

Анкудинов Андрей Сергеевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена на кафедре симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Калягин Алексей Николаевич

Официальные оппоненты

Цурко Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный университет Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии;

Чернова Анна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии;

Сумин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, <http://www.krasgmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.013.01
кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и инвалидизации населения. Ежегодно во всем мире от ССЗ умирает больше людей, чем от какой-либо другой патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ССЗ умирает более 17 млн человек [Hollan I., Ronda N., Dessein P., 2019], такие же негативные тенденции наблюдаются и в России [Драпкина О.М., Самородская И.В., 2022]. Среди ССЗ выделяются два основных наиболее распространенных заболевания, приводящих к повреждению других органов и систем, вызывая стойкую нетрудоспособность и ухудшение показателей качества жизни – артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наличие длительно существующей ИБС и АГ, а также сочетание с другими ССЗ неизбежно приводит к появлению закономерных морфофункциональных изменений в миокарде и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным популяционных исследований, АГ является причиной ХСН в 95,5 % случаев, ИБС – в 70 % [Фомин И.В., 2010]. Распространенность ХСН в России, по данным исследований ЭПОХА–Д–ХСН, составляет около 8 млн человек, варьируясь в диапазоне от 7 до 10 % от общей популяции. Широкая распространенность ХСН обусловлена недостаточным контролем факторов риска её возникновения. В первую очередь речь идет о контроле артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений [Špínar J., Špínarová L., Vítovec J., 2018]. Однако наряду с классическими причинами развития ХСН стоит отдельно выделить факторы, которые значительно ухудшают течение сердечной недостаточности в той или иной степени, но не являются её причинами [Скрипникова И.А. и соавт., 2022]. Речь идет о коморбидных патологиях. Под термином «коморбидность» понимается сосуществование двух и/или более нозологий у одного пациента, патогенетически и генетически связанных между собой. Одним из современных и актуальных направлений в

изучении течения ССЗ, в частности ХСН, на фоне коморбидных ассоциаций, является оценка роли хронического неинфекционного процесса на изменение морфофункциональных параметров миокарда и других параметров, влияющих на течение ХСН. В первую очередь, речь идет о заболеваниях опорно-двигательного аппарата и системных аутоиммунных воспалительных процессах. Наиболее распространенным аутоиммунным ревматическим заболеванием является ревматоидный артрит (РА) [Насонов Е.Л., Лиля А.М., Дубинина Т.В., 2022; Каратеев Д.Е., 2017]. Сочетание ХСН и РА у отдельного пациента представляет собой значимую медико-социальную проблему, обусловленную стойким снижением качества жизни, негативным влиянием регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на сердечно-сосудистую систему [Кириллова И.Г. и соавт., 2022]. Отдельный интерес представляет влияние хронического аутоиммунного процесса на морфофункциональные показатели миокарда, а также влияние базисной противовоспалительной терапии на течение ХСН.

Ассоциация ХСН и РА представляет значительный интерес для широкого круга специалистов и требует дальнейшего детального изучения с целью разработки конкретных рекомендаций и оптимизации терапии сердечной недостаточности.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день установлено, что у пациентов с ССЗ, имеющих РА, риск нежелательных сердечно-сосудистых событий повышен, по данным разных исследований, в 2,4-4,8 раза [Holmqvist M., 2021]. У таких пациентов наблюдается ускоренное прогрессирование атеросклероза, микроваскулярная дисфункция, автономная нейропатия миокарда, прогрессирование нарушений ритма сердца или нарушений проводимости, а также поражение клапанов сердца [Насонов Е.Л., 2015; Удачкина Е.В., 2018; Crowson C.S., Liao K.P., Davis J.M., 2017]. Регулярный прием НПВП, снижение двигательной активности, хронический болевой синдром оказывают негативное влияние на течение ХСН у пациентов с РА [Glezeva N., Vaugh J.A., 2014; Nurmohamed M.T., Heslinga M.,

Kitas G.D., 2015; Skeoch S., 2015]. Однако в имеющихся литературных источниках, посвященных анализу течения ХСН с РА, представленные работы выполнены в большинстве случаев у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [Glezeva N., 2015]. Данных об особенностях течения сердечной недостаточности у пациентов с умеренно сниженной ФВЛЖ, и особенно, с сохраненной ФВЛЖ, практически нет. Прогнозы для данной группы пациентов различаются в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии, длительности РА у конкретного больного и многих других параметров.

Для данной группы пациентов, по данным литературных источников, различаются критерии кардиоваскулярного риска, с помощью которой врач-терапевт или ревматолог при наличии базовых клинических лабораторно-инструментальных параметров мог бы произвести ее оценку [Agca R., Heslinga C., Rollefstad S., 2016].

Таким образом, выбранная тема, несмотря на наличие ряда современных исследований в данной области, содержит в себе спектр актуальных вопросов, требующих более конкретных ответов, что, несомненно, обуславливает ее актуальность и необходимость внедрения полученных результатов в практическое здравоохранение.

Цель исследования

Изучить клинические параметры и патогенетические особенности ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ на фоне ИБС и АГ у больных с РА.

Задачи исследования

1. Провести анализ симптомов и лабораторно-инструментальных параметров, используемых в оценке течения ХСН, и сравнить их с аналогичными показателями в группах пациентов с РА и без РА.

2. Между пациентами с ХСН и РА и ХСН без РА провести сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда, уровня *N* – терминального фрагмента предсердного натрийуретического пептида (*NT-proBNP*) и его возможную ассоциацию с показателями активности РА,

выраженностью болевого синдрома и базисной противовоспалительной терапией РА в группе пациентов с ХСН и РА.

3. В группах с ХСН и РА и ХСН без РА провести сравнительный анализ галектина-3, пентраксина-3, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10), провести анализ возможных ассоциаций данных цитокинов с морфофункциональными параметрами миокарда, уровнем *NT-proBNP* и клиничко-лабораторными параметрами, отражающих клинические и патогенетические характеристики ХСН у пациентов с РА.

4. В группах с ХСН и РА и ХСН без РА провести сравнительный анализ показателей качества жизни, полученных с помощью стандартизированного опросника *SF-36*, и выявить возможные ассоциации данных показателей с иммуномодулирующими цитокинами.

