеличивает риск смертности пациентов вне зависимости от конкретной причины, и затраты здравоохранения [37].

1.3.1 Течение хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов

Одышка при ХСН может быть вызвана не только застойными изменениями в малом круге, а также следствием гиподинамии и нередко ожирением [86]. Данное состояние может проявляться у пациентов изолированно или в комплексе метаболического синдрома [119, 144]. Снижение физической активности ведет к увеличению массы тела. Ожирение определяется как индекс массы тела более чем 30 кг/м^2 и получает все большее признание в качестве независимого фактора риска ОА [110]. Ожирение провоцирует изменение размеров ЛЖ и массы миокарда, что в дальнейшем приводит с сократительной

дисфункции, как правило, прогрессирующей с течением времени [78]. Комплекс мероприятий, направленный на снижение массы тела, с большой вероятностью может привести к регрессу этих структурных изменений миокарда и рекомендуется пациентам [134]. Однако выполнение данной рекомендации происходит лишь в единичных случаях [26]. Уменьшение избыточной массы тела коррелирует со снижением госпитализаций и улучшением выживаемости у пациентов с достоверно диагностированной ХСН [124, 132]. Также по данным исследователей у пациентов, страдающих ожирением значительно повышен 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений [54].

1.3.2 Эпидемиология остеоартроза коленных суставов

При анализе причин нетрудоспособности в структуре хронических заболеваний важно отметить патологию опорно-двигательного аппарата, особенно ОА коленных и тазобедренных суставов [29, 44, 58]. Данная патология является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний опорно-двигательного аппарата и основным фактором хронической нетрудоспособности и инвалидности, а также значительного ухудшения качества жизни [122]. У данной группы пациентов, в первую очередь, обращает на себя внимание выраженный болевой синдром, который, кардинально изменяя качество жизни, создает серьезную проблему для общественного здравоохранения в социальном, экономическом и эпидемиологическом планах [133]. По мере старения населения во всем мире распространенность ОА, как ожидается, увеличится и, вероятно, приведет к значительным экономическим затратам на систему здравоохранения [42]. Остеоартроз имеет многофакторную этиологию, и его можно считать результатом взаимодействия между системными и местными факторами. Оценки распространенности для ОА показывают широкую вариабельность в зависимости от возраста, пола и сопутствующей патологии. По мнению российских экспертов ОА занимает 3 место среди причин инвалидизации населения после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По прогнозам аналитиков к 2020 г.

встречаемость ОА в популяции может увеличиться до 57%, что, в свою очередь, негативно отразится на затратах [19,49].

В Канаде общая распространенность ОА составляет 10,8%, а в США – около 10 – 12%. Основная доля симптоматического ОА приходится на возраст старше 60 лет, большая часть пациентов – женщины [99]. Ожирение и избыточная масса тела уже давно признаны в качестве доминирующих факторов риска для ОА, особенно коленного сустава [79]. Результаты Фремингемского исследования показали, что у женщин, которые потеряли около 5 кг массы тела, был снижен риск развития симптомного ОА коленного сустава в 50% случаев [151].

Ключевым фактором в принятии решения об обращении за медицинской помощью при ОА является боль. Из-за высокой распространенности и частоты выходов пациентов на инвалидность, которая сопровождается поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных), пациентам с ОА приходится ограничивать себя в выполнении повседневных физических нагрузок [93]. ОА является также самой распространенной причиной тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. По данным National Institute on Aging NIH и U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of State быстрое увеличение распространенности данного заболевания будет иметь огромное влияние на систему здравоохранения.

Пациенты с ОА имеют значительно более высокий риск развития сопутствующих заболеваний, чем больные без ОА [72]. Исследования на наличие сопутствующей патологии при ОА показали, что хронические заболевания (сердечно-сосудистые, ожирение, заболевания органов дыхания и диабет) часто имеются у пациентов, страдающих ОА [34].

Среди соматических патологий, ассоциированных с ОА, на первый план выступают заболевания сердечно-сосудистой системы: АГ, ИБС, сердечная недостаточность, а также ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, патология органов пищеварения, остеопороз [25, 130]. При изучении работ по данной тематике выявляется следующая связь: частота коморбидных состояний у пациентов с

ОА составляет для АГ 58%, ИБС – 22%, остеопороза – 21%, СД – 15%, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – 5%, болезни легких – 12% [20, 53].

Длительное время механизмы влияния заболеваний опорно-двигательного аппарата на течение сердечно-сосудистых нозологий оставались без внимания ввиду незначительных клинических проявлений этой взаимосвязи [47, 50]. Однако в последнее время все больше появляется информации, свидетельствующей о заметном влиянии на течение основной сердечно-сосудистой патологии, ухудшение прогноза и увеличение риска смертности от различных причин для данной группы пациентов. На основе данных Национального института здоровья и питания США выявлено, что пациенты с ОА имели высокую распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, более высокую частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами контрольной группы, не имеющими ОА [84, 140]. Исследователями учеными общей терапевтической практики отмечалось увеличение случаев развития ИБС, стенокардии и сердечной недостаточности среди пациентов с ОА по сравнению с пациентами без ОА [122]. Существуют также доказательства, что пациенты с ОА находятся в группе повышенного риска сердечно-сосудистой смертности. При анализе группы пациентов с ОА выявлено возрастание смертности по сравнению с общей популяцией из-за сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, деменции и рака по сравнению с частотой смертности по тем же причинам у пациентов, не имеющих ОА [77]. Установлена более высокая летальность среди пациентов с ОА по сравнению с общим населением [113].

Очевидно, что факторы риска, влияющие на развитие сердечной недостаточности, параллельно соприкасаются с механизмами развития ОА и взаимно усугубляют течение заболевания. Изучая особенности возникновения данной ассоциации, авторы указывают на более частое ее возникновение у женщин, чем у мужчин. Причем в последней группе также наблюдается повышенный риск возникновения острых сердечно-сосудистых осложнений [4, 6, 7].

Интересно отметить ССНС-циклы, проведенные в Канаде, в 2000/2001, 2002/2003 и 2004/2005 гг. соответственно, представляющие собой поперечное исследование, в котором использовалась многоступенчатая стратифицированная выборка вероятности кластера. Исходные данные были представлены Статистическим управлением Канады. Основной независимой переменной в этом исследовании был ОА, первичной конечной точкой было заболевание сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, стенокардия, ХСН, инсульт. В общей сложности в исследовании участвовали 113 323 респондентов в опросе 2000/2001 гг., 115 548 респондентов – в опросе 2002/2003 гг. и 115 915 респондентов – в опросе 2004/2005 гг. Были включены демографические, социально-экономические и поведенческие переменные в качестве моделирования. Выбор из этих переменных был основан на предыдущем исследовании. Социально-демографическими переменными стали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), образование и доход семьи. В параметры были включены данные о физической активности, курении, характере и интенсивности боли, использовании лекарственных препаратов, характере питания. Хронические заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и гипертония) были включены в качестве независимых переменных. В результате исследования наблюдалась высокая распространенность ОА в старших возрастных группах (более 40% среди лиц в возрасте > 70 имели ОА). Средний возраст пациента, имеющего ОА, был 66 лет: 71,6% из них составляли женщины. Были обнаружены статистически значимые положительные ассоциации ОА с заболеваниями сердца, стенокардии и ХСН среди мужчин и женщин. Эти ассоциации были выше среди женщин, чем мужчин. ОА был связан с повышенным риском возникновения ИМ только среди женщин, и не было никакой значимой связи между ОА и инсультом. Это исследование выявило возможные причинные ассоциации и поставило дополнительные вопросы для дальнейших исследований; таким образом, результаты являются предварительными.

На сегодняшний день активно поддерживается интерес ученых к проблеме механизмов патогенеза и взаимного влияния ОА и ХСН. Это обусловлено, во-

первых, широкой распространенностью данных нозологий, во-вторых, большим количеством патогенетических взаимодействий в данной комбинации. Отягощение сердечной недостаточности заболеваниями опорно-двигательного аппарата, к сожалению, часто остается без внимания врачей, что в будущем обуславливает ухудшение прогноза как для заболевания, так и для жизни пациента и неминуемо приводит к более частым эпизодам обострений и случаев обращения за помощью.

1.3.3 Влияние боли на регуляцию артериального давления и течение хронической сердечной недостаточности

В ассоциации ХСН и ОА важно отметить наличие хронического болевого синдрома у пациентов, страдающих ОА крупных суставов (коленных и тазобедренных), постоянно подвергающихся нагрузкам и имеющих наиболее осложненное клиническое течение. Хронический болевой синдром развивается при длительной активации ноцицепторов. Боль, вызванная растяжениями мышц, травмами и воспалительными процессами костно-суставной системы, ощущается как тупая, ноющая; усиливается при движении, ослабевает в покое и обычно хорошо локализована. Данные симптомы характеризуют течение ОА и являются причиной обращения пациента за медицинской помощью. Появление болевых ощущений сопровождается выбросом катехоламинов; соответственно, можно утверждать, что при хроническом болевом синдроме данный процесс происходит постоянно и будет оказывать негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Уже в 1964 г. было доказано негативное влияние активации симпатической нервной системы на течение сердечно-сосудистых заболеваний [87]. Для пациентов с ХСН характерна увеличенная активность симпатической нервной системы, что приводит к повышенному содержанию норадреналина в плазме [126]. Избыточное содержание этого гормона в плазме крови ассоциируется с более высоким уровнем смертности [114]. Активация симпатической нервной системы ведет к увеличению частоты сердечных сокращений, задержке натрия и

вазоконстрикции, увеличивая, таким образом, преднагрузку и активируя механизм Франка – Старлинга. Несмотря на то, что миокард имеет значительные компенсаторные возможности, хроническое течение данных процессов неизбежно ведет к ремоделированию стенок и увеличению размеров полостей, что оказывает прогрессирующее действие на декомпенсацию ХСН. По данным исследований, проведенных Т. Tsutamoto, К. Nishiyama, Н. Sakai в 2008 г., катехоламины оказывают токсическое действие на миокард [154].

1.3.4 Влияние воспаления на течение хронической сердечной недостаточности

Боль воспалительного характера в основе патогенеза несет активацию фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который в норме присутствует в метаболизме арахидоновой кислоты. В дальнейшем обязательным условием развития болевого синдрома является гиперпродукция простагландинов и других биологически активных субстанций, обуславливающая основные клинические проявления [35]. Течение хронических ревматических патологий, безусловно, сопровождается кумуляцией целого спектра провоспалительных метаболитов [56, 115]. Среди них наибольшее патогенетическое влияние имеют интерлейкин-1 бета (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и др., которые при увеличении концентрации пропорционально ускоряют процессы воспаления и разрушения компонентов опорно-двигательного аппарата: суставного хряща и костной ткани [59, 61, 153].

Роль НПВП в симптоматической терапии ревматических заболеваний, в частности ОА, трудно переоценить. Данные средства названы в рекомендациях EULAR (2003) и международной организации по изучению ОА – OARSI (2013) [100, 130]. Они эффективно снимают боль, облегчая общее самочувствие и улучшая качество жизни. Несомненными достоинствами НПВП являются доказанная эффективность (особенно при умеренно выраженной боли, связанной с локальным повреждением и воспалением), удобство использования и финансовая доступность многих препаратов [21].

В основе фармакологического действия НПВП заложена блокада фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), активно синтезирующейся в очагах тканевого повреждения. Все НПВП в зависимости от селективности в отношении этого фермента разделяются на неселективные н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен и т.д.) и селективные с-НПВП (нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб и целекоксиб).

Однако побочное действие данных препаратов ни в коем случае не должно упускаться из виду на фоне всех положительных моментов [31]. Спектр побочных влияний НПВП достаточно велик, и в данном контексте одним из самых нежелательных действий является повышение рисков прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных в первую очередь дестабилизацией артериального давления даже при условии приема антигипертензивной терапии, а также прогрессированием сердечной недостаточности. Прием НПВП, по мнению исследователей, ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти [135].

Течение артериальной гипертонии при ХСН является одним из важнейших прогностических показателей заболевания. Дестабилизация АД при приеме НПВП в первую очередь связана с подавлением фильтрации и усилением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия, увеличением внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибиции синтеза простагландинов с вазодилаторной активностью (ПГЕ₂ и ПGI₂) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций, снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, увеличением секреции эндотелина-1. Как указывалось выше, использование НПВП также ассоциировано с повышением риска развития и декомпенсации застойной сердечной недостаточности. По мнению ряда авторов НПВП-индуцированная сердечная недостаточность может иметь более важное медицинское значение, чем НПВП-гастропатия.

На данный момент существует доказанная клиническими испытаниями информация об увеличении вероятности госпитализации с ХСН за счет приема НПВП. В группах из 365 пациентов с СН и 658 пациентов без сердечной недостаточности (контрольная группа), выявили прямую зависимость между приемом НПВП и историей кардиальной патологии у пациентов с первым эпизодом ХСН [69]. Причем следует обратить внимание на тот факт, что краткосрочный прием (в течение 7 дней) НПВП значительно ухудшал состояние пациентов с ХСН и в итоге удваивал вероятность госпитализации по поводу данного заболевания. После изучения анамнеза пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ХСН, было выявлено, что прием НПВП увеличивал в 10 раз вероятность госпитализации в стационар по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП.

Часто при проведении противовоспалительной терапии при лечении ОА назначаются миорелаксанты. Данная группа препаратов тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также, вероятно, вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. К основному побочному эффекту со стороны сердечно-сосудистой системы относится артериальная гипотензия. Однако, по мнению исследователей, некоторые миорелаксанты, в частности толперизон, при длительном применении могут негативно влиять на миокард, за счет подавления его сократительных способностей, тем самым декомпенсируя течение сердечной недостаточности [121].

Следует отметить, что миорелаксанты, несмотря на свое широкое применение, не включены в рекомендации ESCEO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), предложенные в 2014 г. Такая позиция аргументируется отсутствием крупномасштабных исследований по указанной тематике. Также в данные рекомендации не включены бисфосфонаты, препараты ризендроновой кислоты, однако исследования по ним ведутся [81].

По современным представлениям ухудшение течения сердечной недостаточности при ОА во многом связано с увеличением массы фиброзированного миокарда за счет постоянного поддержания воспалительных процессов. Несмотря на то, что многие авторы не дают однозначного ответа на причину возникновения воспалительных процессов при сердечной недостаточности, во многих руководствах указывают на повышенное содержание С-реактивного белка при данной нозологии [101, 155]. Наибольший интерес представляет изучение иммунологического статуса у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, в частности, определение концентрации противовоспалительных цитокинов.

Несколько провоспалительных цитокинов были подробно изучены. В организме огромное количество клеток способны продуцировать различные виды цитокинов для того, чтобы изменить собственные функции (аутокринное действие) или функции прилегающих клеток (паракринное действие) [120]. Некоторые цитокины могут действовать в качестве циркулирующих гормонов и оказывать непосредственное эндокринное влияние [131]. Следовательно, данный механизм патогенеза становится огромным плацдармом для дальнейших исследований, так как в патогенезе ХСН выявляется различный спектр иммунологических реакций, понимание которых может привести к существенному качественному изменению в терапии сердечной недостаточности [118].

Фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и интерлейкин-6 считают основными провоспалительными цитокинами, которые участвуют в индукции и поддержании огромного количества воспалительных процессов, в частности, в прогрессировании ХСН, однако причины этого до сегодняшнего дня неясны. Основная модель, предложенная в качестве индукции данного процесса, заключается в наличии хронического оксидативного процесса [149]. Тезис подтверждает факт усиленного выделения провоспалительных цитокинов и мононуклеаров периферическими тканями, находящимися в состоянии гипоксии, и самим миокардом.

Также показано, что в данном процессе активно задействованы гормоны коры надпочечников (катехоламины), которые способны усиливать синтез цитокинов самим миокардом. Предполагается, что это одна из важных связей патогенеза, формирующих порочный круг между нейрогуморальной активностью и воспалением.

Существуют данные, указывающие, что отек стенки кишечника может привести к транслокации бактериального эндотоксина или липополисахарида из полости кишки, что вызывает синтез провоспалительных цитокинов [118]. Это подтверждает системность воспалительных процессов при ХСН. Показано, что уровень провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , пропорционально увеличивается с увеличением прогрессии сердечной недостаточности и прогрессии проявления основных симптомов.

Следовательно, определение данных маркеров может послужить независимым предиктором прогрессии сердечной недостаточности. Особенно это актуально для пациентов, с учетом их иммунологического статуса, страдающих воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности ОА. Несмотря на то, что эффекты провоспалительных цитокинов оказывают неблагоприятное влияние на течение сердечной недостаточности, применение их антагонистов не выявило положительного эффекта у больных с данным синдромом, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы [83].

