

На правах рукописи



АНКУДИНОВ АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск
2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, доцент *Калягин Алексей Николаевич*

Официальные оппоненты:

Зонова Елена Владимировна – доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, профессор

Алексенко Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, заведующий


Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» июня 2016 г. в __ часов на заседании диссертационного совета ДМ208.031.01 при ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100) и на официальном сайте <http://igmaro.ru>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент



Стародубцев Анатолий Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), а также их исход – хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – наносят огромный урон в социальной и экономической сферах всех стран. По оценкам Американской кардиологической ассоциации распространенность ХСН в США, на основе данных Института национального здравоохранения и питания (National Health and Nutrition Examination Survey), с 2005 по 2008 гг. составила 5,7 млн среди американцев ≥ 20 лет. Примерно 80% этих пациентов были моложе 65 лет (Singh G., Miller J.D., Lee F.H., 2002). В Российской Федерации количество пациентов с ХСН составляет около 8 млн человек (Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н., 2006). 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: сахарным диабетом (СД), хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (ХОЗЛ), остеоартрозом (ОА), хронической болезнью почек и др.

На сегодняшний день одной из актуальных задач является изучение клинико-патогенетических 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 более высокая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ОА по сравнению с пациентами контрольной группы, не имеющими ОА (Насонов Е.Л., 2004). Установлено, что атеросклероз коронарных сосудов является причиной смертности пациентов с ОА в 40% случаев (Ong K.L., Wu V.J., Cheung V.M., 2013). Данная связь обусловлена множеством причин: хронический воспалительный процесс, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ухудшающих течение АГ и ХСН, а также миорелаксантов с по-

следующим 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. Это подчёркивает актуальность проблемы.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время изучение особенностей патогенеза и течения сердечно-сосудистой патологии с другими широко распространёнными патологическими состояниями, в частности ОА коленных суставов, является достаточно актуальной проблемой. Исследователи указывают на то, что пациенты с ОА имеют более высокий риск развития сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых (Насонов Е.Л., 2004; Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick G., 2008; McAlindon T.E., 2014; Bruyere O., 2014). Отмечается повышенная частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, заболеваний органов дыхания, сахарного диабета у пациентов, имеющих ОА (Прохорова И.Е., 2007). По данным российских исследователей, частота встречаемости ИБС и АГ у пациентов с ОА составляет 22,6 и 58,0% соответственно (Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В., 2008, 2015). Первичный ОА может значительно ухудшать течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ (Алексенко Е.Ю., Говорин А.В., 2012). Однако на сегодняшний день остается недостаточно изученным течение ХСН, ассоциированной с ОА коленных суставов, особенно у пациентов с сохранной фракцией выброса. Нет данных, касающихся роли воспаления в формировании ХСН. Мало исследовано диагностическое значение иммуномодулирующих цитокинов, а также галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной ОА коленных суставов. 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 не сформулированы (Чичасова Н.В., 2015). Помимо ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний, у таких пациентов отмечается ухудшение

качества жизни, обусловленное наличием хронического болевого синдрома (Алексеева Л.И., 2014). Однако не изучена взаимосвязь параметров качества жизни с основными клиническими симптомами – маркерами диагностики ХСН. Таким образом, изучение данных ассоциаций представляет собой актуальную и до конца не решенную научную задачу, что и определило цель данной работы.

Цель исследования – изучить клиничко-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 пациентов с ХСН и ОА коленных суставов изучить параметры липидного обмена.

Научная новизна исследования. 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 пациен-

тов, 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 и NT-proBNP.

Теоретическая и практическая значимость. Выявлено, что наличие ХСН, ассоциированной с ОА, негативно влияет на повседневный уровень бытовой активности, заметно 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 больных с ХСН и ОА коленных суставов имеется обратная ассоциация между уровнями СКФ и NT-proBNP. Увеличение уровня иммуномодулирующих цитокинов ассоциировано с прогрессированием симптомов ХСН у пациентов с ОА коленных суставов. В группе пациентов с ХСН и ОА отмечаются 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 холестерина 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 методы для оценки морфофункциональных параметров миокард. Методы статистической обработки

полученных результатов включали описательную статистику, сравнительный, корреляционный и регрессионный анализы.

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. У 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 нестероидных противовоспалительных препаратов 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 скорости клубочковой фильтрации с NT-proBNP.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 107 человек. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Применялись 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 ОГАУЗ «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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Иркутск, 18.01.2016 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 «Иркутская городская клиническая больница №1», а также ревматологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский» ОАО «РЖД». Основные положения и выводы диссертации используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 107 женщин, имевших ХСН в результате ИБС, ассоциированной с АГ, и проходивших лечение в ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1». Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

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 исключе-

ния: III и IV функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA; имплантированные электрокардиостимуляторы, 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 (Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., 2000). 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. Диагноз ХСН был подтвержден согласно критериям, представленным в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), а также критериям Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2012). Диагноз ИБС был подтвержден с использованием клинических рекомендаций (ЕОК) (2013). Артериальное давление измеряли трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха. Рассчитывали среднее значение трех измерений. Электрокардиография проводилась на аппарате «Fucuda 12». Гипертрофия левого желудочка 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 укороче-

ния переднезаднего размера ЛЖ в систолу (ΔS , %). Массу миокарда (ММЛЖ) рассчитывали в М-режиме по формуле R. Devereux (1977): $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + \text{толщина МЖП в конце диастолы} + 3СЛЖ \text{ в конце диастолы}) \times 3 - КДР \times 3]$ – 13,6. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) получали с помощью формулы, предложенной Американским эхокардиографическим обществом (Lang R.M., Bierig M., Devereux R.V., 2006). За критерий гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) принимали значения $ИММЛЖ \geq 95 \text{ г/м}^2$. 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 и ИБС. Характер и объем принимаемой терапии в отношении сердечно-сосудистой патологии в исследуемых группах тоже не различался. Диагноз «ОА коленных суставов» был выставлен на основании критериев Р. Альтмана (1991). Рентгенологическое обследование проводилось на аппарате «РДК 50/6» с использованием синечувствительной плёнки Kodak и стандартных позиций для исследования коленных суставов. 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 результатам ультразвукового исследования выявлено в 70% случаев.