5. Определить возможные ассоциации базисной противовоспалительной терапии с параметрами оценки тяжести ХСН у пациентов с РА.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное обследование пациентов, имеющих ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ с РА, включающее оценку морфофункциональных параметров миокарда и уровня *NT-proBNP*. Выполнена детальная оценка показателей иммуновоспалительного статуса, включающая определение уровня *C*-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ИЛ-6, ИЛ-10, концентрации галектина-3 и пентраксина-3. Проведен сравнительный анализ изучаемых параметров с пациентами, имеющими ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ без РА.

У пациентов с ХСН и РА и ХСН без РА выполнен анализ возможных ассоциаций иммуномодулирующих цитокинов с морфофункциональными параметрами миокарда.

В группе пациентов с ХСН и РА оценены показатели липидограммы, уровня АД, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и суточного

мониторирования сердечного ритма. Полученные результаты сопоставлены с аналогичными показателями в группе пациентов с ХСН без РА.

Впервые установлено, что пациенты с ХСН и РА имеют статистически значимо повышенные уровни галектина-3 и пентраксина-3 по сравнению с пациентами без РА, а также ассоциации данных цитокинов с морфофункциональными показателями миокарда, уровнем *NT-proBNP* и показателями липидограммы. Между данными параметрами впервые проведен логистический регрессионный анализ, характеризующий данные взаимосвязи и демонстрирующий негативное влияние РА на параметры ХСН.

Выявлены ассоциации, указывающие на возможности положительного влияния метотрексата на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), уровень *NT-proBNP*. Также впервые установлено, что пациенты с ХСН сохраненной и умеренной сниженной ФВЛЖ и РА, принимающие метотрексат, имеют статистически значимо меньшее число случаев одышки, утомляемости и выраженности болевого синдрома.

Впервые с помощью стандартизированного опросника *SF-36* проведен сравнительный анализ параметров качества жизни между пациентами с ХСН и РА и с ХСН без РА. Выявлены статистически значимо худшие значения в показателях выраженности болевого синдрома, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Также в группе пациентов с ХСН и РА впервые выявлена статистически значимая корреляция выраженности болевого синдрома с уровнем пентраксина-3.

Впервые в группе пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ и РА выявлены статистически значимые ассоциации галектина-3 и пентраксина-3 с параметрами оценки течения ХСН, а также с помощью логистического регрессионного анализа выявлены значения галектина-3 и пентраксина-3, связанные с факторами декомпенсации ХСН у пациентов с РА.

Теоретическая и практическая значимость

В проведенном диссертационном исследовании изучены некоторые клиничко-патогенетические аспекты особенности течения ХСН у пациентов с РА. Выявлены значимо худшие значения отдельных морфофункциональных показателей миокарда. Выявлены статистически значимые ассоциации *NT-proBNP* с показателями выраженности болевого синдрома и степенью активности РА. Полученные данные дополняют клинический портрет пациента с данной коморбидной ассоциацией.

По данным суточного мониторирования электрокардиограммы, у пациентов с ХСН и РА выявлено статистически значимое преобладание эпизодов ишемии миокарда, что, вероятно, отражает более активное вовлечение коронарных артерий в исследуемой группе.

В группе пациентов с сочетанием ХСН и РА по сравнению с пациентами с ХСН без РА выявлены значимо худшие показатели липидограммы, что необходимо учитывать в отношении контроля течения дислипидемии.

В группе пациентов с ХСН и РА выявлены статистически значимо повышенные уровни галектина-3, пентраксина-3 и ИЛ-6, а также обнаружены их ассоциации с морфофункциональными параметрами миокарда, что более подробно раскрывает механизмы влияния системного воспалительного процесса на течение ХСН.

При оценке базисной противовоспалительной терапии РА выявлено положительное влияние метотрексата на уровень *NT-proBNP*, а также уровень ХС-ЛПВП и некоторые симптомы ХСН.

В группе больных с ХСН и РА регрессионный анализ выявил ассоциации иммуномодулирующих цитокинов (галектина-3 и пентраксина-3) с такими факторами декомпенсации ХСН, как повышенные значения АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), снижение СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² и нарушение липидного обмена, а также определил средние значения данных цитокинов для регрессионной модели. Полученные данные указывают на возможность использования данных

цитокинов в клинической практике с целью их применения в качестве дополнительных маркеров оценки риска декомпенсации ХСН у больных с РА.

Обнаружено положительное влияние метотрексата на уменьшение кратности приема НПВП и встречаемости факторов декомпенсации ХСН в исследуемой группе при достижении дозировки не менее 15 мг/неделю.

На основании выявленных патогенетических особенностей течения ХСН у пациентов с РА, предложен дополнительный алгоритм диагностики ХСН в данной группе пациентов, а также методика оценки кардиоваскулярного риска.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое обследование 256 пациентов женского пола, имеющих ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ. Сформировано две группы: 134 пациента, страдающих ХСН и РА, и группа 122 пациента с ХСН без РА. Проведено анкетирование пациентов, включающее данные анамнеза, качества жизни, объективного статуса, характера принимаемой терапии. Выполнены исследования общего анализа крови, биохимических показателей крови: липидограмма, СКФ, креатинин, *NT-proBNP*, элекролитный состав крови. Проведена оценка показателей иммуновоспалительного статуса: СРБ, АЦЦП, пентраксин-3, галектин-3, ИЛ-6 и ИЛ-10. Инструментальные исследования включали электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию суставов. Методы статистической обработки полученных результатов включали описательную статистику, сравнительный, корреляционный и регрессионный анализы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ и РА наблюдаются значимые изменения морфофункциональных показателей миокарда, ухудшение показателей липидограммы и качества жизни по сравнению с пациентами с ХСН без РА.

2. Пациенты с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ и РА имеют статистически значимо повышенные уровни галектина-3 и пентраксина-

3 по сравнению с пациентами без РА, а также значимые ассоциации данных маркеров с *NT-proBNP*, ИММЛЖ и факторами декомпенсации ХСН.