1.4 Особенности диагностики хронической сердечной недостаточности при остеоартрозе

1.4.1 Оценка качества жизни

Одним из важных факторов в сборе анамнеза у пациентов с коморбидной патологией (кроме динамики основных симптомов) является оценка качества жизни (КЖ). [33, 43]. Такие заболевания, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, дисфункция щитовидной железы, диабет, часто сопровождаются ощущениями тревоги и депрессии. Однако по данным авторов наиболее частые изменения психического статуса наблюдаются у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В небольшом исследовании на 67 пациентах, страдающих стенокардией, за 1–3 дня до появления приступа ангинозной боли появлялись неоднократные приступы тревоги и изменения настроения [16, 36]. Поэтому, исследуя качество жизни, можно установить ключевые точки приложения, беспокоящие пациента, и значительно улучшить основные направления терапии [62]; с помощью стандартизированных опросников возможно выявить различные параметры качества жизни: показатели физической, социальной, сексуальной и профессиональной активности [68]. Важными критериями являются эмоциональный фон и психический статус пациента [64]. В данном случае применим так называемый миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire), который состоит из 21 вопроса; ответ на каждый определяется по 5-балльной системе. В литературе часто указывают использование анкеты кардиомиопатии Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

В современных публикациях нередко указывается использование стандартизированного опросника качества жизни SF-36 (SF-36 Health Status Survey), разработанного в 1992 г. в США. Состоящий из 36 пунктов, распределенных по 8 шкалам, опросник оценивает вариацию показателей каждой шкалы от 0 до 100 баллов; каждая шкала имеет самостоятельное значение.

Главным преимуществом данного опросника является комплексность оценки физического и психологического состояния пациента [146]. Несмотря на значительное количество опросников и анкет, многие из них являются узконаправленными и не дают полной картины. Например, модифицированная шкала оценки В.Ю. Мареева (2000) оценивает только органические изменения: отеки, увеличение массы тела и т.п. [39]. Анкета EQ-5D включает оценку тревоги, депрессии, дискомфорта по 3-балльной шкале [68].

В настоящее время среди общих методик оценки КЖ SF-36 рассматривается в качестве условного золотого стандарта и достаточно широко применяется, в том числе для оценки КЖ у пациентов с ХСН. Так, например, данная анкета использовалась при оценке качества жизни у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, и у пациентов с ОА после 4-недельного курса монотерапии диклофенаком натрия и мидокалмом [62].

Для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и ОА коленных суставов, можно использовать данную анкету в качестве основного метода оценки показателей качества жизни.

1.4.2 Изучение сократительной способности миокарда и уровень фиброза

Опираясь на рекомендации Европейского общества кардиологов, можно достоверно утверждать, что трансторакальная доплеровская эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее информативным исследованием у больных с подозрением на сердечную недостаточность, а также методом оценки прогрессирования заболевания и оценки проводимой терапии. ЭхоКГ – широкодоступный, быстрый, неинвазивный и безопасный способ, дающий обширную информацию о размерах камер сердца, толщине их стенок и показателях систолической и диастолической функций [147]. ФВ ЛЖ – это ключевой параметр систолической функции; используется как в крупномасштабных клинических исследованиях, так и в практических наблюдениях. Нарушение диастолической функции миокарда имеет как диагностическое, так и прогностическое значение [143].

Показатели, полученные при ЭхоКГ, широко вариабельны и в первую очередь зависят от своевременного качественного лечения. С учетом того, что процесс фиброза миокарда начинается задолго до проявления клинической картины сердечной недостаточности, ценность ЭхоКГ при данном состоянии сомнительна. Поэтому необходим новый поиск независимых предикторов ХСН, которые могли бы выявить ее на ранних стадиях, и оценить дальнейший прогноз пациента.

Достаточно широко описывается применение натрийуретических пептидов. В настоящий момент в стандарт обследования входит лишь один маркер – гормон, в большей степени удовлетворяющий данным критериям – мозговой натрийуретический пептид (BNP), а также его N-концевой фрагмент-предшественник (NT-proBNP) [18, 24, 28, 95, 136, 148]. По данным рекомендаций постепенное начало симптомов при уровне BNP ≥ 35 пг/мл и NT-proBNP ≥ 125 пг/мл диагноз ХСН можно считать вероятным. Биомаркер используется также для определения ранней диагностики ХСН [46]. Однако до сих пор не определены диагностические значения уровней этих гормонов, т.е. те уровни, на которые можно опираться для точной постановки диагноза [80]. В первую очередь, это связано с большим межиндивидуальным разбросом значений, такими как пол, масса тела, наличие почечной недостаточности, фибрилляции и трепетанием предсердий. Пока нет единого стандартизированного референтного значения у различных производителей тест-систем. Так, фирма Shionogi&Co в качестве верхней границы нормы предлагает использовать значение BNP, равное 18 пг/мл, Peninsula Laboratories – 15,2 пг/мл, Bayer Diagnostics и Biosite Diagnostics – 100 пг/мл. Для NT-proBNP (Roche Diagnostics) диапазон нормальных значений составляет 5-334 пг/мл. Изучая современные работы по данной теме, можно отметить широкую вариабельность диагностических значений. Например, A.S. Maisel и соавт. (2008) при выявлении значимой концентрации NT-proBNP для постановки достоверного диагноза ХСН получили значение от 38,5 пг/мл и выше [125]. В скрининговом исследовании M. Bay, V. Kirk, J. Parner (2003) на 2 230 пациентах значение 1 235 пг/мл считалось границей для выявления нарушения

систолической функции ЛЖ у поступивших в приемное отделение больницы [129]. Широко обсуждается роль данных маркеров в установке диагноза ХСН. По некоторым данным уровень BNP у пациентов, страдающих ХСН на фоне ревматического порока, может быть использован только для установки степени тяжести сердечной недостаточности, но не для установки диагноза (2009). Существуют разногласия в определении серой зоны для исследуемых пептидов [109]. На сегодняшний день не существует четкого представления об избирательной эффективности в диагностике ХСН между стандартными методами инструментальной диагностики и BNP, NT-proBNP [157].

Таким образом, в различных исследованиях используются кардинально отличающиеся уровни пептидов для исключения либо подтверждения ХСН [128, 152]. Следовательно, поиск новых маркеров, обладающих большей независимостью от индивидуальных параметров пациента, все также актуален [27].

Особый интерес сегодня представляет галектин-3 [1, 67, 70, 82, 92]. Субстрат относится к семейству β -галактозид-связывающих протеинов за счет содержания в своей структуре коллагеноподобного домена, активно связывается с различными протеинами экстрацеллюлярного матрикса и в основном экспрессируется нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и остеокластами. Свойства галектина-3 обуславливают усиление воспалительной реакции за счет активации нейтрофилов, индукции макрофагов, а также ингибируют рост и дифференциацию клеток, регулируют апоптоз [102]. На экспериментальном этапе исследователями обнаружен повышенный уровень галектина-3 у животных с ХСН. Были отмечены стимуляция депозиции коллагена в ответ на инфузию галектина-3 в полость перикарда. Также получены данные о роли галектина-3 в активации альдостерониндуцированного васкулярного фиброза [105]. Анализируя данные современных исследований о применении данного медиатора при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, можно утверждать, что галектин-3 является маркером фиброза и ремоделирования миокарда. В последние годы опубликованы работы, в которых описаны свойства галектина-3 в качестве

использования маркера стратификации риска. Так, в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) приняли участие 1 492 пациента, у 411 из которых в течение 33 месяцев наблюдения были зафиксированы случаи нефатального инсульта, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин. У пациентов, имевших уровень галектина-3 ниже или равный среднему, наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 30,4% [108]. Очень интересные данные были получены в исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), где оценивалась эффективность терапии валсартаном у пациентов с низким и высоким уровнем галектина-3. В результате у пациентов с высоким исходным уровнем данного лектина терапия валсартаном была неэффективна. На сегодняшний день активно изучается использование галектина-3 в качестве маркера эффективности терапии [85]. В исследовании CARE-HF (CArdiac REsynchronization in Heart Failure) изучалась подверженность уровня галектина-3 плазмы у 260 пациентов сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Пациенты имели ХСН NYHA III–IV ФК, период наблюдения составил 18 месяцев. Значимых изменений уровня галектина-3 в ответ на положительный эффект от СРТ не наблюдалось. Изменения уровня маркера в ответ на медикаментозную терапию не были получены и в исследовании DEAL-HF (DEventer-ALkmaar Heart Failure) [107]. Одно из ключевых положений, связанных с диагностической ценностью галектина-3, заключается в его прогностических возможностях. Данные, полученные в исследовании CARE-HF, у пациентов, имеющих ХСН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронией миокарда, показали, что уровень свыше 30 нг/мл напрямую коррелирует с повышенной частотой смертности и числом госпитализаций по причине ХСН. Аналогичные данные представлены в результатах исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise traiNing) при обследовании 815 пациентов [106]. Прогностическая ценность галектина-3 была проанализирована в недавно опубликованном исследовании DEAL-HF, включавшем 232 пациента с ХСН III–IV ФК. В течение периода наблюдения, составившего 6,5 лет, 42% пациентов

умерли. Приблизительно 50% пациентов демонстрировали уровни галектина-3 выше верхней границы нормы –17,7 нг / мл [91].

Несмотря на то, что все вышеприведенные исследования, являются лишь субисследованиями более крупных проектов, общая численность респондентов составила около 17 000, что позволяет с большей достоверностью опираться на полученные данные. Правомерно утверждать, что уровень галектина-3 можно исследовать в модели в совокупности с ФНО- α , а также различными видами интерлейкинов. Это поможет глубоко оценить иммунный статус пациентов, страдающих ХСН, ассоциированной ОА, и помочь в предотвращении дальнейшего усугубления течения заболевания путем подбора адекватной терапии и мер профилактики. При добавлении к данной модели BNP, либо его N-концевого фрагмента-предшественника – NT-proBNP предположительно возможно создание диагностической модели, позволяющей провести раннюю диагностику бессимптомной сердечной недостаточности, отягощенной наличием хронических воспалительных деструктивных заболеваний суставов, в частности ОА.

1.4.3 Оценка почечной функции

Наличие почечной дисфункции является одним из ключевых факторов прогрессии и прогноза для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. По данным авторов, к сожалению, часто игнорируется транзиторная почечная дисфункция, что приводит к менее рациональному и эффективному лечению и ухудшает дальнейший прогноз.

Данная проблема также имеет значение для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, ассоциированной с ОА коленных суставов. Как уже было сказано ранее, постоянный прием НПВП сопровождается подавлением фильтрации и усилением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия, увеличением внепочечной и внутрпочечной сосудистой резистентности за счет ингибции синтеза простагландинов с вазодилаторной активностью. Эффектом данного механизма является снижение почечного кровотока и

клубочковой фильтрации с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем. Таким образом, формирование патологического замкнутого круга ведет к прогрессирующей дестабилизации течения ХСН, что неизбежно будет ухудшать клиническое течение, качество жизни и ее продолжительность.

Признанным стандартизированным маркером оценки уровня почечной дисфункции является оценка СКФ с использованием формулы MDRD. Опираясь на данные мета-анализов 40 клинических исследований с общим количеством респондентов свыше 425 тыс., за клинический значимый порог СКФ можно принимать уровень менее 60 мл/мин/1,73 м² [89]. Так как ОА имеет классический воспалительный характер заболевания, увеличение уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа- и С-реактивного белка у пациентов с почечной дисфункцией приводит к деструкции соединительнотканного матрикса фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, что вызывает дестабилизацию течения ИБС и дальнейшую декомпенсацию сердечной недостаточности. Следовательно, можно утверждать, что в группе пациентов с ХСН, ассоциированной с ОА, скрининг данных маркеров укажет необходимость и своевременность проведения противовоспалительной терапии. К сожалению, в настоящее время, исследование ИЛ-6 и ФНО-α имеет лишь характер исследовательской активности и не применяется в повседневной практике. Уровень СРБ, по данным В.А.Дмитриева, Е.В. Ощепковой, В.Н. Титова (2006), тоже имеет переменный характер и не может быть использован как независимый предиктор оценки уровня оксидативного стресса [65].

Описанная ранее группа мозговых натрийуретических пептидов применяется исследователями для оценки течения нефротического синдрома, а также эффективности проводимой терапии у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью [123,138]. В отечественной литературе описана диагностически-прогностическая роль натрийуретических пептидов у пациентов с хронической болезнью почек, страдающих ХСН [60].

К сожалению, вследствие малой изученности и недостатка данных о стандартизированных референтных значениях, пока еще рано говорить о достоверном доказательном уровне указанных маркеров в отношении роли независимых предикторов сердечной недостаточности у пациентов, страдающих ОА. Однако это положение ставит новые диагностические цели и мотивирует к нахождению ответов на поставленные вопросы.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Программа, этапы исследования

На предварительном этапе был разработан дизайн исследования – одномоментное поперечное исследование (рисунок 2.1), согласно которому проводились отбор пациентов, отвечающих заданным критериям, формирование групп и сбор необходимых данных.

Продолжительность работы составила 3 года (2013–2015 гг.) На подготовительном этапе был проведен анализ литературных источников по теме исследования, разработана методология, определены цели, задачи и объем планируемых исследований. Также на начальных стадиях работы была проведена оценка качества жизни с целью выяснения основных факторов, влияющих на данный параметр, и разработки дальнейшей коррекции.

Исследованы основные биохимические критерии и инструментальный минимум, с помощью которых производился дальнейший отбор пациентов для выявления факторов исключения и проведения оценки клинического состояния пациентов.

После окончательного формирования групп было выполнено одномоментное изучение лабораторных и инструментальных показателей, что является фундаментальной частью данной работы, с помощью которых сделаны соответствующие выводы и разработаны рекомендации. Таким образом, диссертационное исследование включило в себя шесть последовательных этапов (таблица 2.1).

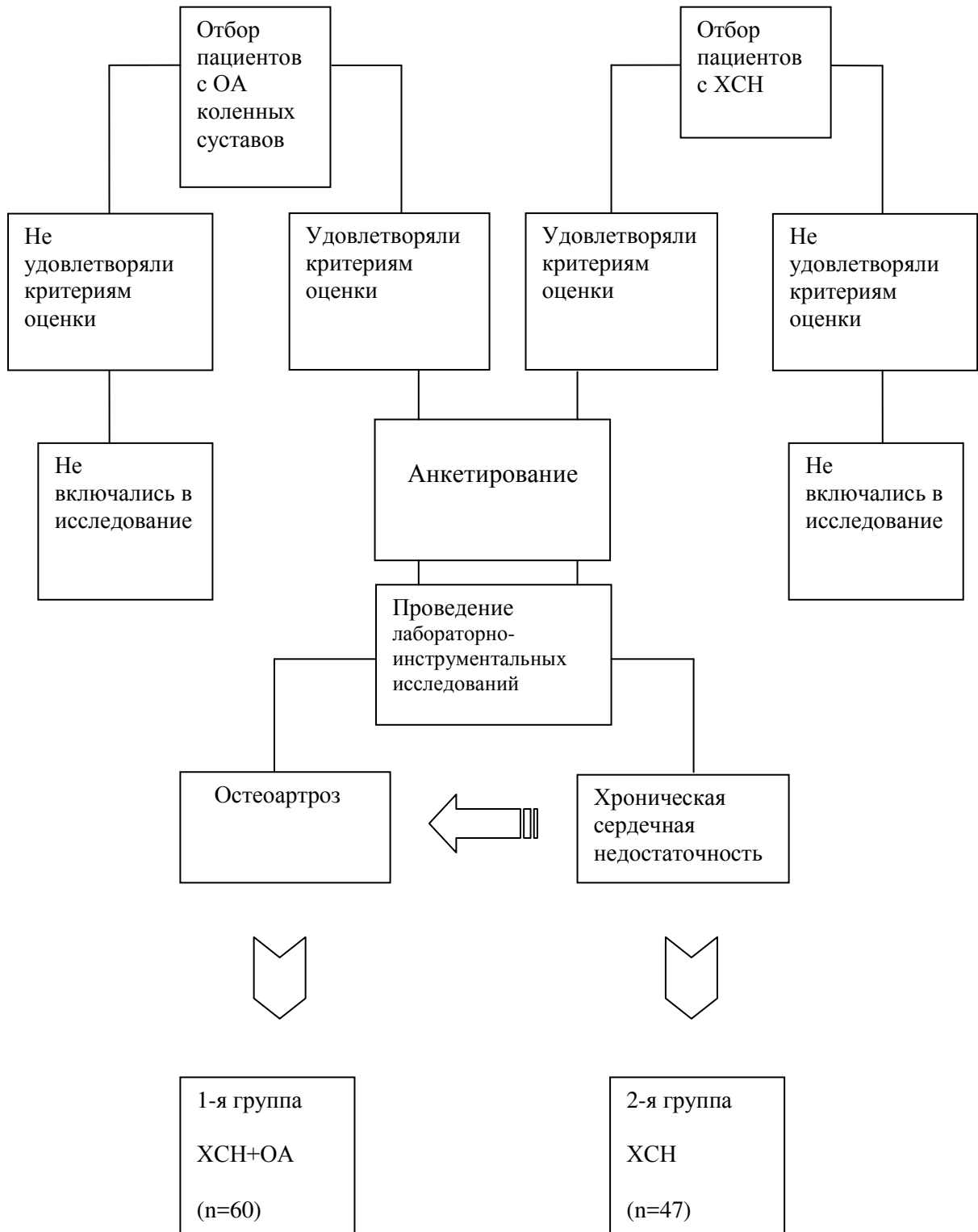


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Таблица 2.1 – Программа работы

Изучаемые вопросы	Метод исследования	Объем исследования
Этап 1 Состояние проблемы	Аналитический	Исследование публикаций, посвященных данной проблеме (160 источник)
Этап 2 Качество жизни	Статистический, Социологический	n = 107 пациентов
Этап 3 Изучение уровня креатинина сыворотки крови, исследование липидограммы 1-го уровня	Лабораторный	n = 107 пациентов
Этап 4 Оценка морфофункциональных параметров миокарда	Лабораторно-инструментальный	Галектин-3, NT-proBNP, ЭхоКГ. (n = 107 пациентов)
Этап 5 Сравнение иммуновоспалительного статуса	Лабораторно-инструментальный	СОЭ; СРБ; галектин-3; интерлейкин-1,-10; ФНО- α (n = 107 пациентов)
Этап 6 Оценка полученных результатов, внедрение	Клинический Статистический	Результаты собственных исследований (n = 107 пациентов)

2.2 Объекты исследования

В исследование было включено 107 женщин, имевших ХСН в результате ишемической болезни сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией, и проходивших лечение в ОГАУЗ «ИГКБ №1» на базах кардиологического отделения и отделения ревматологии.

При включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. [158]. Работа одобрена заседанием локального этического комитета ОГАУЗ «ИГКБ №1», на базе структурных подразделений которой выполнялось включение пациентов (протокол от 05.10.2013 г.). При согласии на участие пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

В программу исследования включались пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

женщины в возрасте от 50 до 75 лет;

наличие ХСН в результате ИБС, АГ, подтвержденной с помощью критериев диагностики;

ОА коленных суставов, подтвержденный с помощью критериев диагностики;

Критерии исключения:

III и IV ФК ХСН по NYHA;

имплантированные ЭКС, искусственные средства поддержки кровообращения, протезированные клапаны сердца;

сахарный диабет;

уровень СКФ менее 30 мл/мин;

вторичный ОА коленных суставов;

протезы суставов, в том числе коленных.

Сформированы две основные группы:

1-я группа – 60 пациентов, страдающих ХСН, ассоциированной с ОА коленных суставов; 2-я группа – 47 пациентов с ХСН без ОА.

Функциональный класс по NYHA определен с помощью шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС), где 0 – полное отсутствие признаков ХСН; I ФК ≤ 3 баллов, II ФК 4–6 баллов, III ФК 7–9 баллов, IV ФК > 9 баллов [39] (см. приложение А). В исследование были включены пациенты, имеющие I и II ФК ХСН; затем проведена внутригрупповая выборка. При оценке симптомов сердечной недостаточности в обследуемых группах и морфофункциональных параметров миокарда не было найдено существенных различий.

Общая характеристика групп и оценка выраженности симптомов представлены в таблицах 2.2 и 2.3.

Таблица 2.2 – Характеристика групп

Показатель		Группы		<i>p</i>
		ХСН и ОА (n=60)	ХСН (n=47)	
Возраст, лет		63±2,6	62±3,4	0,08
Длительность течения ХСН, лет		7,6±1,5	7,4±1	0,43
Индекс массы тела, кг/м ²		28,1±4,7	26,4±3,7	0,05
ФК ХСН, чел.	I	28 (47 %)	26 (55 %)	0,4
	II	32 (53 %)	21 (45 %)	0,4
Примечание – оценка значимости различий в группах проводилась по z-критерию; значимых отличий не выявлено.				

Таблица 2.3 – Оценка выраженности клинических симптомов (%)

ХСН в исследуемых группах, чел.

Жалобы	Группа		p
	ХСН с ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	
Одышка	30 (50%)	23 (49%)	0,93
Отёки	23 (38%)	12 (26%)	0,22
Сердцебиение	24 (40%)	18 (38%)	0,99
Ортопноэ	18 (30%)	11 (23%)	0,55
Утомляемость	48 (80%)	37 (78%)	0,99
Кашель	17 (28%)	15 (32%)	0,9

Примечание – оценка значимости различий в группах проводилась по z-критерию; значимых отличий не выявлено.

Диагноз ХСН был подтвержден согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), а также Европейского кардиологического общества (2012) (рисунок 2.2, приложения Б,В).

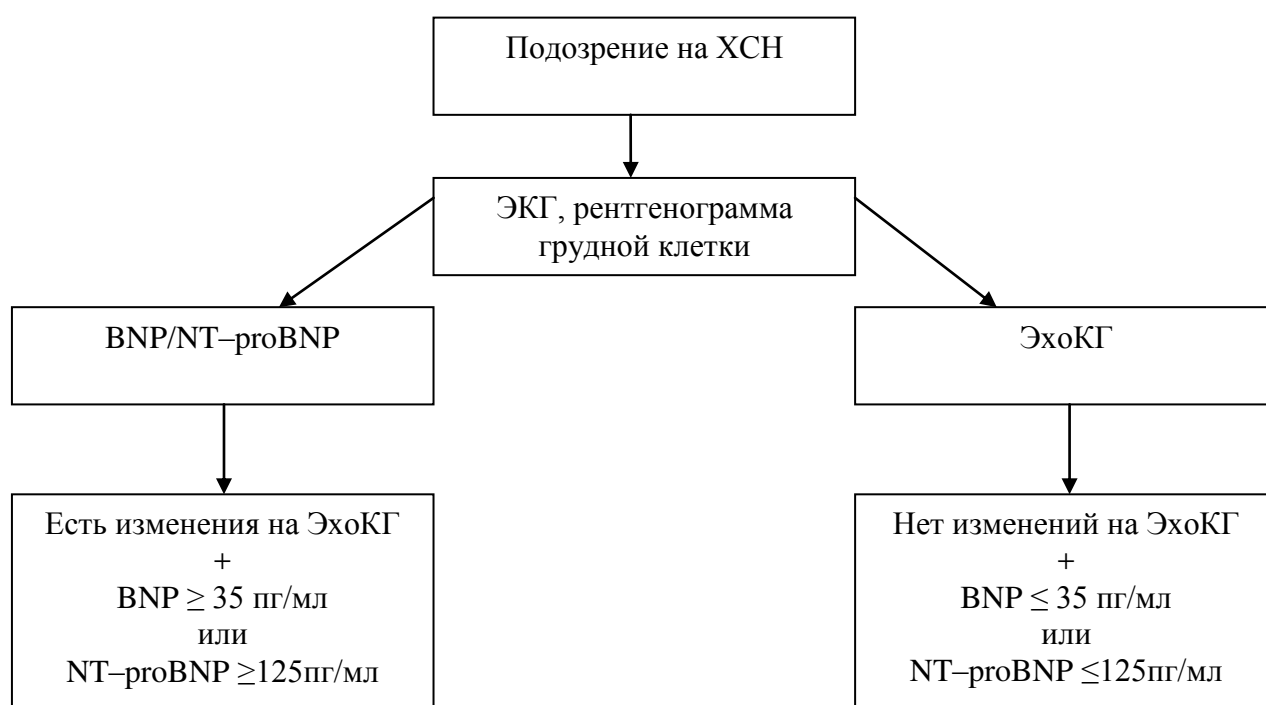


Рисунок 2.2 - Критерии диагностики сердечной недостаточности

Диагноз ИБС был подтвержден с использованием клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества (2013). АД измеряли трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха. Рассчитывали среднее значение трех измерений. Электрокардиография проводилась на аппарате FUCUDA 12. ГЛЖ устанавливалась по ЭКГ-признакам: индексу Соколова – Лайона ($SV1 + RV5-6 > 38$ мм) и корнельскому произведению ($RAVL + SV5$) мм \times QRS мс > 2440 мм \times мс).

Эхокардиографическое исследование сердца было проведено у 107 пациентов на аппарате SIM 5000 plus. Измеряли следующие параметры: конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры левого желудочка; конечный диастолический и конечный систолический (КДО и КСО) объемы ЛЖ; толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в конце диастолы; фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) как процентное отношение ударного объема (УО) к КДО, степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (ΔS , %). Массу миокарда (ММЛЖ) рассчитывали в М-режиме по формуле R. Devereux (1977): $ММЛЖ = 1,04 \times ((КДР + \text{толщина МЖП в конце диастолы} + ЗСЛЖ \text{ в конце диастолы}) \times 3 - КДР \times 3) - 13,6$. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) получали с помощью формулы, предложенной Американским эхокардиографическим обществом [142]. За критерий гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) принимали значения $ИММЛЖ \geq 95$ г/м². Показатели диастолической функции левого желудочка изучали по доплеровской кривой трансмитрального потока из верхушечной четырехкамерной позиции: пиковые скорости раннего (Е, см/с) и позднего (А, см/с) наполнения левого желудочка, а также их отношение Е/А.

Пациенты в исследуемых группах не имели значимых различий в степени АГ, а так же в течении ИБС (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Оценка параметров АГ и ИБС (%) в исследуемых группах, чел.

Параметр	Группы		<i>p</i>
	ХСН с ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	
АГ:			
1-й степени	24 (40%)	19 (40,2%)	0,85
2-й степени	28 (46,6%)	23 (48,9%)	0,99
3-й степени	8 (13,3%)	5 (10,6%)	0,93
I стадии	0	0	–
II стадии	0	0	–
III стадии	60 (100%)	47 (100%)	0,74
САД, мм рт. ст.	149±7,9	147±6,5	0,16
ДАД, мм рт. ст.	91,8±7,1	90,2±4,6	0,18
ИБС. Стабильная стенокардия			
I ФК	10 (17 %)	11 (23 %)	0,59
II ФК	40 (67 %)	31 (66%)	0,92
III ФК	10 (16%)	5 (11%)	0,64
IV ФК	0	0	–
Примечание – оценка значимости различий в группах проводилась по z-критерию; значимых отличий не выявлено.			

Характер и объем принимаемой терапии в отношении сердечно-сосудистой патологии в исследуемых группах тоже не различался (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Оценка принимаемой терапии (%) в исследуемых группах, чел.

Препарат	Группа		p
	ХСН с ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	
Ингибиторы АПФ	42 (70%)	29 (61,7%)	0,4
Антагонисты рецепторов ангиотензина	21 (35%)	20 (42,5%)	0,5
Бета-блокаторы	59 (98%)	41 (87,2%)	0,06
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда)	14 (23,3%)	10 (21,2%)	0,9
Диуретики	23 (38,3%)	19 (40,4%)	0,9
Аспирин	23 (38%)	18 (38,2%)	0,8
Примечание – оценка значимости различий в группах проводилась по z-критерию; значимых отличий не выявлено.			

Диагноз ОА коленных суставов был выставлен на основании критериев Р. Альтмана (1991) [150] (см. приложение Г). Характер принимаемой терапии пациентов с ОА представлен в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Принимаемая терапия больными, имеющими ОА II – IV стадией

Препарат	Разовая доза, мг	ХСН и ОА, % (n=60)
Кетопрофен	50	23%
Диклофенак	75	55%
Мелоксикам	7,5	22%

Рентгенологическое обследование проводилось на аппарате РДК 50/6 с использованием синечувствительной плёнки Kodak и стандартных позиций для исследования коленных суставов. Описание рентгенограмм производил врач-рентгенолог отделения рентгенологической диагностики ОГАУЗ ИГКБ №1.

В результате отбора в исследование вошли больные, имеющие стадии ОА:

II (15 чел.; индекс ВАШ* $36 \pm 6,1$);

III (35 чел.; индекс ВАШ $59,1 \pm 7,4$);

IV (10 чел.; индекс ВАШ $70,5 \pm 6,2$).

Длительность заболевания составила $6,6 \pm 2,1$ лет. Наличие синовита коленных суставов по УЗИ – 70%.

2.3 Лабораторные методы исследования

Для оценки качества жизни использовался стандартизированный опросник "SF-36 Health Status Survey" (SF 36). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 (где 100 соответствует полному здоровью); все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

К общеклиническим лабораторным методам относилось определение СОЭ по методике Т.П. Панченкова с целью использования его в оценке иммуновоспалительного статуса. Из биохимических параметров использовались данные липидограммы 1-го уровня, определения уровень креатинина и подсчет СКФ по методике MDRD [74]. Для определения параметров липидограммы применялся селективный дискретный анализатор COBAS INTEGRA 400plus с операционной станцией Windows NT IntelPentium 111800 с 256 МВРАМ. Дислипидемия определялась при биохимическом исследовании липидного спектра крови: если общий холестерин превышал 4,9 ммоль/л, и/или ХС ЛПНП превышал 3 ммоль/л, и/или ХС ЛПВП был ниже 1,3 ммоль/л (для женщин), и/или уровень триглицеридов крови превышал 1,7 ммоль/л.

* ВАШ – визуально аналоговая шкала.

Для диагностики поражения почек и уточнения их функционального состояния рассчитывался клиренс креатинина по MDRD-формуле. Клиренс креатинина ниже 60 мкмоль/л или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² свидетельствовало о начальных изменениях функции почек.

Дальнейший этап был выполнен в сертифицированной лаборатории иммуноферментного анализа научно-исследовательского института биомедицинских технологий (НИИ БМТ) ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2014 по 2015 гг. Для выполнения поставленной задачи определялись концентрации в сыворотке крови галектина-3 и NT-proBNP. Забор крови производился в кардиологическом и ревматологическом отделениях ОГАУЗ «ИГКБ №1» с помощью одноразовых вакуумных систем (BD Vacutainer) с активатором свертывания (SiCh) из локтевой вены после 15- минутного отдыха пациентов натошак с 8 до 9 часов утра. После взятия венозная кровь была своевременно доставлена в лабораторию; время доставки не превышало 60 мин после взятия крови; доставка осуществлялась в специальных транспортных контейнерах. Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3 000 об/мин в течение 10 мин. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при минус 70 °С; размораживание при необходимости производили не более одного раза.

Концентрация галектина-3 определялась с помощью метода конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Bender MedSystems (Австрия). Концентрация NT-proBNP определялась методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Ray Biotech (США) на иммуноферментном анализаторе Bio Rad (США).

Для оценки иммуновоспалительного статуса пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, сравнивались концентрации в сыворотке крови СРБ, ИЛ-1, ИЛ-10, ФНО- α методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Вектор-Бест (Россия).

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office 2010 и STATISTICA 8.0 на достаточном объеме наблюдений; в работе представлены статистически значимые результаты. Статистическая обработка данных строилась с учетом вида распределения полученных данных, определенного методом Шапиро – Уилка. Данные, имеющие нормальное распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Для данных, не подчиняющихся законам нормального распределения, значения отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала ($ИИ$); статистическую значимость различий средних определяли по Манну – Уитни [57]. При проведении корреляционного анализа использовали метод Пирсона для данных, имеющих нормальное распределение:

$$r_{XY} = \frac{\text{cov}_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{\sum(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum(X - \bar{X})^2 \sum(Y - \bar{Y})^2}},$$

а также метод ранговой корреляции по Спирмену для непараметрических показателей:

$$r = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - n)}.$$

Если $r \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 \leq r \leq 0,75$ – умеренная корреляция; $r \geq 0,75$ – сильная корреляция.

Для анализа вида зависимости одного признака от одного или нескольких других использовался линейный регрессионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Глава 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

3.1 Изучение параметров качества жизни

Для исследования параметров качества жизни использовалась стандартизированная анкета SF-36. В результате обработки данных были получены значимые различия параметров между пациентами, страдающими ХСН и ОА коленных суставов, и пациентами с ХСН, но без ОА (таблица 3.1).

Как видно из представленных данных, различия между исследуемыми группами были получены по всем шкалам, за исключением уровня социальной активности.