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 качества жизни.

К общеклиническим лабораторным методам относилось определение скорости оседания эритроцитов по методике Т.П. Панченкова с целью использования его в оценке иммуновоспалительного статуса. Из биохимических параметров ис-

пользовались данные липидограммы 1-го уровня, уровень креатинина и подсчет СКФ по методике MDRD. Для определения параметров липидограммы применялся селективный дискретный анализатор «COBAS INTEGRA 400plus» с операционной станцией «Windows NT IntelPentium 111800 с 256 MBRAM». Дислипидемия определялась при биохимическом исследовании липидного спектра крови: если общий холестерин превышал 4,9 ммоль/л и/или ХС ЛПНП превышал 3,0 ммоль/л, и/или ХС ЛПВП был ниже 1,3 ммоль/л (для женщин), и/или уровень триглицеридов крови превышал 1,7 ммоль/л. Для диагностики поражения почек и уточнения их функционального состояния рассчитывается уровень СКФ по MDRD-формуле; СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² свидетельствовала о начальных изменениях функции почек. 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 С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

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, определенных 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 (III); статистическую значимость различий средних определяли по Манну – Уитни (Реброва О.Ю., 2002). При проведении корреляционного анализа использо-

вали метод Пирсона для данных, имеющих нормальное распределение, а также метод ранговой корреляции по Спирмену для непараметрических показателей: $r \leq 0,25$ – 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 $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа качества жизни.

Таблица 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.			

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

При сравнении параметров проведенной эхокардиографии в исследуемых группах не было получено статистически значимых различий (таблица 2).

Таблица 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 ($p=0,0001$). При оценке возможной взаимосвязи клинического состояния и морфофункциональных параметров миокарда пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, выделены следующие корреляции: между *RE* (эмоциональное состояние) и ИММЛЖ, где $r = -0,41$ ($p=0,003$), а также между *BP* (уровень боли) и NT-proBNP, где $r = -0,32$ ($p=0,01$).

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 ($p < 0,0001$). 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 ($p=0,0001$). Следующим этапом была оценка роли наиболее часто применяемых медикаментов (НПВП) в развитии почечной дисфункции. В группе больных сочетанной патологией больные, принимающие НПВП, были разделены на подгруппы: принимающие ЦОГ-2-неселек-

тивные НПВП (Кетопрофен, Диклофенак) и принимающие ЦОГ-2-селективные препараты (Мелоксикам). Сравнение проводилось с пациентами, страдающими ХСН без ОА. Полученные результаты (таблица 3) не выявили статистически значимой разницы между подгруппами.

Таблица 3 – 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 статистически значимую зависимость увеличения СКФ от кратности приема НПВП более чем 2 раза в неделю (таблица 4).

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

Таблица 4 – Уровень СКФ в зависимости от кратности приема
НПВП в неделю

Количество 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* – корреляция.

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, существенная разница была отмечена также в уровнях ИЛ-1 и ИЛ-10, однако отсутствовали значимые различия в уровнях ФНО- 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 5).

При сравнительном анализе уровня СРБ была получена статистически значимая разница между пациентами с различными стадиями ОА и контрольной группой. 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.

Таблица 5 – 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
* – <i>p</i> при сравнении с группой пациентов с ХСН без ОА.					

Оценены возможные взаимосвязи между параметрами иммунологического статуса с ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, NT-proBNP и галектином-3 (таблица 6).

Таблица 6 – 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	$r = 0,07$	$r = 0,001$	$r = -0,12$	$r = 0,1$

*– $p < 0,05$ 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. 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 7).

Таблица 7 – Оценка взаимосвязи уровней ИЛ-1,10 и ФНО- α с выраженностью симптомов ХСН в группе с ОА коленных суставов

Медиатор, пг/мл	ФК ХСН	M	SE	b	r	p
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

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

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 8).

Таблица 8 – 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 – 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 9).

Таблица 9 – 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	$r=-0,06$	$r=-0,35^*$
* – $p<0,05$ для коэффициентов корреляции в исследуемой группе.		

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.

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 диклофенака, 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 различалось. 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 в отличие от пациентов 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 вероятности развития преждевременной летальности. Важной задачей 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 методик лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Анкудинов, А.С. Оценка качества жизни женщин с хронической сердечной недостаточностью страдающих остеоартрозом коленных суставов (предварительные данные) / А.С. Анкудинов // *Сердечная недостаточность XIV* (Москва, 10–11 декабря 2014): материалы конгр. – М., 2014. – С. 16–17.

3. *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.

4. 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> (дата обращения: 20.12.2015)

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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 сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: материалы конгр.* – М., 2015. – С. 70.

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Times New Roman. Бумага SvetoCopi.
Уч.-изд. л. 1,0. Тираж 100. Заказ 1/17.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО.
664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, к. 302.
Тел.: (3952)46-69-26. E-mail: igiuvpress@yandex.ru