3. У пациентов с ХСН и РА на фоне приема метотрексата в дозировке не менее 15 мг/неделю наблюдается статистически значимое снижение частоты одышки и утомляемости, уменьшение кратности приема НПВП, а также встречаемости факторов декомпенсации ХСН.

4. При наличии уровня галектина-3 $\geq 15,4$ нг/мл и уровня пентраксина-3 $\geq 2,5$ пг/мл у пациентов с ХСН и РА в 58,4 % случаев наблюдается сочетание таких факторов декомпенсации, как повышенные значения АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), снижение СКФ < 90 мл/мин/1,73м² и нарушение липидного обмена.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 256 человек.

Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Применялись общепринятые методики лабораторной и инструментальной диагностики, что обеспечивает воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Использовались адекватные методы статистической обработки исходной информации.

Протокол исследования одобрен этическими комитетами ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1» и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и общая врачебная практика» ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Иркутск, 23.12.2021).

Апробация результатов проведенных исследований

Результаты исследования представлены на ежегодном Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (Москва, 2016, 2018-2022), «Российском национальном конгрессе кардиологов» (2016-

2022), междисциплинарном медицинском он-лайн форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (2021), Всероссийском конгрессе с международным участием «Российский дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021, 2022), Всероссийский съезде аритмологов: «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям» (Санкт-Петербург, 2021, 2022), он-лайн Форуме молодых кардиологов: спорные вопросы и инновации в современной кардиологии (2021), Форуме молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022), II Форуме ревматологов Сибирского федерального округа: Ревматология от диагноза к ремиссии (Новосибирск, 2021), IV Академическом саммите «Ревматология: новые вызовы – новые стратегии (Новосибирск, 2022)», Российском национальном конгрессе кардиологов, Региональном конгрессе «Кардиология, коморбидность и психосоматика 2022», посвященный 60-летию Российского кардиологического общества (Иркутск, 2022), юбилейной Восточно-Сибирской научно-практической конференции для врачей «Современные проблемы ревматологии», посвящённой 90-летию со дня рождения профессора Ю.А. Горяева и 55-летию со дня организации Иркутского ревматологического центра (Иркутск, 2022).

Результаты диссертационного исследования представлены на зарубежных конгрессах: *88th EAS virtual congress* (2020, Geneva), *19th European virtual congress of internal medicine* (2021), *89th EAS virtual congress* (2021, Helsinki), *LUPUS CORA 2021 Virtual Congress*.

Результаты исследования и практические рекомендации используются для подготовки кадров высшей квалификации по программам высшего образования – программам ординатуры по специальностям «Кардиология», «Терапия» и «Ревматология» на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также используются в лечебно-диагностическом процессе

отделения неотложной кардиологии и интенсивной терапии, ревматологического центра ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», и ревматологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница» «РЖД-Медицина» город Иркутск».

Публикации

По теме диссертации в открытой печати опубликовано 46 публикаций, в том числе 19 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, из них входящих в базу данных *Scopus* – 6, *Web of Science* – 1. Изданы 1 методические рекомендации и 1 монография.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 265 страницах машинописного текста; иллюстрирована 37 таблицами и 44 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 7-и глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 326 наименований (из них 250 – зарубежные авторы), и приложений.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в формировании целей, задач, методологии исследования, непосредственном участии в получении исходных данных. Автором проведены опрос, анкетирование пациентов по параметрам качества жизни, клиническое обследование пациентов, назначено лабораторно-инструментальное исследование, получены его результаты, изучены различия в параметрах липидного обмена, функции почек, параметров иммуновоспалительного процесса, морфофункциональных параметрах миокарда. С помощью статистического анализа исследованы клинко-патогенетические особенности течения ХСН с РА. Оценены возможные взаимосвязи стандартных клинических параметров и маркеров иммуновоспалительного статуса, фиброза миокарда у пациентов с ХСН и РА, а также факторы, определяющие прогноз у пациентов с ХСН и РА.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено когортное, одномоментное поперечное исследование. Пациенты, включенные в данное исследование на основании критериев включения и исключения, проходили амбулаторное наблюдение у профильных специалистов на базе ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1» в период с 09.2018 по 02.2020 г. Предварительно от пациентов получали добровольное информированное согласие с учетом этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Критерии включения в исследование:

- женщины в возрасте от 50 до 70 лет;
- наличие верифицированной ХСН I и II ФК по *NYHA* на основании анамнестических, клинических данных и современных критериев диагностики: параметры ЭхоКГ, уровень *NT-proBNP*;
- ФВЛЖ > 40 %;
- ХСН, развившаяся в результате ИБС и/или АГ;
- наличие РА, для исследуемой группы, верифицированного врачом-ревматологом на основании современных критериев диагностики [ACR/EULAR, 2010];
- приверженность пациентов к лечению – 4 балла, подтвержденная в результате анкетирования.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентов <50 лет и >70 лет;
- III и IV ФК ХСН по *NYHA*;
- ФВЛЖ <40%;
- пациенты, не удовлетворяющие критериям диагностики ХСН;
- ХСН, развившаяся в результате других причин;
- пациенты, не удовлетворяющие критериям диагностики РА;

- лечение РА с помощью препаратов, относящихся к группе генно-инженерной биологической терапии;
- пациенты с РА, не имеющие на момент исследования подобранной оптимальной базисной терапии;
- уровень СКФ <30 мл/мин (*СКД-EPI*);
- нарушение функции печени (цирроз);
- нарушения ритма (частые желудочковые экстрасистолы, трепетание /фибрилляция предсердий);
- сахарный диабет;
- наличие нескольких ревматологических заболеваний помимо РА;
- онкологические заболевания на момент исследования;
- другие тяжелые хронические заболевания;
- курение;
- отказ от участия в исследовании;
- приверженность к лечению ниже 4-х баллов по результатам анкетирования.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, человек

Параметр	ХСН и РА (<i>n</i> =134)	ХСН без РА (<i>n</i> =122)	<i>p</i>
Возраст (лет), <i>M</i> ± <i>SD</i>	60,6±4,7	59,3±5,6	0,8
Длительность ХСН (лет), <i>Me</i> (<i>III</i>)	6,4 (2,3; 11,4)	6,3 (2,1; 11,2)	0,9
Длительность РА (лет), <i>Me</i> (<i>III</i>)	5,1 (0,4; 10,1)	-	-

Объекты исследования – пациенты с ХСН и РА ($n=134$) и ХСН без РА ($n=122$). Структура причин сердечной недостаточности в общем числе пациентов представлена в рисунке 1.