Таблица 3.1 – Сравнительная оценка параметров качества жизни

Параметр	ХСН и ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	<i>p</i>
<i>GH</i>	35,4±9,4	49,1±6	0,0001
<i>PF</i>	23,8±2,5	60±11,7	0,0001
<i>RP</i>	29,7±2,1	76,2±7,3	0,0001
<i>RE</i>	25,5±6,6	77,3±12,9	0,0001
<i>SF</i>	48,5±7,6	50,5±11,2	0,2
<i>BP</i>	38,4±5,1	59,1±6,1	0,0001
<i>VT</i>	33,7±1,5	63,3±5,4	0,0001
<i>MH</i>	44,2±10,6	60±7,6	0,0001
Примечания – <i>GH</i> – общее состояние здоровья; <i>PF</i> – физическое функционирование; <i>RP</i> – ролевое функционирование; <i>RE</i> – эмоциональное состояние; <i>SF</i> – социальная активность; <i>BP</i> – выраженность боли; <i>VT</i> – жизненная активность; <i>MH</i> – самооценка психического состояния.			

3.2 Анализ морфофункциональных параметров миокарда, оценка взаимосвязи с параметрами качества жизни

При сравнении параметров проведенной эхокардиографии в исследуемых группах не было получено статистически значимых различий (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Сравнительная оценка параметров эхокардиографии

Параметр	ХСН и ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	<i>p</i>
КДР, см; <i>Me</i> (ИИ)	5,01 (4,6–5,7)	4,8 (4,3–5,4)	0,35
КСР, см; <i>Me</i> (ИИ)	3,1 (2,3–4,1)	3,4 (2,8–4,4)	0,23
ЗСЛЖ, см; <i>Me</i> (ИИ)	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,0–1,4)	0,73
МЖП, см; <i>Me</i> (ИИ)	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,1–1,6)	0,22
ИММЛЖ, г/м ² ; <i>Me</i> (ИИ)	151,5 (129,7–188,2)	148,3 (105,7–187,4)	0,73
ФВ, %; <i>Me</i> (ИИ)	56,9 (50–64)	57,2 (51–64)	0,09
Е/А; <i>Me</i> (ИИ)	0,8 (0,6–0,9)	0,9 (0,7–1,0)	0,83

Уровни NT-proBNP в исследуемых группах не имели значимых различий: 621,9 (350–1 324) пг/мл в группе ХСН и ОА и 611,2 (310–1 390) пг/мл – в группе ХСН без ОА ($p=0,81$).

При сравнительной оценке уровней галектина-3 в исследуемых группах получены статистически значимые результаты: $42,0 \pm 10,5$ нг/мл в группе ХСН и ОА и $20,1 \pm 4,1$ нг/мл – в группе ХСН без ОА ($p=0,0001$) (рисунок 3.1).

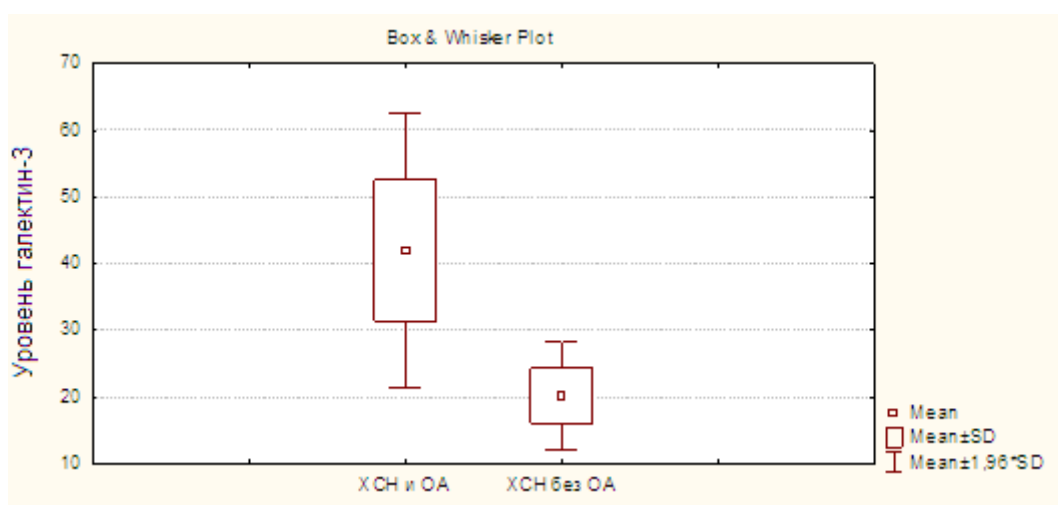


Рисунок 3.1 – Сравнительная оценка уровней галектина-3, нг/мл

Следующий этап исследования – оценка возможной взаимосвязи клинического состояния и морфофункциональных параметров миокарда пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов. Для этой цели были сопоставлены такие показатели эхокардиографии, как ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, а также NT-proBNP и галектина-3 с параметрами качества жизни (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Оценка корреляции между показателями качества жизни и ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, NT-proBNP и галектина-3

Параметр	ФВ ЛЖ	ИММЛЖ	NT-proBNP	Галектин-3
<i>GH</i>	$r=-0,16$	$r= 0,15$	$r= -0,01$	$r= -0,14$
<i>PF</i>	$r= -0,16$	$r= 0,1$	$r= 0,04$	$r= -0,07$
<i>RP</i>	$r= -0,04$	$r= -0,14$	$r= 0,07$	$r= -0,02$
<i>RE</i>	$r= 0,16$	$r= -0,41^*$	$r= 0,15$	$r= -0,09$
<i>SF</i>	$r= 0,16$	$r= 0,09$	$r= -0,3$	$r= 0,2$
<i>BP</i>	$r= -0,14$	$r= - 0,03$	$r= -0,32^*$	$r= -0,12$
<i>VT</i>	$r= 0,19$	$r= -0,17$	$r= 0,2$	$r= -0,26$
<i>MH</i>	$r= 0,19$	$r= -0,32^*$	$r= 0,28$	$r= -0,11$
Примечание: * $p<0,05$ – для коэффициентов корреляции в исследуемой группе.				

Из данной таблицы видно, что в группе пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, между показателями эмоционального состояния пациентов (*RE*), самооценкой психического здоровья (*MH*) и ИММЛЖ обнаружена статистически значимая взаимосвязь. Также взаимосвязь обнаружена между выраженностью боли (*BP*) и уровнем NT-proBNP. На наш взгляд, интересно отметить корреляции между *RE* и ИММЛЖ, где $r=-0,41$ ($p=0,003$), а также *BP* и NT-proBNP, где $r=-0,32$ ($p=0,01$) (рисунок 3.2–3.3).

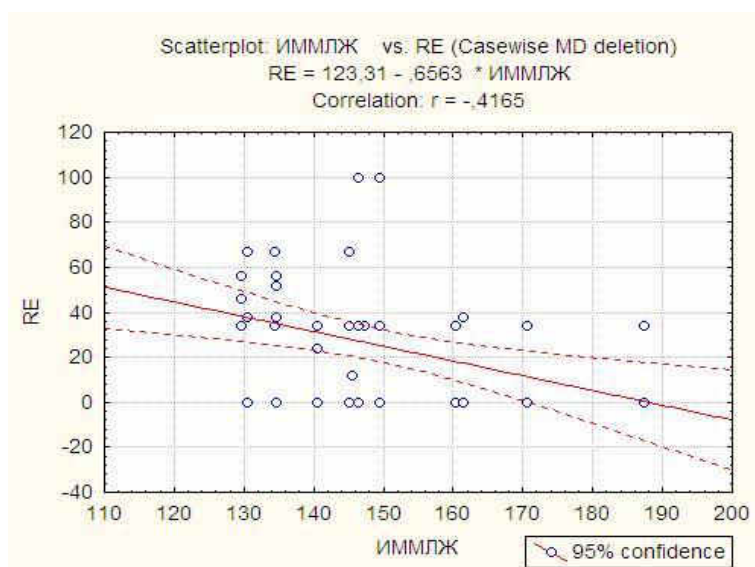


Рисунок 3.2 - Взаимосвязь ИММЛЖ с *RE* в группе ХСН и ОА

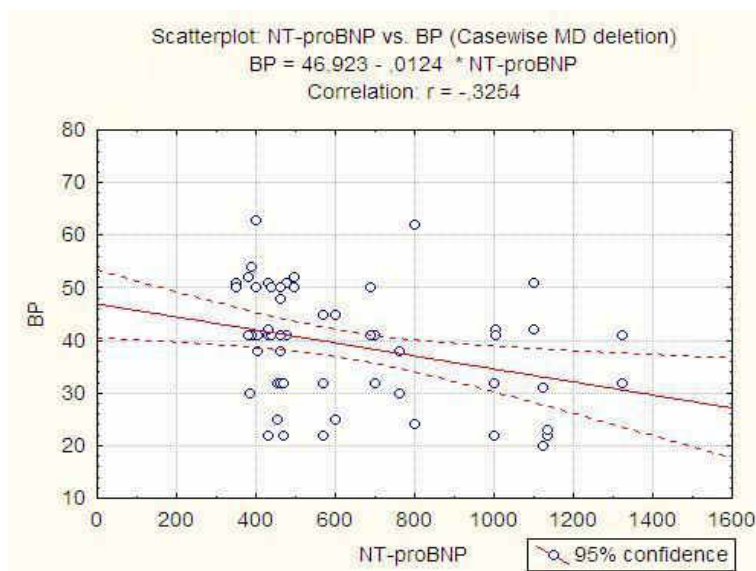


Рисунок 3.3 - Взаимосвязь NT-proBNP с *BP* в группе ХСН и ОА

Для оценки взаимосвязи ФВ ЛЖ и ИММЛЖ с ВАШ пациенты, страдающие ХСН и ОА, были разделены на три группы в зависимости от стадии ОА (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Оценка корреляции между показателями качества жизни и ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, NT-proBNP, ВАШ.

Стадия ОА	ФВ ЛЖ	ИММЛЖ	NT-proBNP	Галектин-3
II (n=15)	$r=0,03$ ($p=0,88$)	$r=-0,21$ ($p=0,4$)	$r= 0,36$ ($p=0,1$)	$r=-0,38$ ($p=0,1$)
III (n=35)	$r=0,05$ ($p=0,7$)	$r=0,12$ ($p=0,46$)	$r=-0,05$ ($p=0,7$)	$r= 0,2$ ($p=0,24$)
IV (n=10)	$r=0,14$ ($p= 0,68$)	$r=-0,45$ ($p=0,18$)	$r=-0,17$ ($p=0,6$)	$r=-0,09$ ($p=0,79$)

Таким образом, статистически значимых взаимосвязей между вышеуказанными параметрами в группе ХСН и ОА не обнаружено.

3.3 Оценка уровня скорости клубочковой фильтрации в зависимости от селективности нестероидного противовоспалительного препарата и кратности приема

При исследовании уровня креатинина были получены значимые статистические различия: в группе ХСН и ОА $83,0 \pm 17,3$ мкмоль/л, в группе ХСН без ОА – $67,2 \pm 15,3$ мкмоль/л ($p < 0,0001$) (рисунок 3.4).

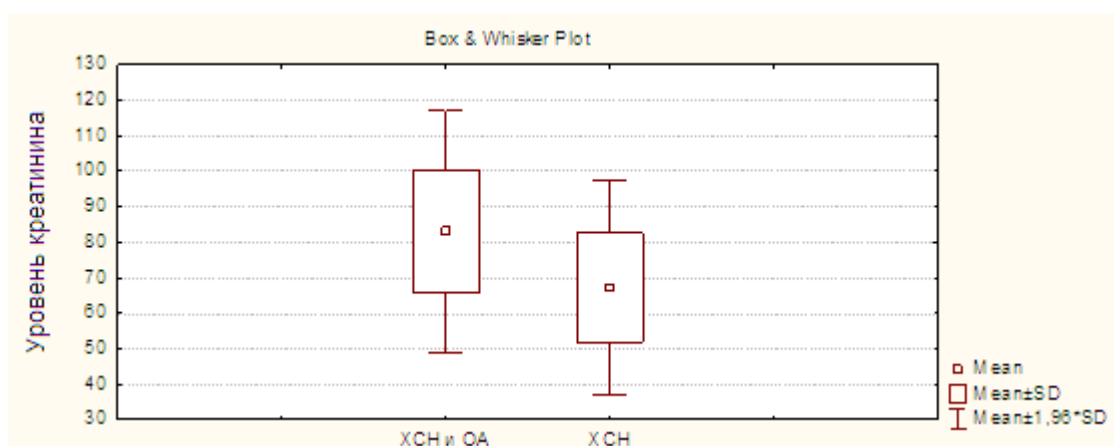


Рисунок 3.4 - Оценка уровня креатинина, мкмоль/л

При исследовании уровня СКФ были получены ожидаемые различия: в группе ХСН и ОА уровень СКФ составил $63,5 \pm 11,6$ мл/мин, в группе ХСН без ОА – $87,7 \pm 15,9$ мл/мин ($p = 0,0001$) (рисунок 3.5).

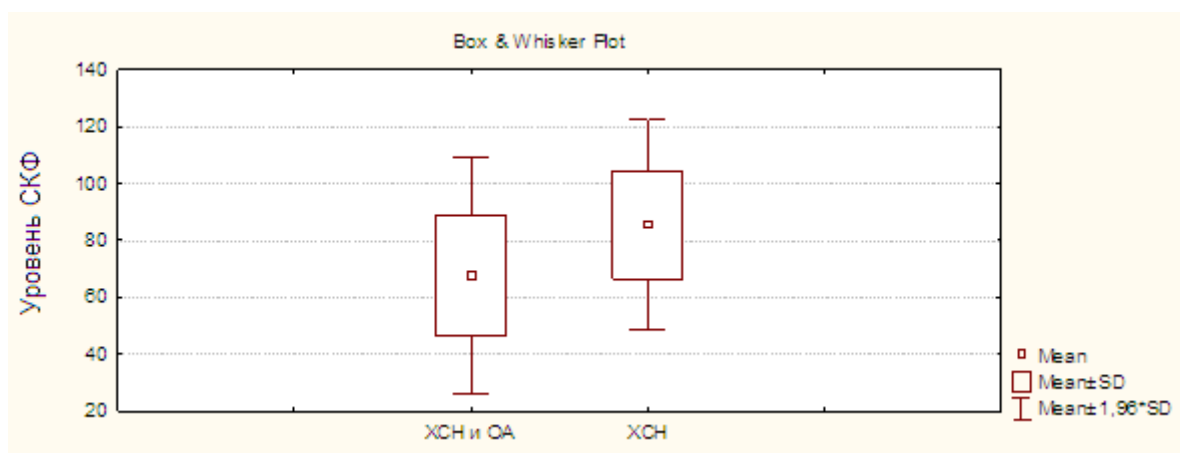


Рисунок 3.5 - Оценка уровня СКФ, мл/мин

Закономерно полагать, что данные различия были получены ввиду постоянного приема НПВП пациентами, страдающими ОА. Следующим этапом была оценка роли наиболее часто применяемых медикаментов (НПВП) в развитии почечной дисфункции. В группе сочетанной патологии больные, принимающие НПВП, были разделены на подгруппы: принимающие ЦОГ-2-неселективные НПВП (кетопрофен, диклофенак), принимающие ЦОГ-2-селективные препараты (мелоксикам). Сравнение проводилось с пациентами, страдающими ХСН без ОА. Полученные результаты (таблица 3.5) не выявили статистической значимой разницы между подгруппами.

Таблица 3.5 - Результаты сравнения уровня СКФ у пациентов, принимающих НПВП с таковыми у пациентов без ОА, мл/мин

Группы сравнения	N	$M \pm SD$	p
ХСН	47	87,7±15,9	
ХСН+ОА (кетопрофен, диклофенак)	46	61,9±12,4	0,001
ХСН+ОА (мелоксикам)	14	61,4±10,8	0,001
Примечание – величины p указаны при сравнении подгрупп ХСН+ОА с группой ХСН; между подгруппами ХСН и ОА разницы не выявлено.			

С учетом отсутствия зависимости уровня СКФ от выбора НПВП было оценено влияние кратности приема препарата на параметр почечной фильтрации. Пациенты из группы ХСН и ОА были сформированы в 4 подгруппы в зависимости от кратности приема в неделю стандартной дозы НПВП, эквивалентной 75 мг диклофенака. Для исследования данной зависимости использовался регрессионный анализ. Результаты показали статистическую значимую зависимость увеличения СКФ от кратности приема НПВП более чем 2 раза в неделю (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Уровень СКФ в зависимости от кратности приема НПВП в неделю

Кол-во приемов одной стандартной дозы НПВП, эквивалентной 75 мг	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>b</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
1–2	87	2,6	-0,4	0,4	0,32
2–4	63	5,5	0,5	0,56	0,04
5–6	59	7,4	0,1	0,1	0,03
7–8	43	8,1	0,1	0,1	0,02

Примечание – *M* - среднее значение СКФ; *SE* – стандартная ошибка средней; *b* – коэффициент детерминации; *r* – корреляции.

При исследовании почечной функции, на наш взгляд, важно оценить возможные взаимосвязи между уровнем СКФ с NT-proBNP и галектином-3. Таким образом, выявлено, что увеличение СКФ в группе ХСН и ОА ведет к уменьшению уровня NT-proBNP; $r=-0,49$ ($p=0,014$) (рисунок.3.6).

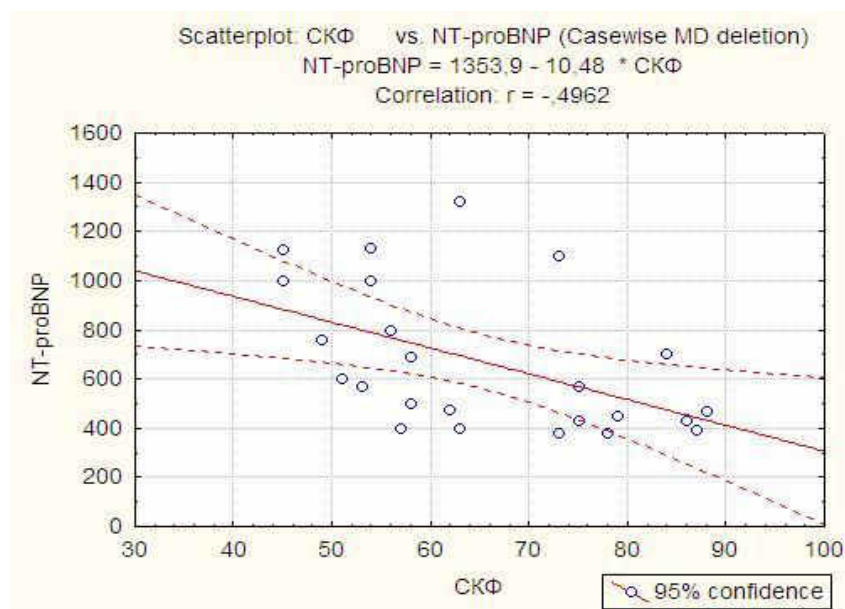


Рисунок 3.6 - Взаимосвязь между уровнем СКФ и NT-proBNP

Статистически значимой взаимосвязи между СКФ и уровнем галектина -3 обнаружено не было $r=0,03$ ($p=0,8$).

Глава 4 ОСОБЕННОСТИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

4.1 Анализ уровней иммуновоспалительных цитокинов пациентов

При изучении влияния хронического воспалительного процесса на течение сердечной недостаточности необходимым этапом является оценка спектра медиаторов, регулирующих данный процесс. При сравнительном анализе уровней СРБ в исследуемых группах были получены статистически значимые результаты, значимая разница была отмечена также в уровнях ИЛ-1 и ИЛ-10, однако отсутствовали значимые различия в уровнях ФНО- α (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Оценка иммуновоспалительного статуса у пациентов с ХСН и ОА в зависимости от стадии ОА коленных суставов

Показатель	ХСН и ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	<i>p</i>
СРБ, мг/л	8,4 \pm 1,2	1,7 \pm 0,3	<0,0001
ИЛ-1, пг/мл	5,9 \pm 0,3	2,6 \pm 1,1	<0,0001
ИЛ-10, пг/мл	3,5 \pm 0,6	1,5 \pm 0,1	<0,0001
ФНО α , пг/мл	1,9 \pm 0,1	1,7 \pm 0,8	0,2

Примечание – СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-10 – интерлейкин – 10; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α .

После анализа полученных результатов была поставлена задача изучить характер иммуновоспалительных изменений в группе пациентов с ХСН и ОА в зависимости от его стадии по сравнению с пациентами, страдающими ХСН без остеоартроза коленных суставов (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Оценка иммуновоспалительного статуса у пациентов с ХСН и ОА в зависимости от стадии ОА коленных суставов

Показатель	ХСН и ОА (n=60)			ХСН без ОА* (n=47)	<i>p</i>
	Стадия ОА				
	II (n=15)	III (n=35)	IV (n=10)		
СРБ, мг/л	2,8±1,0	7,6±1,2	12,9±3,7	1,7±0,3	<i>p</i> II- <i>p</i> *<0,0001 <i>p</i> III- <i>p</i> *<0,0001 <i>p</i> IV*<0,0001
ФНО-α, пг/мл	1,8±1,01	2,05±0,4	3,7±0,4	1,7±0,8	<i>p</i> II- <i>p</i> *=0,82 <i>p</i> III- <i>p</i> *=0,06 <i>p</i> IV*<0,0001
ИЛ-1, пг/мл	2,5±0,02	3,2±1,04	11,6±1,36	2,6±0,8	<i>p</i> II- <i>p</i> *=0,55 <i>p</i> III- <i>p</i> *=0,005 <i>p</i> IV*<0,0001
ИЛ-10, пг/мл	1,1±0,3	2,0±0,4	5,±0,8	1,5±0,8	<i>p</i> II- <i>p</i> *=0,06 <i>p</i> III- <i>p</i> *=0,006 <i>p</i> IV*<0,0001
Примечание: * – <i>p</i> при сравнении с группой пациентов с ХСН без ОА.					

При сравнительном анализе уровня СРБ была получена статистически значимая разница между изучаемыми стадиями ОА и контролем. Статистические различия в уровне ФНО-α были найдены между стадиями ОА III и IV по сравнению с контролем. Анализ уровней ИЛ-1 выявил различия между пациентами, страдающими ОА III и IV стадий по сравнению с контролем. Также в данных группах ОА получены различия уровней ИЛ-10 по сравнению с контролем

4.2 Оценка взаимосвязи иммуновоспалительных цитокинов с диагностическими критериями и выраженностью симптоматики хронической сердечной недостаточности

Оценены возможные взаимосвязи между параметрами иммунологического статуса с ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, NT-proBNP и галектином-3 (таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Оценка корреляции между иммунологическими показателями и ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, NT-proBNP, галектина-3

Параметр	ФВ ЛЖ	ИММЛЖ	NT-proBNP	Галектин-3
СРБ мг/л	$r = -0,07$	$r = 0,1$	$r = -0,2$	$r = -0,35^*$
ИЛ-1 пг/мл	$r = -0,35^*$	$r = -0,27$	$r = -0,06$	$r = -0,08$
ИЛ-10 пг/мл	$r = -0,15$	$r = 0,09$	$r = -0,0$	$r = -0,06$
ФНО- α пг/мл	$r = 0,07$	$r = 0,001$	$r = -0,12$	$r = 0,1$

Примечание: * – $p < 0,05$ для коэффициентов корреляции в исследуемой группе

Таким образом, значимые результаты в группе пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, получены между уровнями ИЛ-1 и ФВ ЛЖ, а также СРБ и галектином-3 (рисунок 4.1;4.2).

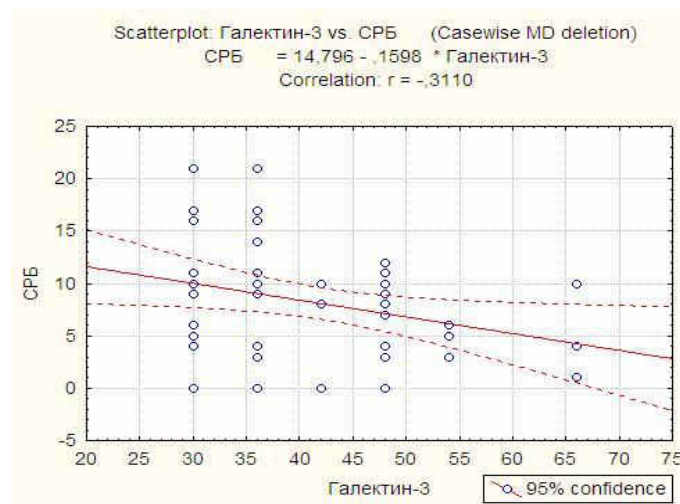


Рисунок 4.1 - Взаимосвязь СРБ с галектином-3 в группе ХСН и ОА

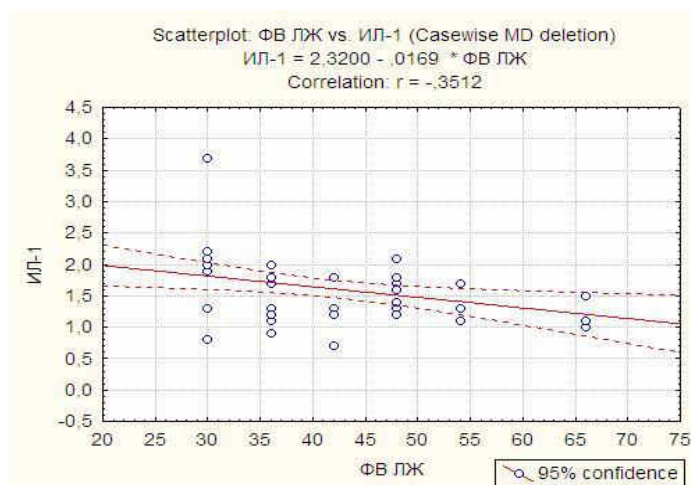


Рисунок 4.2 - Взаимосвязь ИЛ-1 с ФВ ЛЖ в группе ХСН и ОА

Для оценки взаимосвязи уровня провоспалительных медиаторов ФНО- α и ИЛ-1 и их антагониста ИЛ-10 с клинической выраженностью ХСН в группе с ОА была проведена дополнительная группировка в зависимости от ФК (таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Оценка взаимосвязи уровней ИЛ-1,10 и ФНО- α с выраженностью симптомов ХСН в группе с ОА коленных суставов

Медиатор, пг/мл	ФК ХСН	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>b</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ИЛ-1	ФК I	4,6	1,5	-0,06	0,062	0,77
	ФК II	22,1	7,2	-0,4	0,41	0,029
ИЛ-10	ФК I	3,6	0,5	0,15	0,15	0,48
	ФК II	4,7	1,5	0,4	0,42	0,024
ФНО- α	ФК I	1,1	0,5	0,007	0,006	0,97
	ФК II	2,5	0,3	0,52	0,52	0,017

Полученные результаты указывают, что при увеличении ФК ХСН с I до II наблюдается повышение концентрации уровня ИЛ-1 в группе ХСН и ОА (рисунок 4.3).

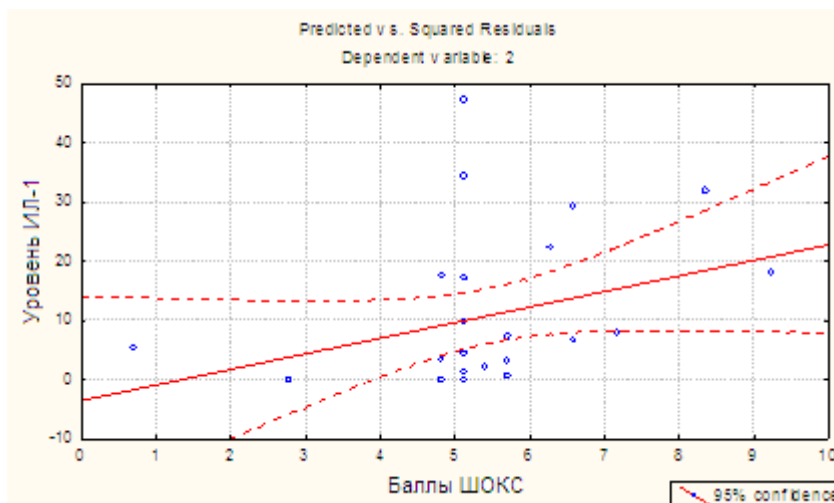


Рисунок 4.3 - Уровень ИЛ-1 в зависимости от ФК ХСН (выраженность симптомов ХСН представлена в виде баллов ШОКС).

Аналогичная динамика наблюдается при изучении ИЛ-10 при увеличении ФК ХСН (рисунок 4.4).

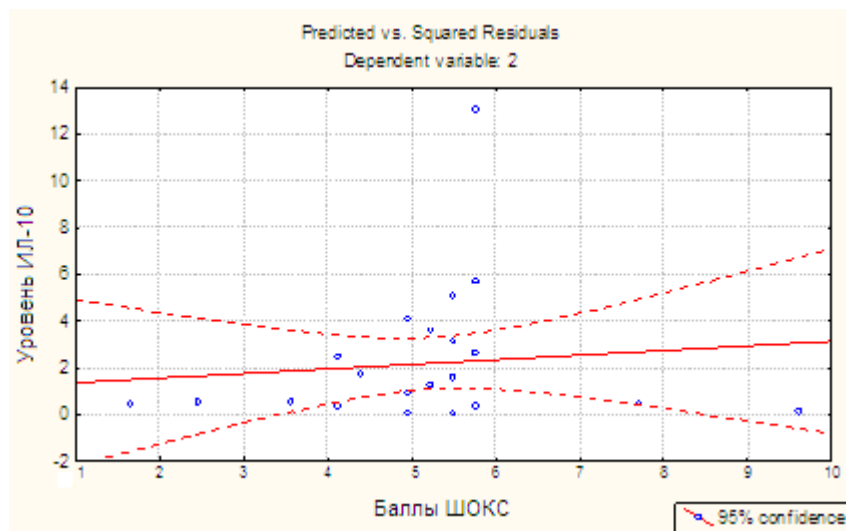


Рисунок 4.4 - Уровень ИЛ-10 в зависимости от ФК ХСН (выраженность симптомов ХСН представлена в виде баллов ШОКС).

Также статистически значимые результаты получены при изучении динамики уровней ФНО- α (рисунок 4.5).

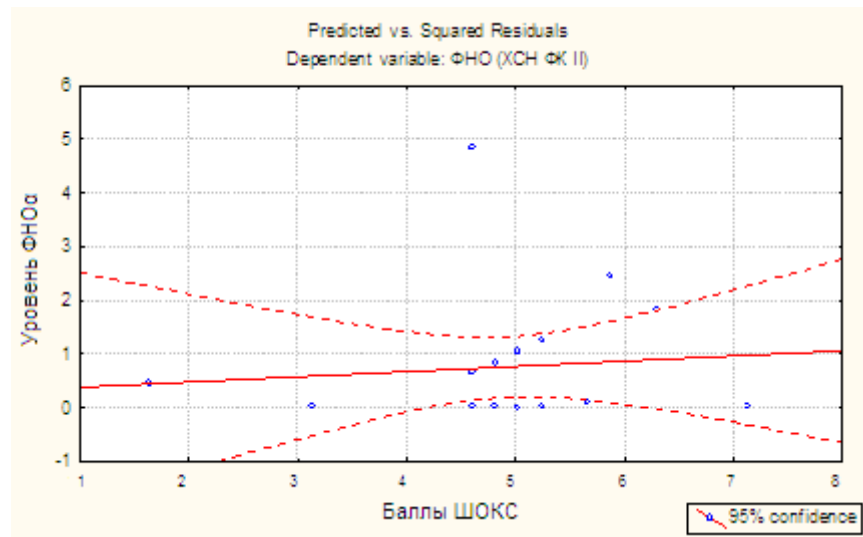


Рисунок 4.5 - Уровень ФНО-α в зависимости от ФК ХСН (выраженность симптомов ХСН представлена в виде баллов ШОКС).

Таким образом, в группе пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, обнаружено прогрессирование симптоматики сердечной недостаточности при увеличении концентрации иммуномодулирующих цитокинов.

4.3 Анализ показателей липидного обмена, оценка взаимосвязи с медиаторами диагностики хронической сердечной недостаточности

На завершающем этапе работы проведена оценка показателей липидного обмена. В результате сравнительного анализа выявлено, что у пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, имеются значимо повышенные уровни ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП по сравнению с пациентами без ОА (таблица 4.5).

Таблица 4.5 - сравнительная оценка показателей липидограммы 1-го уровня, Me (ИИ)

Показатель, ммоль/л	ХСН и ОА (n=60)	ХСН без ОА (n=47)	<i>p</i>
ОХ	5,6 (2,5–8,1)	4,9 (3,0–8,3)	0,0008
ХС ЛПНП	2,9 (2,1–5,7)	2,5 (1,4–4,7)	0,02
ХС ЛПВП	1,6 (0,7–3,7)	2,3 (1,2–4,3)	0,0001
ТГ	1,5 (0,7–3,0)	1,6 (0,7–2,6)	0,59
Примечания – ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды.			