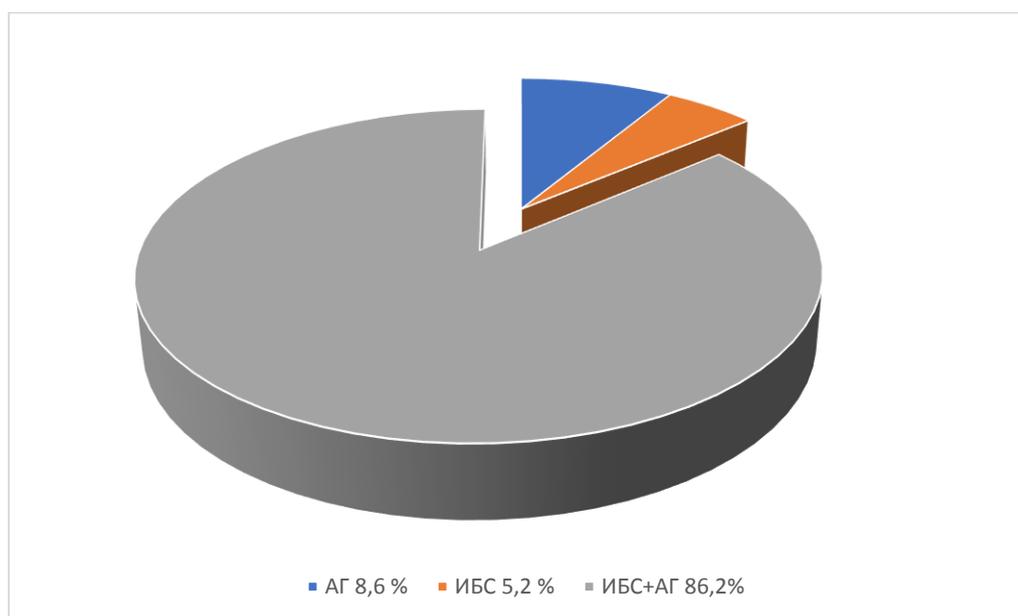


Рисунок 1. Распределение причин ХСН, %

Все пациенты, включенные в исследование, имели I и II ФК ХСН по *NYHA*. При сравнительном анализе долей между функциональными классами ХСН статистически значимых различий получено не было. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от ФК ХСН, человек (%)

Параметр	ХСН и РА ($n=134$)		ХСН без РА ($n=122$)		p
	n	%	n	%	
ФК I ХСН по <i>NYHA</i>	56	41	49	39	0,4
ФК II ХСН по <i>NYHA</i>	78	58	73	60	0,6
Примечание – Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия					

Распределение больных в зависимости от стадии ХСН представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных по стадии ХСН, человек (%)

Стадии ХСН	ХСН и РА (<i>n</i> =134)		ХСН без РА (<i>n</i> =122)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
I	26	19	20	16	0,08
II A	108	81	102	84	0,09

Примечание – Оценка статистических различий проведена с помощью *z*-критерия

Проведена оценка уровней систолического и диастолического артериального давления. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Оценка характера АД в исследуемых группах больных, мм рт.ст.

Показатель	ХСН и РА (<i>n</i> =134)		ХСН без РА (<i>n</i> =122)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	ИИ	<i>Me</i>	ИИ	
САД, мм рт.ст.	154,3	(115,2–169,3)	135,4	(114,3–145,1)	0,04
ДАД, мм рт.ст.	80,2	(69,0–92,0)	71,0	(61,2–82,9)	0,02

Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Между исследуемыми параметрами обнаружены статистически значимые различия с преобладанием среднего уровня САД и ДАД в группе ХСН и РА по сравнению с пациентами в группе ХСН без РА.

Между исследуемыми группами не было обнаружено статистически значимых различий в клинических проявлениях (симптомах) сердечной недостаточности.

Оценка принимаемой терапии на момент включения пациента в исследование проведена по всем базисным препаратам для лечения ХСН. Были оценены частота приема диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота/аналоги),

статинов и нитратов. Результаты представлены в таблице 5. Статистически значимые различия получены в частоте приема нитратов. По остальным группам препаратов различий обнаружено не было.

Таблица 5
Оценка терапии в исследуемых группах, человек (%)

Препарат	ХСН и РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
АМКР	21	16	18	15	0,8
Бета-блокаторы	127	95	115	94	0,7
Ингибиторы АПФ / АРА	130	97	117	96	0,8
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота/аналоги)	111	83	98	81	0,9
Статины	126	94	108	89	0,4
Нитраты	14	10	5	4	0,001
Примечание – АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПФ – ангиотензин превращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия					

Наиболее распространенным вариантом РА в исследуемой группе был серопозитивный вариант. 85 % с РА имели длительность РА более двух лет и значение индекса DAS28 в диапазоне 2,6 – 3,2. 55% с РА имели II стадию заболевания, 30% - III, 15 % - I.

Распределение пациентов в зависимости от локализации воспалительного процесса представлено в таблице 6.

Таблица 6
Частота поражения суставов, человек (%)

Суставы	ХСН и РА (n=134)	
	n	%
Лучезапястные	134	100
Кисти	134	100
Плечевые	21	16
Локтевые	17	13
Тазобедренные	35	26
Коленные	75	56
Голеностопные	25	19
Другие суставы	88	66

Базисным противовоспалительным препаратом для лечения РА в исследуемой группе являлся метотрексат. Распределение диапазонов принимаемых дозировок метотрексата в исследуемой группе представлено в таблице 7.