С учетом статистически значимых данных о взаимосвязи галектина-3 и NT-proBNP с некоторыми показателями качества жизни, СКФ и показателями иммуновоспалительного статуса проведена оценка возможных взаимосвязей с параметрами липидного обмена (таблица 4.6; рисунок 4.5 – 4.7)

Таблица 4.6 - Оценка корреляции показателей липидного обмена с уровнями галектина-3 и NT-proBNP

Показатель, моль/л	Галектин -3	NT-proBNP
ОХ	$r=-0,11$	$r=-0,45^*$
ХС ЛПНП	$r=0,18$	$r=0,26$
ХС ЛПВП	$r=-0,35^*$	$r=-0,06$
ТГ	$r=-0,06$	$r=-0,35^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ для коэффициентов корреляции в исследуемой группе.

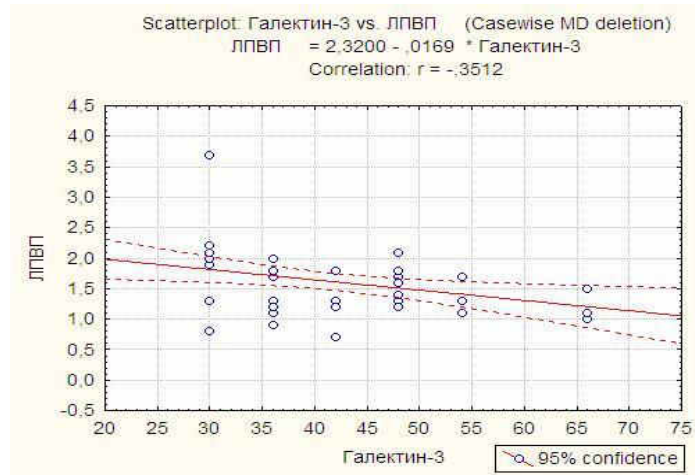


Рисунок 4.5 - Взаимосвязь галектина-3 с ХС ЛПВП в группе ХСН и ОА

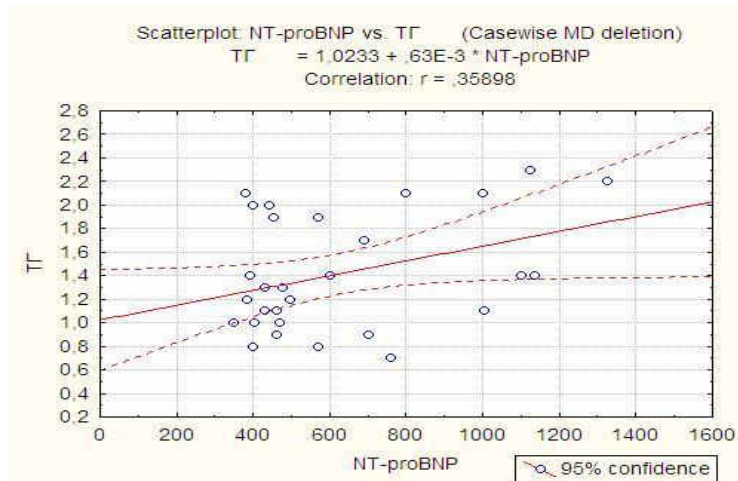


Рисунок 4.6 - Взаимосвязь NT-proBNP с ОХ в группе ХСН и ОА

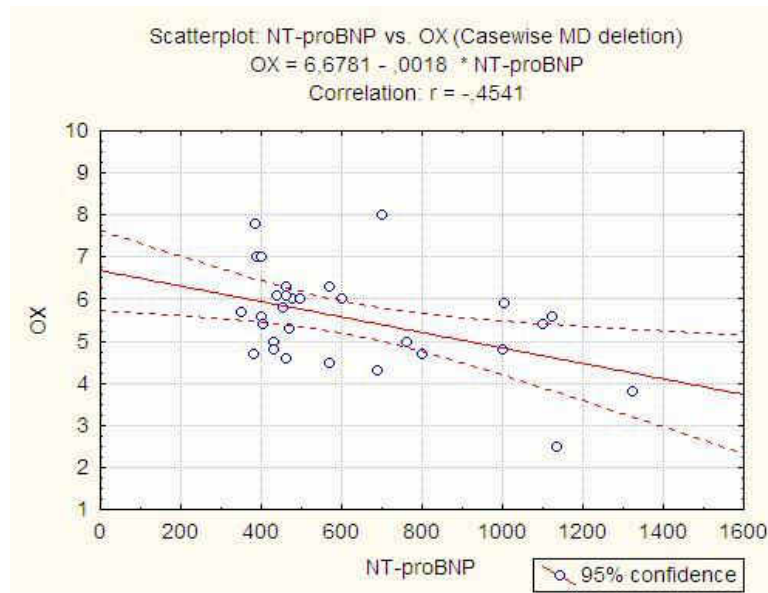


Рисунок 4.7 - Взаимосвязь NT-proBNP с ТГ в группе ХСН и ОА

Таким образом, получена статистически значима взаимосвязь между уровнем галектина-3 и ХС ЛПВП в группе пациентов с ХСН и ОА коленных суставов, а также в данной группе выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP с ОХ.

Глава 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая сердечная недостаточность и остеоартроз коленных суставов на сегодняшний день признаны заболеваниями, имеющими эпидемический характер распространения. С учетом роста продолжительности жизни населения данная ассоциация, по всей видимости, будет неуклонно расти, что приведет за собой рост числа обращений за медицинской помощью по данной проблеме [17]. Необходимо отметить, что большое количество факторов, влияющих на развитие данных патологических состояний (пол, возраст, генетическая предрасположенность), являются немодифицируемыми, хотя их доля присутствия в качестве этиопатогенетического механизма заболевания велика. Четко прослеживается отягощающее влияние ожирения, малоподвижного образа жизни на развитие сердечной недостаточности и ОА, однако хотя указанные факторы могут быть изменены как со стороны врача, так и со стороны пациента, эффективность данных мероприятий остается низкой [3].

Существует значительное количество вопросов, касающихся диагностики и клинического ведения пациентов, страдающих ХСН в ассоциации с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательной системы, в частности ОА коленных суставов [2, 22]. Распространенность данной ассоциации неуклонно растет, что вызвано прогрессирующим увеличением количества случаев избыточной массы тела, изменением характера питания населения, недостатком физического активности. Очевидно, что на ранних стадиях ОА данное заболевание «ускользает» из поля зрения специалиста ввиду, возможно, недостаточной актуализации проблемы. Конечно же, нельзя не обращать внимание на низкую комплаентность пациентов к лечению и профилактике, то есть можно утверждать, что подход к лечению и профилактике данных нозологий должен охватывать не только специалистов лечебного звена, но и тех, кто занимается непосредственной организацией здравоохранения и внедрением практических предупреждения болезни [159].

Обращение пациента, страдающего ОА за медицинской помощью происходит, в основном, при появлении выраженного болевого синдрома. К сожалению, появление у пациента выраженного болевого синдрома, как правило, свидетельствует о наличии дегенеративных изменений. Купирование данного состояния является непростой задачей, в большинстве случаев имеет затяжной характер, с течением времени трансформируясь в хронический процесс и приобретая для пациента дополнительно психологический характер [41,45]. Однако, по мнению специалистов, ухудшению параметров качества жизни у пациентов с ОА предшествуют ассоциированные клинические состояния. Так, в исследовании уровня боли с помощью параметров VAS и WOMAC на 60 респондентах с ОА коленных и тазобедренных суставов было установлено, что обострению болевого синдрома в 2/3 случаев предшествовало обострение АГ, ИБС и ХСН [48], что еще раз подчеркивает важность исследования качества жизни пациентов с ОА в комплексе с ассоциированными патологиями.

При изучении параметров качества жизни пациентов, имеющих ХСН и ОА коленных суставов, по сравнению с пациентами, имеющими ХСН без ОА, была обнаружена статистически значимая разница по 7 шкалам опросника SF-36, кроме шкалы социального функционирования. Также были проанализированы возможные взаимосвязи показателей качества жизни с новыми маркерами диагностики ХСН. В результате получена корреляция между показателем эмоционального состояния пациента (*RE*) и ИММЛЖ, где $r=-0,41$ ($p=0,003$), и выраженностью боли (*BP*) и уровнем NT-proBNP, где $r=-0,32$ ($p=0,01$). Вероятно, улучшение параметров качества жизни может положительно повлиять не только на самочувствие пациентов, но и на течение ХСН.

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, указывающих на важность использования в повседневной практике методик ЭхоКГ и исследования количественного уровня гормонов BNP и NT-proBNP с целью проведения дифференциальной диагностики и оценки эффективности лечения.

При осуществлении сравнительного анализа параметров эхокардиографии и уровней NT-proBNP в исследуемых группах не было обнаружено статистически значимых различий. Так, например, уровень ФВ ЛЖ составил 56,9 (50–64) и 57,2 (51–64) % соответственно ($p=0,09$). Также не было обнаружено статистически значимых различий между показателями КСР, КДР, ИММЛЖ, ЗСЛЖ и МЖП ($p>0,05$). Уровни NT-proBNP составили 621,9 (350–1 324) пг/мл в группе ХСН и ОА и 611,2 (310–1 390) пг/мл – в группе ХСН без ОА ($p=0,81$).

Опираясь на опыт зарубежных и отечественных исследователей, в дальнейшей оценке сократительной способности миокарда был использован галектин-3. Выбор в пользу данного маркера был сделан, во-первых, за счет его способности к контролю и запуску механизмов воспаления и противовоспалительной защиты; во-вторых, потому, что пациенты исследуемой группы имеют особый иммуновоспалительный статус. Среднее значение для группы ХСН и ОА составило $42,0 \pm 10,5$ нг/мл, в группе ХСН без ОА – $20,1 \pm 4,1$ нг/мл ($p=0,0001$). Возможно, полученные результаты косвенно указывают на больший объем массы фиброзированного миокарда при отсутствии выраженных различий в ФК ХСН, по данным параметров эхокардиографии и уровней NT-proBNP.

Несомненно, оценка почечной функции является важным параметром при обследовании пациентов с сердечной недостаточностью. С учетом особенностей течения сердечной недостаточности на фоне дегенеративно-воспалительных процессов ожидаемо были получены негативные последствия приема НПВП в группе пациентов с ОА. Так, уровень креатинина в группе ХСН и ОА соответствовал $83,0 \pm 17,3$ мкмоль/л, в группе ХСН без ОА – $67,2 \pm 15,3$ мкмоль/л ($p=0,0001$). При исследовании уровня СКФ были получены значимые различия: в группе ХСН и ОА уровень СКФ составил $63,5 \pm 11,6$ мл/мин, в группе ХСН без ОА – $87,7 \pm 15,9$ мл/мин ($p=0,0001$).

Одним из актуальнейших вопросов лечения пациентов с ОА, в частности коленных суставов, является выбор противовоспалительного препарата, который должен максимально сочетать свойства эффективности и безопасности. С учетом

известных побочных эффектов НПВП на течение АГ, сердечной и почечной недостаточности целью было исследование наличия разницы в выборе НПВП именно почечной функции, так как последняя в большей степени будет обуславливать течение ХСН.

При оценке значения выбора селективности НПВП на почечную функцию разницы получено не было: среднее значение СКФ для пациентов, принимающих кетопрофен и диклофенак, составило $61,9 \pm 12,4$ мл/мин, мелоксикам – $61,4 \pm 10,8$ мл/мин ($p=0,9$).

С учетом отсутствия зависимости уровня СКФ от выбора НПВП было выдвинуто предположение о влиянии кратности приема препарата на параметр почечной фильтрации. Результаты показали статистически значимую зависимость от кратности приема разовой дозы НПВП, эквивалентной 75 мг диклофенака, более чем 2 раза в неделю. Таким образом, уровень СКФ сохранялся на достаточно высоком уровне при кратности приема суточной дозы НПВП 1-2 раза в неделю и составил $87 \pm 2,6$ мл/мин вне зависимости от выбора селективности препарата. При этом не было получено статистически значимого влияния на почечную функцию по сравнению с контролем ($p=0,32$). Вероятно, данную кратность можно считать более безопасной в данной группе пациентов.

Однако, по нашему мнению, нельзя ограничиваться полученными результатами. Таким образом, исследования по данному вопросу, вероятно, можно считать актуальными и перспективными ввиду достаточно широкого спектра НПВП и отсутствия четких рекомендаций по выбору противовоспалительных препаратов в группе пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и ОА коленных суставов.

Также была выявлена статистически значимая корреляция уровня СКФ с NT-proBNP в группе пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов: $r=-0,49$ ($p=0,014$).

При оценке особенностей иммуновоспалительного статуса в группе ХСН и ОА были получены статистически значимые различия в уровнях СРБ: $8,4 \pm 1,2$ и $1,7 \pm 0,3$ мг/л в группе без ОА ($p<0,0001$); ИЛ-1 – $5,9 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 1,1$ пг/мл

соответственно ($p < 0,0001$), ИЛ-10 – $3,5 \pm 0,6$ против $1,5 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,0001$). Однако не было различий в уровне ФНО- α – $1,9 \pm 0,17$ и $1,7 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p = 0,2$).

Для более детальной оценки иммуновоспалительных особенностей пациенты группы ХСН и ОА были сформированы в подгруппы в зависимости от стадии ОА (II, III и IV соответственно). На первый план выходит статистически значимая разница уровня СРБ при всех стадиях ОА, по сравнению с контролем, которая, на первый взгляд, является весьма закономерной. При анализе остальных маркеров наблюдались результаты несколько иного характера. При исследовании уровня ФНО- α не было получено статистически значимой разницы между пациентами, имеющими II и III стадию ОА, и пациентами с ХСН без ОА. Однако отмечалась значимая разница между пациентами с ХСН и ОА IV стадии и пациентами с ХСН без ОА – $3,7 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,0001$).

Значимые уровни ИЛ-1 были обнаружены у пациентов с III и IV стадиями ОА по сравнению с пациентами контрольной группы: $3,2 \pm 1,04$ и $11,6 \pm 1,3$ пг/мл против $2,6 \pm 0,8$ пг/мл ($p = 0,005$ и $p < 0,0001$ соответственно).

При исследовании уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не было получено статистически значимой разницы между пациентами, страдающими сердечной недостаточностью со II стадией ОА, и больными контрольной группы. Значимая разница уровня цитокина ИЛ-10 наблюдалась у пациентов подгрупп III-IV стадиями ОА по сравнению с пациентами контрольной группы: $2,0 \pm 0,4$ и $5,8 \pm 0,8$ пг/мл против $1,5 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p = 0,006$ и $p < 0,0001$).

Таким образом, особенность иммуновоспалительного статуса у пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов на ранних стадиях, заключается в поддержании достаточно высокого противовоспалительного потенциала. Данное предположение основано на отсутствии статистически значимой разницы в уровне противовоспалительного цитокина ИЛ-10 между пациентами с ХСН, страдающими ОА II стадии и пациентами с ХСН без ОА: $1,1 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,8$ пг/мл ($p = 0,06$). С учетом полученных данных, необходим тщательный скрининг

пациентов, у которых на ранних стадиях возможно проведение адекватной противовоспалительной терапии с целью купирования болевого синдрома и предупреждения деструкции суставного хряща.

Для дальнейшей оценки клинико-патогенетических взаимосвязей в группе ХСН и ОА проведена оценка возможных взаимосвязей показателей иммуновоспалительного статуса с такими параметрами, как ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, NT-proBNP и галектин-3. Таким образом, выявлены статистически значимые корреляции между уровнями ИЛ-1 и ФВ ЛЖ; $r = -0,35$ ($p = 0,014$), что указывает на важность уменьшения воспалительного процесса не только в отношении течения ОА коленных суставов, но и в предупреждении прогрессии ХСН. Также получена статистически значимая корреляция между СРБ и галектина-3; $r = -0,35$ ($p = 0,03$). Однако интерпретировать значение данной связи в настоящее время затруднительно, и необходимы дальнейшие исследования.

При изучении зависимости ФК ХСН от уровней ИЛ в группе страдающих ОА получены значимые данные о возрастании концентрации последних у пациентов, имеющих II ФК ХСН. Подобной зависимости у пациентов с I ФК найдено не было. В совокупности с повышенным уровнем галектина-3, обуславливающим, вероятно, более выраженный фиброз миокарда, это может указывать на неблагоприятный исход сердечной недостаточности по сравнению с пациентами, не имеющими ОА.

На завершающем этапе работы был проведен сравнительный анализ показателей липидограммы. У пациентов с ХСН и ОА по сравнению с пациентами с ХСН без ОА наблюдаются значимо повышенные уровни ОХ – 5,6 (2,5–8,1) против 4,9 (3,0–8,3) ммоль/л ($p = 0,0008$), ХС ЛПНП – 2,9 (2,1–5,7) против 2,5 (1,4–4,7) ммоль/л ($p = 0,02$) и ХС ЛПВП – 1,6 (0,7–3,7) против 2,3 (1,2–4,3) ммоль/л ($p = 0,0001$). Важным наблюдением, по нашему мнению, является определение статистически значимых взаимосвязей между галектином-3 и ХС ЛПВП в группе пациентов с ХСН и ОА коленных суставов; $r = -0,35$ ($p = 0,014$). Также обнаружена значимая корреляция между NT-proBNP и ОХ; $r = -0,45$ ($p = 0,006$); NT-proBNP и ТГ $r = -0,35$ ($p = 0,045$). Полученные ассоциации, вероятно,

указывают не только на более выраженные нарушения липидного обмена в данной группе, но и на возможную связь с воспалительными процессами. Параметры липидограммы являются одними из ключевых факторов неблагоприятного исхода ИБС и, следовательно, ХСН. Закономерно предположить, что такие пациенты нуждаются в более агрессивной гиполипидемической терапии с обязательной оценкой ее безопасности как на краткосрочном, так и долгосрочном этапах.

Резюмируя все вышесказанное, закономерным и обоснованным, по нашему мнению, является утверждение о необходимости расширения спектра препаратов в принятых стандартах, применяющихся для лечения, как сердечной недостаточности, так и ОА коленных суставов [66]. Например, по данным Е.Ю. Алексенко, применение хондроитин-глюкозаминового комплекса у пациентов страдающих первичным ОА и АГ, приводит к снижению уровня холестерина. Что касается повышения эффективности и безопасности терапии ОА, стоит отметить работу Е.А. Леушиной и О.В. Симоновой (2013), касающейся положительного опыта применения диацериина при ОА суставов кистей [38].

Изучение свойств вышеуказанных мер препаратов у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и заболеваний опорно-двигательного аппарата, требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Пациенты в группе ХСН и ОА коленных суставов имеют сниженные показатели качества жизни по сравнению с пациентами группы ХСН без ОА. Наиболее выраженные различия были получены в шкалах уровня боли ($38,4 \pm 5,1$ и $59,1 \pm 6,1$), ролевого ($29,7 \pm 2,1$ против $76,2 \pm 7,3$) и физического функционирования ($23,8 \pm 2,5$ против $60 \pm 11,7$ в группе контроля), а также эмоционального состояния ($25,5 \pm 6,6$ и $77, \pm 12,9$). Выявлены корреляции между уровнем эмоционального состояния и ИММЛЖ ($r = -0,41$), а также выраженностью боли и NT-proBNP ($r = -0,32$).

2. У пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, наряду с отсутствием различий в ЭхоКГ и концентрации NT-proBNP, отмечается более высокий уровень галектина-3 по сравнению с пациентами группы без ОА ($42,0 \pm 10,5$ нг/мл в группе ХСН и ОА и $20,1 \pm 4,1$ нг/мл – в группе ХСН без ОА).

3. Прием НПВП в разовых дозах, эквивалентных 75 мг диклофенка более двух раз в неделю, ухудшает почечную функцию у больных с сочетанием ХСН и ОА коленных суставов. СКФ у пациентов с ХСН без ОА выше, чем у больных, с ОА коленных суставов, вне зависимости от вида НПВП: $61,9 \pm 12,4$ (для неселективных) и $61,4 \pm 10,8$ мл/мин (для селективных) по сравнению с контролем $87,7 \pm 15,9$ мл/мин. Установлена ассоциация между уровнем NT-proBNP и СКФ в группе пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов.

4. У пациентов с ХСН и ОА коленных суставов, по сравнению с пациентами с ХСН без ОА, были выше уровни СРБ ($8,4 \pm 1,2$ против $1,7 \pm 0,3$ мг/мл), ИЛ-1 – ($5,9 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 1,1$ пг/мл), ИЛ-10 ($3,5 \pm 0,6$ и $1,5 \pm 0,1$ пг/мл). Содержание ФНО- α в сыворотке пациентов изучаемых групп не различались. Также в группе ХСН и ОА выявлена зависимость уровня воспалительных цитокинов от выраженности симптоматики ХСН: при увеличении ФК ХСН с I до II уровня ИЛ-1 увеличивается с $4,6 \pm 1,5$ до $22,1 \pm 7,2$ пг/мл; ИЛ-10 – с $3,6 \pm 0,5$ до $4,7 \pm 1,5$ пг/мл;

ФНО- α – с $1,1 \pm 0,5$ до $9 \pm 2,3$ пг/мл соответственно; обнаружена корреляция между ФВ ЛЖ и ИЛ-1 ($r = -0,35$).

5. При оценке параметров липидограммы в группе ХСН и ОА, по сравнению с контролем, были выше средние уровни ОХ – $5,6$ ($2,5-8,1$) против $4,96$ ($3,0-8,3$) ммоль/л, ХС ЛПНП – $2,9$ ($2,1-5,7$) против $2,5$ ($1,4-4,7$) ммоль/л, а также ниже уровень ХС ЛПВП – $1,6$ ($0,7-3,7$) против $2,3$ ($1,2-4,3$) ммоль/л. В группе пациентов с ХСН и ОА выявлены корреляции между уровнем галектина-3 и ХС ЛПВП ($r = -0,35$), а также между уровнем NT-proBNP с ОХ ($r = -0,45$) и ТГ ($r = -0,35$).

Практические рекомендации

1. При лечении пациентов страдающих ХСН и ОА коленных суставов, необходимо учитывать низкие показатели жизни по сравнению с пациентами без ХСН.

2. При обострении боли в связи с необходимостью приема НПВП должен проводиться скрининг уровня сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации с целью коррекции их дозировки. Кратность приема НПВП в дозах, эквивалентных 75 мг диклофенака, не более 2 раз в неделю может быть более безопасной в отношении почечной функции у больных с сочетанием ХСН и ОА.

3. Пациентам с ХСН и ОА коленных суставов необходим более жёсткий контроль параметров липидограммы, а также, возможно, назначение более агрессивной липидоснижающей терапии.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования могут быть посвящены проспективному наблюдению данной категории больных с целью оценки влияния сочетанной патологии на прогноз течения ХСН и вероятность развития преждевременной летальности. Важным аспектом является разработка специфических терапевтических подходов, которые были бы направлены на уменьшение негативного влияния лекарственных препаратов, применяемых для лечения ОА, на течение ХСН. Целесообразно рассмотрение индивидуализированных для данной категории пациентов методики лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1,10	интерлейкин-1,10
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
КАГ	коронароангиография
КСО	конечный систолический объем
КСР	конечный систолический размер
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КЖ	качество жизни
ЛЖ	левый желудочек
ХС ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ХС ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	остеоартроз
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОХ	простагландины
ПГ	общий холестерин
РААС	ренини-ангиотензин-альдостероновая система
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации

СРБ	С – реактивный белок
СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УО	ударный объем
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФНО α	фактор некроза опухоли альфа
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХОЗЛ	хронические обструктивные заболевания легких
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ-2	циклооксигеназа-2
ЭхоКГ	эхокардиография
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭКС	электрокардиостимулятор
BNP	мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	предсердный натрийуретический пептид

Список литературы

1. *Агеев, Ф.Т.* Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев, А.Г. Азизова // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12, №2. – С.108–114.
2. *Алексеева, Л.И.* Перспективные направления терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева, Е.М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 3. – С. 247–250.
3. *Алексеева, Л.И.* Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева // Лечащий врач. – 2015. – №1. – С. 64–69.
4. *Алексенко, Е.Ю.* Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия и агрегационная способность тромбоцитов у больных первичным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №1. – С. 21.
5. *Алексенко, Е.Ю.* Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – Т.4, № 4. – С. 53–60.
6. *Алексенко, Е.Ю.* Оценка маркеров воспаления и показатели оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т.26, №1. – С. 54–58.
7. *Алексенко, Е.Ю.* Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99, №8. – С. 106–109.
8. *Анкудинов, А.С.* Влияние нестероидных противовоспалительных средств на почечную фильтрацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №4. – С. 44–49. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2015/4/9.pdf>

9. Анкудинов, А.С. Галектин-3 и предсердный натрийуретический пептид: диагностические и прогностические возможности у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин, О.В. Колбасеева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №5. – С. 43–46.

10. Анкудинов, А.С. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №6. – С. 109–112.

11. Анкудинов, А.С. Исследование уровня галектина-3 у пациентов страдающих хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Российский Национальный конгресс кардиологов. Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечнососудистыми заболеваниями в России: материалы конгресса (Москва, 2015) – М., 2015. – С. 70.

12. Анкудинов, А.С. Оценка качества жизни женщин с хронической сердечной недостаточностью, страдающих остеоартрозом коленных суставов (предварительные данные) / А.С. Анкудинов // Сердечная недостаточность XIV: сб. тезисов (Москва, 2014) – М., 2014. – С. 16–17.

13. Анкудинов, А.С. Оценка почечной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов / А.С. Анкудинов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №4, Прил. 1 – С. 9.

14. Анкудинов, А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе / А.С. Анкудинов // Современные проблемы ревматологии. – 2013. – Вып. 5. – С. 22–31.

15. Арутюнов, А.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии: ее взаимосвязь с поражением почек и феноменом соль-чувствительности / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Л.Г. Оганезова // Клиническая нефрология. – 2013. – №2. – С. 67–72.

16. *Белялов, Ф.И.* Многодневная динамика симптомов депрессии и тревоги при нестабильной стенокардии / Ф.И. Белялов, С.Г. Куклин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – Т.28, №4. – С.35–39.

17. *Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)* / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, Ю.В. Мареев, Ю.Н. Беленков // Журнал сердечная недостаточность. – 2004. – Т.5, № 1. – С. 4–7.

18. *Борисов, С.Н.* Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка / С.Н. Борисов, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.68, №6. – С. 344–349.

19. *Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине* / А.И. Мартынов, А.В. Наумов, А.Л. Вёрткин [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 39–62.

20. *Верткин, А.Л.* Остеоартроз в практике врача-терапевта / А.Л. Верткин, Л.И. Алексеева, А.В. Наумов // Русский медицинский журнал. – 2008. – №7. – С. 476–480.

21. *Верткин, А.Л.* Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии / А.Л. Верткин, А.В. Наумов // Русский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 19–25.

22. *Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза* / Н.В. Алексеева, Г.В. Сидорова, В.Ф. Лебедев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т.90, № 7. – С. 188–190.

23. *Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа* / Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, М.С. Конышева [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – №2.– С.17–21.

24. *Горяев, Ю.А.* Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида у больных ревматическими пороками сердца / Ю.А. Горяев, А.Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т.88, №5. – С. 149–151.

25. *Данчинова, А.М.* Исследование качества жизни больных остеоартрозом в г. Улан-Удэ / А.М. Данчинова, Т.И. Батудаева, Л.В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т.105, №6. – С. 193–195.

26. *Данчинова, А.М.* Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия / А.М. Данчинова, Т.И. Батудаева, Л.В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т.113, №6. – С.112–114.

27. *Драпкина, О.М.* Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12, №6. – С. 364–372.

28. *Елисеев, О.М.* Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний / О.М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2003. – Т.9, №4. – С. 40–45.

29. *Калягин, А.Н.* Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1) / А.Н. Калягин, Н.Ю. Казанцева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т.50, №1. – С.97-101.

30. *Калягин, А.Н.* Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Определение и эпидемиология (сообщение 1) / А.Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т.61, №3. – С. 93–97.

31. *Каратаев, А.Е.* Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике / А.Е. Каратаев // Современная ревматология. – 2014. – №1. – С. 64–72.

32. *Клинико-психологическая* характеристика и приверженность к лечению больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста / Е.В. Ефремова, И.А. Сабитов, А.М. Шутов [и др.] // Известия высших

учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 1 (21). – С. 33–39.

33. *Когнитивные* расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12, №5. – С. 282

34. *Коморбидность*, метилирование ДНК и аутоиммунитет при диабет-ассоциированном остеоартрите: поисковое исследование / И.В. Ширинский, О.В. Сазонова, Н.Ю. Калиновская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, № 4. – С. 327–334.

35. *Копылова, Д.А.* Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением интерлейкина-4 крови / Д.А. Копылова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т.27, № 2. – С. 74–77.

36. *Куклин, С.Г.* Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста / О.В. Федоришина, К.В. Протасов, С.Г. Куклин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т.121, №6. – С. 58–61.

37. *Леганова, Н.М.* Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом: влияние на гемодинамику / Н.М. Леганова, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т.100, №1. – С.98–100.

38. *Леушина, Е.А.* Применение диацерила при остеоартрозе суставов кистей / Е.А. Леушина, О.В. Симонова // Лечебное дело. – 2013.– №1.– С.62–65.

39. *Мареев, В.Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков. – М.: Медиа Медика, 2000. – 266 с.

40. *Мареев, В.Ю.* Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСНЖ: снова о проблеме ХСН с сохранной

систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Журнал сердечная недостаточность. – 2006.– Т.7, № 4.– С.164–171.

41. *Мендель, О.И.* Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №21. – С. 1472–1475.

42. *Меньшикова, Л.В.* Остеоартроз: инвалидность у лиц трудоспособного возраста в Иркутской области / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т.90, № 7. – С. 204–206.

43. *Морозова, Т.Е.* Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / Т.Е. Морозова, С.М. Рыкова // Consilium medicum. – 2010. – Т.12, №9. – С.85–94.

44. *Насонов, Е.Л.* Кардиоваскулярные проблемы ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4. – С.4–9.

45. *Насонов, Е.Л.* Современные направления в фармакотерапии остеоартроза / Е.Л. Насонов // Consilium medicum. – 2001.– №3. – С.408–415.

46. *Национальные* рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, № 7. – С. 379–472.

47. *Оптимальное* лечение остеоартрита у пациентов с сопутствующими заболеваниями / О.И. Мендель, А.В. Наумов, А.Л. Верткин [и др.] // Украинский ревматологический журнал. – 2010. –Т.4, №42. – С .12–15.

48. *Остеоартроз* как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, А.Л. Верткин [и др.] // Украинский ревматологический журнал. – 2010. –Т.3, №41. – С .13–16.

49. *Остеоартроз:* финансовые затраты на одного больного / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова, П.С. Голубева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т.97, № 6. – С.163–165.

50. *Отдаленные* результаты применения препарата структум (по материалам многоцентрового исследования) / О.И. Мендель, А.В. Наумов, А.Л.

Верткин [и др.] // Украинский ревматологический журнал. – 2006. – Т.1, №23. – С.10–12.

51. *Патология* респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.Д. Баздырев, Ю.В. Байракова, Я.В. Казачек [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т.112, №5.– С. 46–50.

52. *Первые* результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, №3. – С. 116–121.

53. *Прогностическое* значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом / Е.С. Симакова, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 44–47.

54. *Протасов, К.В.* Распространенность ожирения и его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском среди работающего городского населения Монголии / К.В. Протасов, Т. Мягмарсурен // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т.34, №5. – С.102–109.

55. *Протасов, К.В.* Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии / К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, О.В. Федоришина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т.17, №5. – С. 448–453.

56. *Ребров, А.П.* Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии терафлексом / А.П. Ребров, И.А. Харитоновна // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 74, №7. – С. 47–50.

57. *Реброва, О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

58. *Ревматология:* нац. рук. / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 737 с.

59. *Роль* активных форм кислорода и белков семейства Bcl-2 в реализации ФНО- α -опосредованного апоптоза лимфоцитов / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, О.Б. Жукова [и др.] // Биохимия. – 2011. – Т.7, № 2. – С. 38–39.

60. *Руденко, Т.Е.* Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.П. Васильева // Клиническая нефрология . – 2013. – №2. – С. 5–9.

61. *Рязанцева, Н.В.* Митогенактивируемые протеинкиназы JNK и p38 являются редоксзависимыми молекулярными мишенями нарушения апоптоза при окислительном стрессе / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Е.В. Кайгородова // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40, № 2. – С. 3–11.

62. *Сивожелезова, О.К.* Качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О.К. Сивожелезова, К.М. Иванов // Вестник ОГУ. – 2014. – №6. – С. 160.

63. *Соман, О.С.* Определение и эпидемиология хронической сердечной недостаточности / О.С. Соман, А.Н. Калягин, А.С. Анкудинов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 134, №3. – С. 33–37.

64. *Сравнительная* характеристика изменения показателей качества жизни у больных остеоартрозом при лечении мидокалмом и диклофенаком / Е.Л. Никонов, С.А. Алексенко, А.Г. Аматыняк [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 23. – С.17–20.

65. *С-реактивный* белок и интерлейкин-6 при поражении органов мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью: отчет о НИР / В.А. Дмитриев. – М.: Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 2006. – 102 с.

66. *Стародубцева, И.А.* Фармакотерапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии / И.А. Стародубцева // Фарматека. – 2015. – №19. – С. 43–46.

67. *Твердофазные* системы для исследования углеводной специфичности галектинов / Е.М. Рапопорт, Т.В. Почечуева, О.В. Курмышкина [и др.] // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 3. – С. 380–390.