Таблица 7

Диапазоны принимаемых дозировок метотрексата в группе ХСН с РА

Дозировка метотрексата, мг/неделя	ХСН и РА (n=134)	
	n	%
7,5	11	8
10	38	28
12,5	57	44
15 и более	28	20

Доля пациентов, принимавших метотрексат в исследуемой группе, составила 101 пациент (75 %). В данной подгруппе также использовалась фолиевая кислота в средней дозировке 5 мг в неделю. Пациенты, не принимавшие метотрексат по причине развития побочных эффектов и/или индивидуальной непереносимости – 33 пациента (25 %), принимали лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки. Дополнительно применялись НПВП.

Анализ полученного материала выполнялся на достаточном объеме наблюдений. Обработка проводилась с использованием программы *STATISTICA* 10.0; в работе представлены статистически значимые результаты.

Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий между изучаемыми группами в данном случае оценена с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные, не имеющие признаков нормального распределения, представлены в виде медиан (Me) с указанием первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартиля. Статистическая значимость различий между изучаемыми группами в данном случае оценена с помощью критерия Манна–Уитни. Оценка достоверности отличий относительных величин производилась с помощью z -критерия в программе *BioStat (AnalystSoft)*. Оценка наличия статистической значимости между тремя и более группами проводилась с помощью дисперсионного анализа. Для установления наличия и силы взаимосвязи двух признаков использовался метод Пирсона при условии, что данные имеют нормальное распределение. При ненормальном характере распределения данных использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Корреляцию считали слабой, если $|r|$ не превышал 0,25, умеренной – при $|r|$ в пределах 0,25–0,75 и сильной – при $|r| \geq 0,75$. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовалась методика логистического регрессионного анализа. Тестирование автокорреляции остатков регрессионных моделей проведены с помощью метода проверки гипотезы независимости остатков Дарбина-Уотсона (DW – критерий) [66, 208].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных показателей

Анализ клинических лабораторных показателей, включающих параметры гематологического анализа и биохимических исследований, представлен в таблице 8.

Таблица 8

Сравнительный анализ лабораторных показателей

Параметры	ХСН и РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	p
	M±SD	M±SD	
Hb, г/л	113,01±14,06	130,9±14,6	0,03
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4±0,5	4,8±1,1	0,09
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	285,9±85,5	272,18±82,3	0,7
СОЭ, мм/ч	34,7±14,8	9,1±3,3	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,7	6±1,2	0,3
HbA1c, %	5,4±0,3	5,6±0,9	0,2
Общий белок, г/л	69,6±11,01	67,6±6,05	0,06
Креатинин, мкмоль/л	88,3±18,5	72,5±21,1	0,001
СКФ, мл/мин	73,1±14,2	80,6±14,5	0,001
СРБ, мг/л	56,08±14,4	2±0,3	0,001
K, ммоль/л	3,9±0,4	4,2±1,09	0,09
Na, ммоль/л	140,2±29,9	138,5±4,5	0,2
Ca, ммоль/л	2,1±0,1	1,8±0,3	0,05
АСТ, МЕ/л	23,1±5,5	20,7±6,9	0,1
АЛТ, МЕ/л	22,1±3,09	21,7±14,5	0,5

Примечание – Hb – гемоглобин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, HbA1c – гликозилированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза

Сравнительный анализ выявил статистически значимое снижение уровня Hb в исследуемой группе, СКФ и креатинина. Также в группе пациентов с ХСН

и РА выявлено статистически значимое преобладание уровней СОЭ и СРБ по сравнению с пациентами с ХСН без РА.

Сравнительный анализ липидограммы первого уровня представлен в таблице 9.

Таблица 9

Сравнительный анализ показателей липидограммы

Параметры липидограммы	ХСН и РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	<i>p</i>
	<i>M±SD</i>	<i>M±SD</i>	
ОХ, ммоль/л	5,6±2,2	4,9±0,9	0,04
ТГ, ммоль/л	2,04±0,9	1,5±0,7	0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,1	2,5±0,8	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,8±0,1	0,03
КА	4,0	2,2	0,001
Примечание – ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС – ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС – ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности			

Получены статистически значимое преобладание концентрации ОХ, ТГ, ХС – ЛПНП, а также снижение ХС – ЛПВП в исследуемой группе по отношению к группе сравнения. Также в исследуемой группе выявлено статистически значимое преобладание значения коэффициента атерогенности. Количественная оценка маркеров, отражающих интенсивность и серологическую картину в группе пациентов с ХСН и РА, представлена в таблице 10.

Таблица 10

Серологические и клинические показатели иммуновоспалительного синдрома

Параметр	ХСН и РА (n=134)
	<i>Me</i> (ИИ)
АЦЦП, Ед/мл	172,9 (0;250)
РФ, Ме/мл	31,1 (0;192)
<i>DAS28</i>	5,06 (3;6)
Примечание – АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, <i>DAS28</i> – индекс активности РА	

По субъективной оценке, пациентов (визуально аналоговая шкала боли), уровень болевых ощущений в пораженных суставах определен как «умеренная боль».

Оценка морфофункциональных параметров миокарда

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда представлен в таблице 11.

Таблица 11

Морфофункциональные параметры миокарда

Параметры ЭхоКГ	ХСН и РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	<i>p</i>
	<i>M±SD</i>	<i>M±SD</i>	
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР ЛЖ, см	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, см	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, см	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г/м ²	129,2±16,6	125,5±11,5	0,9
<i>E/A</i>	1,2±0,05	1,2±0,06	0,6
ИОЛП, мл/м	32,2±5,5	31±1,1	0,09
ФВЛЖ, %	45,1±2,5	44,8±1,5	0,06
Примечание – КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, <i>E/A</i> – соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий.			

В представленных параметрах статистически значимых различий обнаружено не было. Выявлены статистически значимые различия в соотношении скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (*E/e'*) между обследуемыми группами: 16,3±0,8 в группе ХСН и РА и 15,7±0,7 в группе ХСН без РА (*p*=0,04). Обнаружены статистически значимые различия в значениях максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) между обследуемыми пациентами: 4,1±0,1 в группе ХСН и РА и 2,7±0,2 в группе ХСН

без РА ($p=0,01$). Концентрация *NT-proBNP* в исследуемых группах существенно различалась, так в группе пациентов с ХСН и РА уровень составил 306,7 (225;391) пг/мл; в группе ХСН без РА – 488,7 (355; 638) ($p=0,02$). Выявлены статистически значимые ассоциации индекса *DAS28* и *NT-proBNP* (рисунок 2), а также *ВАШ* и *NT-proBNP* (рисунок 3).

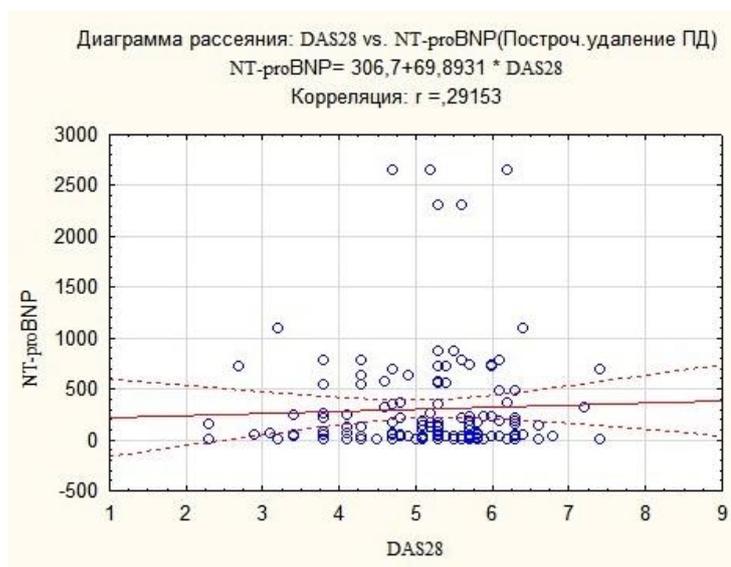


Рисунок 2. Корреляционный анализ *DAS28* и *NT-proBNP*

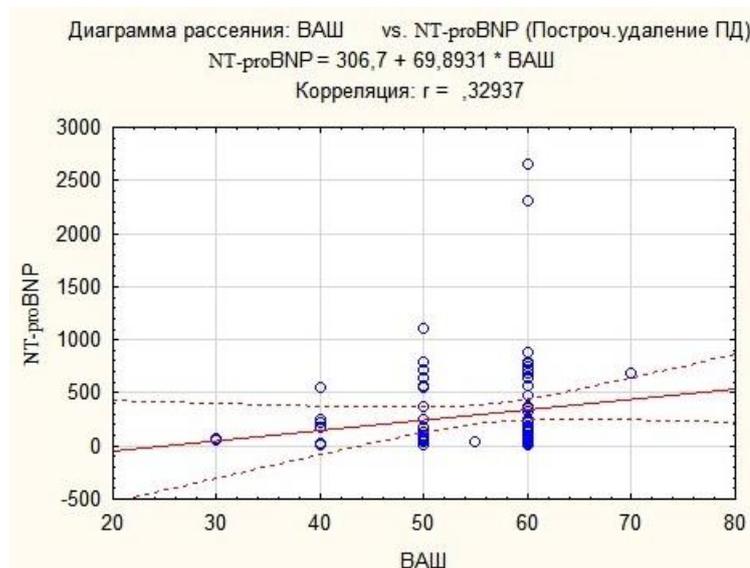


Рисунок 3. Корреляционный анализ *ВАШ* и *NT-proBNP*

Сравнительный анализ иммуномодулирующих цитокинов

Между обследуемыми группами проведен сравнительный анализ таких цитокинов, как ИЛ-6 (рисунок 4), ИЛ-10 (рисунок 5), галектин-3 (рисунок 6) и пентраксин-3 (рисунок 7).