68. *Тревожно-депрессивные* расстройства и сердечно-сосудистые заболевания: клинические взаимосвязи и современные подходы к терапии / Ю.А. Васюк, Т.В. Довженко, М.В. Семиглазова, В.Н. Краснов // Сердце. – 2012. – Т.1, № 3. – С. 155–164.

69. *Хроническая* сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. –336 с.

70. *Целуйко, В.Й.* Динамика изменения уровня галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью при шестимесячном наблюдении / В.Й. Целуйко, Н.В. Матвийчук, К.Ю. Киношенко // Международный медицинский журнал. – 2013.– №2. – С.35–37.

71. *Чичасова, Н.В.* Остеоартроз и коморбидность: проблемы выбора нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.В. Чичасова // Фарматека. – 2015. – 319. – С. 7–13.

72. *Ширинский, И.В.* Биомаркеры атеросклероза у больных диабет-ассоциированным остеоартритом / И.В. Ширинский, О.В. Сазонова, В.С. Ширинский // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №5. – С. 23–28.

73. *Эволюция* инсулинорезистентности на примере больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Л.В. Квиткова, Т.С. Еленская, О.П. Благовещенская [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т.26, №4. – С. 4–2.

74. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis [et al.] // Ann Intern Med. – 1999. – Vol.130. – P. 461–470.*

75. *A predominance of heart failure in the Heart of Soweto Study cohort: emerging challenges for urban African communities / S. Stewart, D. Wilkinson, C. Hansen [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 2360–2367.*

76. *Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This*

Phenomenon / J. Lu, A. Deshmukh, X. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 95–99.

77. *All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study* / E. Nüesch, P. Dieppe, S. Reichenbach [et al.] // *BMJ* 2011. – Vol. 342. – P.11–65.

78. *Alpert, M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome* /M.A. Alpert // *Am J Med Sci*. – 2001. – Vol. 321, N 4. – P. 225–236.

79. *American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee* / M.C. Hohberg [et al.] // *Arthritis Care Res*. – 2012. – Vol. 64. – P. 465–474.

80. *Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction* / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, M.M. Redfield [et al.] // *Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47. – P. 345–353.

81. *An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)* / O. Bruyere [et al.] // *Sem. Arthr. Rheum*. – 2014. – Vol. 44. – P. 252–263.

82. *An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer* / G.A. Rabinovich, F.T. Liu, M. Hirashima [et al.] // *Scand. J. Immunol*. – 2007. – Vol. 66. – P. 143–158.

83. *Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial* / E.S. Chung, M. Packer, K.H. Lo [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 3133–3140.

84. *Arthritis*: its prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases in the United States, 1999 to 2008 / K.L. Ong, B.J. Wu, B.M. Cheung [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2013. – Vol. 23. – P.80–86.

85. *Baseline* and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT / I.S. Anand, T.S. Rector, M. Kuskowsk [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol.15, N 5. – P.511–518.

86. *Body* mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh, [et al.] // *Am Heart J.* – 2008. – Vol.156, N 1. – P.13–22.

87. *Braunwald, E.* The heart as an endocrine organ / E. Braunwald, D.C. Harrison, C.A. Chidsey // *Am. J. Med.* – 1964. – Vol. 36. – P. 1–4.

88. *Broder, H.* Chemotherapy and cardiotoxicity / H. Broder, R.A. Gottlieb, N.E. Lepor // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 9. – P. 75–83.

89. *Chronic* kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 1048–1056.

90. *Cohn, J.N.* A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345, N 23. – P. 1667–1675.

91. *De Boer, R. A.* Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. de Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43, N 1.– P. 60–68.

92. *De Filippi, Ch. R.* Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression / Ch.R. de Filippi, G.M. Felker // *US Cardiology.* – 2010. – Vol. 7, N 1. – P. 67–70.

93. *De Frances C.J.,* National Hospital Discharge Survey / C.J. DeFrances, M.N. Podgornik // *Adv Data.* – 2006. – Vol. 371. – P. 1–19.

94. *Detection* of viral genome in the myocardium: lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy / F. Kuethe, H.H. Sigusch, K. Hilbig [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 850–858.

95. *Diagnostic* and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure / F. Gustafsson, F. Steensgaard-Hansen, J. Badskjaer [et al.] // *Card Fail.* – 2005. – Vol. 11. – P. 15–20.

96. *Echocardiography* / P. Leeson [et al.] – Oxford University Press, 2007. – P.198–203.

97. *ESC Guidelines* for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 803–869.

98. *ESC Guidelines* on the management of stable coronary artery disease 2013: The Task Force on the management of stable coronary disease of the European Society of Cardiology / J.L. Zamorano [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.

99. *Estimates* of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II / R.C. Lawrence, D. T. Felson, C .G. Helmick [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, N 1. – P.26–35.

100. *EULAR Recommendations* 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Dohert [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1145–1155.

101. *Evidence* of oxidative stress in chronic heart failure in humans / J. McMurray, M. Chopra, I. Abdullah [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1493–1498.

102. *Expression* and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues / H. Kim, J. Lee, J.W. Hyun [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2007. – Vol.31, N 7. – P. 655–662.

103. *Fonarow, G.C.* Epidemiology and risk stratification in acute heart failure/ G.C. Fonarow // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 200–207.

104. *Forecasting* the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, N8. – P.933–944.

105. *Galectin-3* functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils / A. Karlsson, K. Christenson, M. Matlak M [et al.] // *Glycobiology.* – 2009. – Vol.19, N 1. – P. 16–20.

106. *Galectin-3* in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G.M. Felker, M. Fiuzat, L.K. Shaw [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol.5, N 1. – P.72–78.

107. *Galectin-3* is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure / D.J. Lok, S.I. Lok, P.W. Bruggink-Andre de la Porte [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2013. – Vol.102, N 2. – P.103–110.

108. *Galectin-3* predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / L. Gullestad, T. Ueland, J. Kjekshus [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 18. – P. 2290–2296.

109. *Gray zone* BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study / C.K. Brenden, J.E. Hollander, D. Guss [et al.] // *Am Heart.* – 2006. – Vol. 151. – P. 1006–1011.

110. *Griffin, T.M.* The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis / T.M. Griffin, F. Guilak // *Exerc Sport Sci Rev.* – 2005. – Vol. 33. N4. – P.195–200.

111. *Heart* disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol.125. – P. 122–127.

112. *Heart* failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? / Rutten, F.H. [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8. – P. 706–711.

113. *Hochberg, M.C.* Mortality in osteoarthritis / M.C. Hochberg // Clin Exp Rheumatol. – 2008. – Vol. 67. – P.40–44.

114. *Hogg, K.* Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function / K. Hogg, J. McMurray // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2005. – Vol. 47. – P. 357–366.

115. *Hoyne, G.F.* Mechanisms that regulate peripheral immune responses to control organ-specific autoimmunity / G.F. Hoyne // Clin. Dev. Immunol. – 2010. – Vol. 4, N 11. – P. 60–68.

116. *Increasing* expenditure on health care incurred by diabetic subjects in a developing country: a study from India / A. Ramachandran, S. Ramachandran, C. Snehalatha [et al.] // DiabetesCare. – 2007. – Vol.11. – P.252 –256.

117. *Individual* and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease / M.G. Andreassi, D. Adlerstein, C. Carpeggiani [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, N 2. – P. 409 – 415.

118. *Inflammation* as a therapeutic target in heart failure? A Scientific Statement From the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / S. Heymans, E. Hirsch, S. Anker [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2009. – Vol. 11. – P. 119–129.

119. *Insulin* resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study / S.J. Robins, A. Lyass, J.P. Zachariah [et al.] // Arterioscler Tromb Vasc Biol. – 2011. – Vol. 31, N 5. – P.1208–1214.

120. *Investigation* into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries / C. Berry, C.A. Hamilton, M.J. Brosnan [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2206–2212.

121. *Isometric* quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis / R.M. Palmieri-Smith, A.C. Thomas, C. Karvonen-Gutierrez [et al.] // Am J Phys Med Rehabil. – 2010. – Vol.89. – P. 541–548.

122. *Kadam, U.T.* Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walesm / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Croft // *Ann Rheum Dis.* – 2004. Vol. 63. – P. 408–414.

123. *Klein, J.D.* Corin: an ANP protease that may regulate sodium reabsorption in nephrotic syndrome / J.D. Klein // *Kidney International.* – 2010. – Vol. 78, N 7. – P. 635–637.

124. *Lavie, C.J.* Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox / C.J. Lavie, A.F. Osman, R.V. Milani // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, N7. – P. 891–894.

125. *McDonagh T.A.* Screening for asymptomatic left ventricular dysfunction using B-type natriuretic Peptide / T.A. McDonagh, K. McDonald, A.S. Maisel // *Congest. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 14, N. 1. – P. 5–8.

126. *Neurohormonal* modulation in heart failure of ischemic etiology: correlates with left ventricular remodeling / R. Latini, S. Masson, L. Staszewsky [et al.] // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2006. – Vol. 3. – P. 157–163.

127. *Noncardiac* comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure / J.B. Braunstein, G.F. Anderson, G. Gerstenblith [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2003. – Vol.42, N7. – P. 1226–1233.

128. *NT-proBNP* testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study / J.L. Januzzi, R. van Kimmenade, Lainchbury [et al.] // *Eur Heart.* – 2006. – Vol. 27. – P. 330–337.

129. *NT-proBNP*: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function / M. Bay, V. Kirk, J. Parner [et al.] // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P.150–154.

130. *OARSI* Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon [et al.] // *Ostheoarthr. Cartilage.* – 2014. – Vol. 22. – P. 363–388.

131. *OPT-CHF* Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study / J.M. Hare, B. Mangal, J. Brown [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 2301–2309.

132. *Oreopoulos, A.* Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh // AmHeart J. – 2008. – Vol. 156, N 1. – P. 13–22.

133. *Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors* / D.T. Felson, R.C. Lawrence, P.A. Dieppe [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 133. – P. 635–646.

134. *Overweight* and obesity as determinant of cardiovascular risk the Framingham experience / W.P. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan [et al.] // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162, N 16. – P.1867–1872.

135. *Page, J.* Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients / J. Page, D. Henry // Arch. Int. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 777–784.

136. *Plasma* brain natriuretic peptide as a prog-nostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension / N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 865–870.

137. *Predicting* mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model / D.S. Lee, P.C. Austin, J.L. Rouleau [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290, N 19. – P. 2581–2587.

138. *Predictors* of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer [et al.] // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 65–75.

139. *Preserved* Frank-Starling mechanism in human end stage heart failure / J. Weil, T. Eschenhagen, S. Hirt [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 37. – P. 541– 548.

140. *Prevalence* of cardiovascular disease risk factors among US adults with selfreported osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition

Examination Survey / G. Singh, J.D. Miller, F.H. Lee [et al.] // *Am J Manag Care.* – 2002. – Vol. 8. – P. 383–391.

141. *Rauchhaus, M.* The endotoxin-lipoprotein hypothesis / M. Rauchhaus, A.J. Coats, S.D. Anker // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 930–933.

142. *Recommendation* for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *EurJEchocardiogr.* – 2006. – Vol.7, N.2. – P.79–108.

143. *Recommendations* for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.

144. *Reslan, O.M.* Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy / O.M. Reslan, R. Khalil // *Rev Recent Clin Trials.* – 2012. – Vol. 7, N 1. – P. 47–70.

145. *Roubille, C.* The effects of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Roubille, V.Richer, T. Starnino // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 480–489

146. *SF-36* Health Survey Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski [et al.] // Boston: The Health Institute, New England Medical Center. – 1993. – 345 p.

147. *SHAPE* Study Group. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians / W.J. Remme, J.J. McMurray, F.D. Hobbs [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1739–1752.

148. *Shiono, R.* BNP. Quantative immunoradiometric assay kit for the determination of human brain (B-type) natriuretic peptide in plasma // Shionoria, Osaka, Japan; Shionogi&Co., LTD. – 2002. – P. 7–10.

149. *Targeted* anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D.L. Mann, J.J. McMurray, M. Packer [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1594 –1602.

150. *The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip* / R. Altman, G. Alarcon, D. Appelrouth [et al.] // *Arthritis Rheum.*—1991. — Vol. 34. — P.505–514.

151. *The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study* / A.A. Guccione, D.T. Felson, J.J. Anderson [et al.] // *Am J Public Health.* — 1994. — Vol. 84, N 3. — P. 351–358.

152. *The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study* / J.L. Januzzi, C.A. Camargo, S. Anwaruddin [et al.] *Am J Cardiol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 948–954.

153. *The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair* / F. Guilak, B. Fermor, F.J. Keefe [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* — 2004. — Vol. 423. — P. 17–26.

154. *Transcardiac increase in norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure* / T. Tsutamoto, K. Nishiyama, H. Sakai [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2008. — Vol. 10. — P. 1208–1214.

155. *Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase* / U. Landmesser, S. Spiekermann, S. Dikalov [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 3073–3078.

156. *Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme* / S.J. Pocock, J.J. McMurray, J. Dobson [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2641–2650.

157. *What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination?* / G.I. Galasko, S.C. Barnes, P. Collinson [et al.] // *Eur Heart.* — 2006. — Vol. 27. — P. 193–200.

158. *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Электронный ресурс]* / 2013 World Medical Association.

64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. – Режим доступа: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>.

159. World Health Organization. Global Status Report on Non-communicable Diseases 2010. Geneva [Электронный ресурс] / World Health Organization 2011. – Режим доступа: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en.

160. Zile, M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I; diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 11. – P.1387–1390.

Приложение А

Шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС)

(модификация В.Ю. Мареева, 2000):

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое.
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился.
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть.
4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (2+ подушки), 2 – плюс просыпается от удушья, 3 – сидя.
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя.
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких.
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть.
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см.
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка.
10. Уровень САД: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100 мм Нг.

Приложение Б

Критерии диагностики ХСН [ОССН, 2013; ESC, 2012]

Для постановки диагноза СН с низкой ФВ ЛЖ необходимо выявление трех ее компонентов:

Симптомы, типичные для СН.

Клинические признаки, типичные для СН*.

Низкая ФВ ЛЖ.

Для постановки диагноза СН с сохранной ФВ ЛЖ необходимо выполнение четырех условий:

Симптомы, типичные для СН.

Клинические признаки, типичные для СН*.

Нормальная или слегка сниженная ФВ ЛЖ и отсутствие расширения ЛЖ.

Соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ/расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ.

* – признаки могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН (особенно при ХСН с сохранной ФВ), а также у больных после терапии диуретиками; перечень симптомов и признаков приведён в приложении В.

Приложение В

Симптомы и признаки, типичные для ХСН (ОССН, 2013; ESC, 2012)

Симптом	Признак
<p>Типичные:</p> <p>Одышка</p> <p>Ортопноэ</p> <p>Ночные приступы сердечной астмы</p> <p>Плохая переносимость физической нагрузки</p> <p>Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки</p>	<p>Специфические</p> <p>Набухание шейных вен</p> <p>Гепатоюгулярный рефлюкс</p> <p>Третий тон сердца (ритм галопа)</p> <p>Смещение верхушечного толчка влево</p> <p>Систолический шум</p>
<p>Менее типичные:</p> <p>Увеличение массы тела (>2 кг/нед.)</p> <p>Свистящее дыхание</p> <p>Ночной кашель</p> <p>Потеря массы тела (при выраженной ХСН)</p> <p>Чувство переполнения в животе</p> <p>Потеря аппетита</p> <p>Спутанность сознания (особенно у пожилых)</p> <p>Депрессия</p> <p>Сердцебиение</p>	<p>Менее специфичные:</p> <p>Периферические отеки (лодыжек, крестца, мошонки)</p> <p>Хрипы в легких (крепитация)</p> <p>Притупление в нижних отделах легких (плевральный выпот)</p> <p>Тахикардия</p> <p>Нерегулярный пульс</p> <p>Тахипноэ (>16)</p> <p>Увеличение печени</p> <p>Асцит</p> <p>Кахексия</p>

Приложение Г

Критерии диагностики ОА коленных суставов (Altman R. [et al.], 1991)

Клинические критерии	Клинические, лабораторные и рентгенологические критерии
1. Боль и 2а. Крепитация 2б. Утренняя скованность ≤ 30 мин 2в. Возраст ≥ 38 лет или 3а. Крепитация 3б. Утренняя скованность ≤ 30 мин. 3в. Костные разрастания или 4в. Отсутствие крепитации 4б. Костные разрастания	1. Боль и 2. Остеофиты или 3а. Синовиальная жидкость, характерная для остеоартроза (или возраст ≥ 40 лет) 3б. Утренняя скованность ≤ 30 мин. 3в. Крепитация