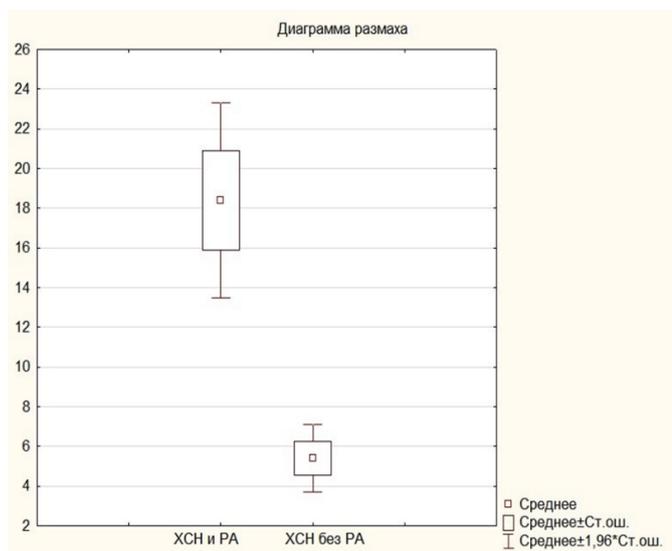


Рисунок 4.
Сравнительный анализ уровней ИЛ-6, пг/мл*

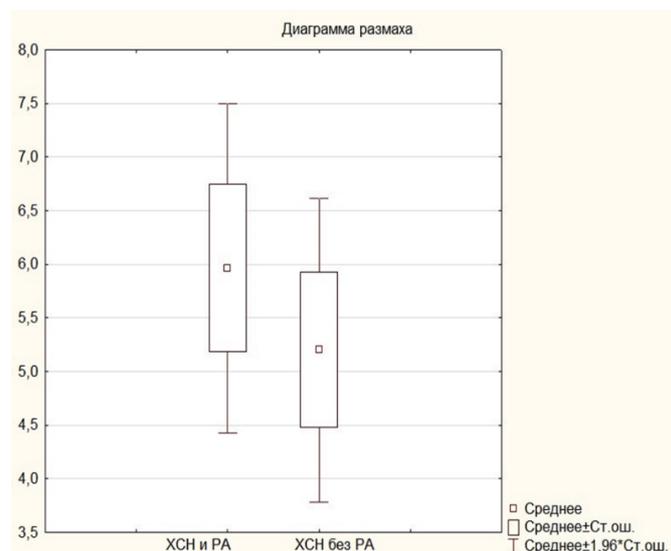


Рисунок 5.
Сравнительный анализ уровней ИЛ-10, пг/мл

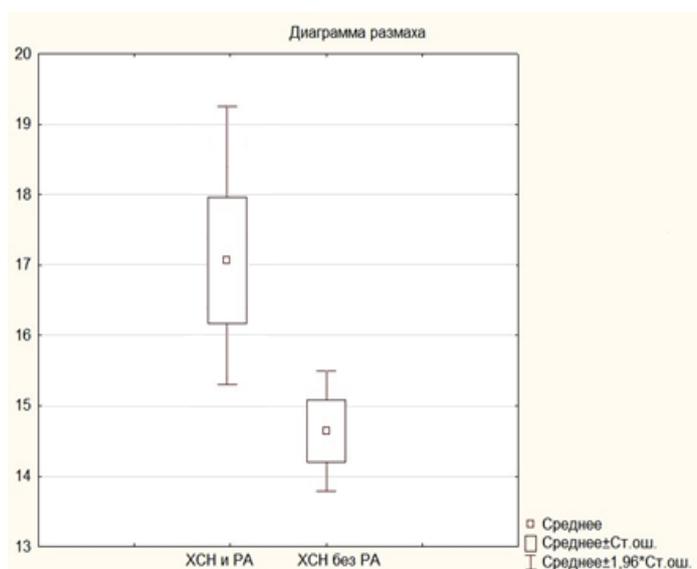


Рисунок 6.
Сравнительный анализ уровня галектина-3, нг/мл*

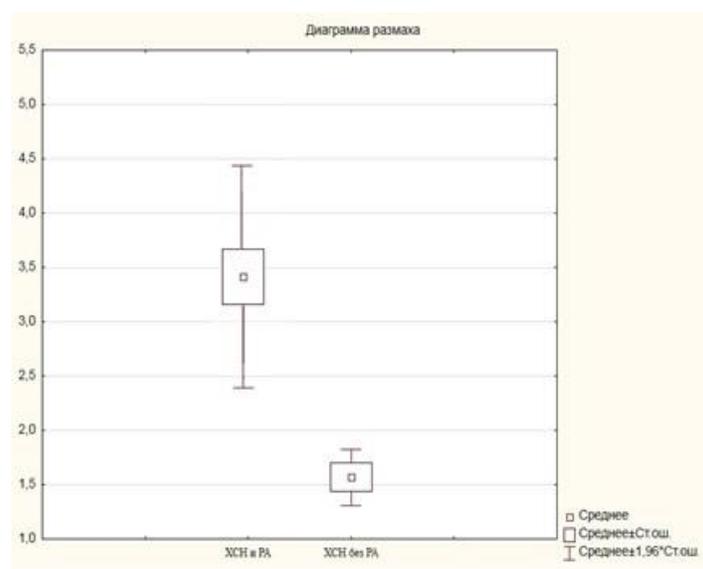


Рисунок 7.
Сравнительный анализ уровня пентраксина-3, пг/мл*

* - $p < 0,05$.

Проанализированы возможные ассоциации морфофункциональных параметров миокарда в группе пациентов с ХСН и РА с уровнями галектина-3 и пентраксина-3. Выявлена прямая ассоциация между уровнем галектина-3 с *NT-proBNP* и ИММЛЖ (рисунок 8, 9).

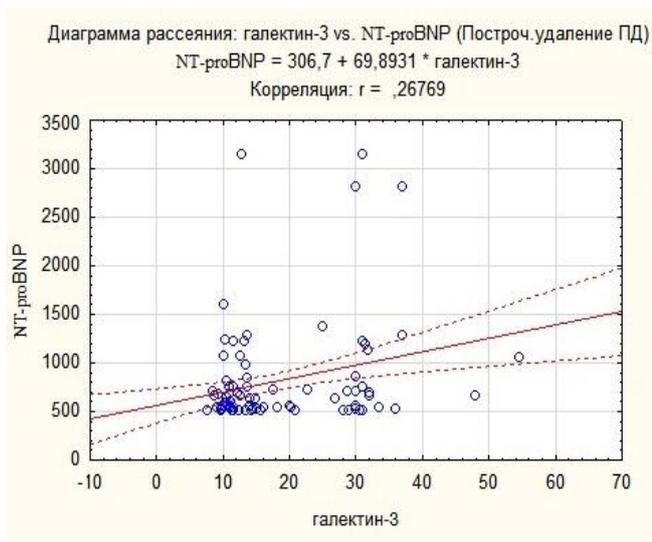


Рисунок 8.
 Корреляционный анализ галектина-3 и *NT-proBNP*

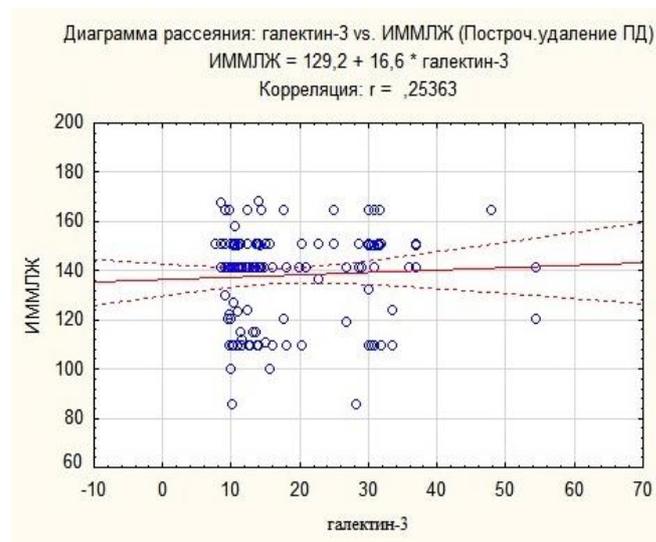


Рисунок 9.
 Корреляционный анализ галектина-3 и ИММЛЖ

Выявлена прямая ассоциация между уровнем пентраксина-3 с *NT-proBNP* и ИЛ-6 с ИММЛЖ (рисунок 10, 11).

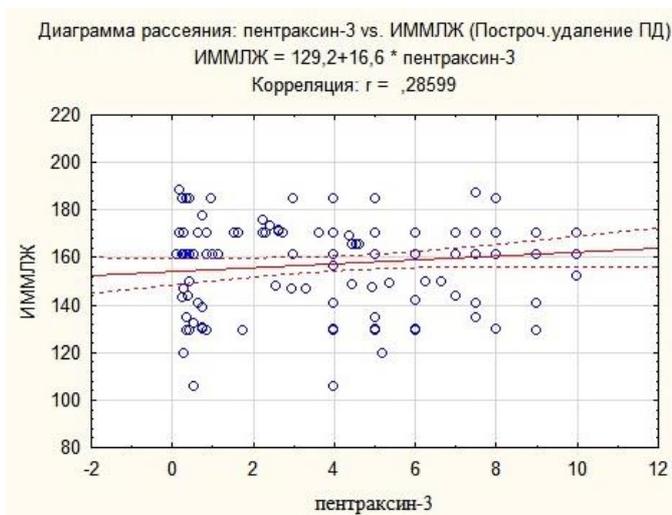


Рисунок 10.
 Корреляционный анализ пентраксина-3 и *NT-proBNP*

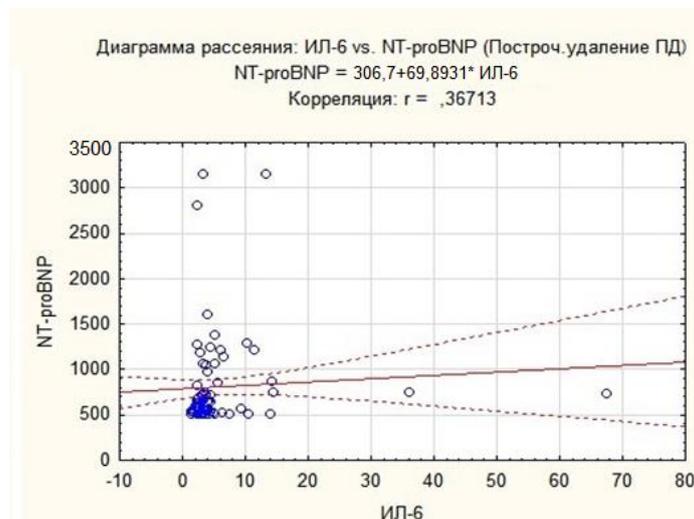


Рисунок 11.
 Корреляционный анализ пентраксина-3 и ИММЛЖ

Сравнительный анализ параметров качества жизни и показателей качества жизни с лабораторно-инструментальными показателями

Проведен сравнительный анализ показателей качества жизни на основании данных, полученных по стандартизированному опроснику *SF-36* (*The short form-36*). Получены статистически значимые различия в таких

показателях, как *body pain (BP)* – интенсивность боли: $39,3 \pm 10,3$ в группе ХСН и РА и $52,5 \pm 15,3$ в группе ХСН без РА ($p=0,001$); *role-physical functioning (RP)* – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием: $37,8 \pm 10,3$ в группе ХСН и РА и $71,1 \pm 10,3$ в группе ХСН без РА ($p=0,03$); *role-emotional (RE)* – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием: 34 ± 1 и $76,7 \pm 15,7$ соответственно ($p=0,02$) (рисунок 12).

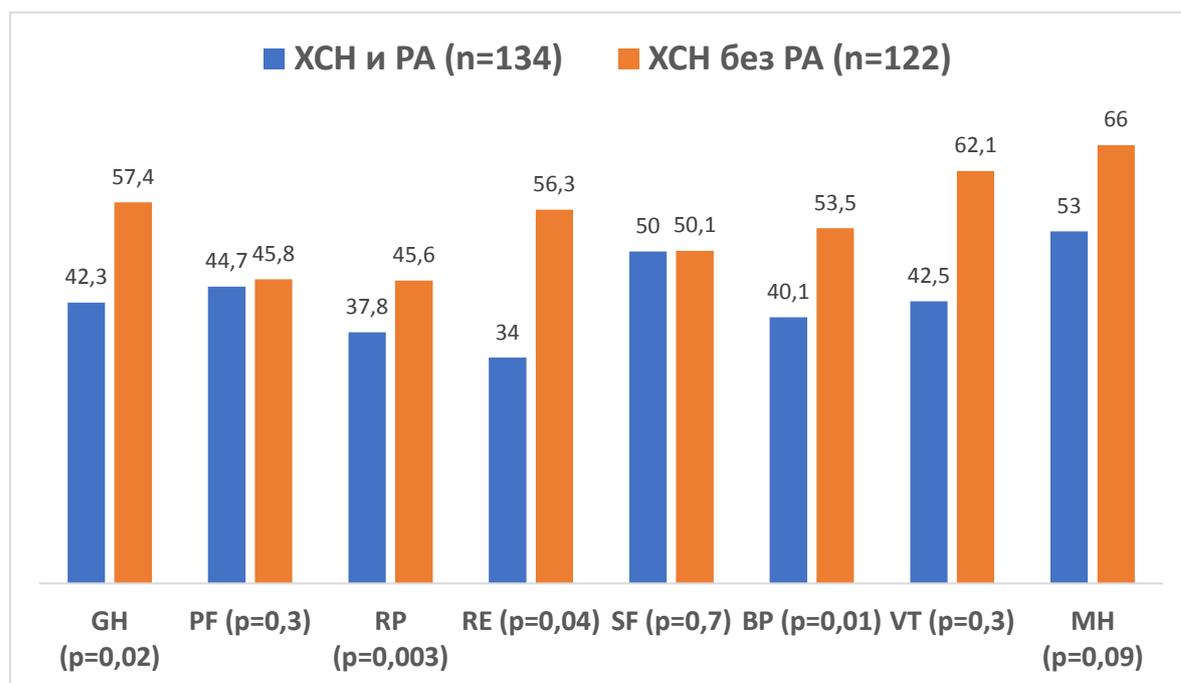


Рисунок 12. Сравнительный анализ показателей качества жизни

Проведен анализ возможных ассоциаций показателей качества жизни с лабораторными показателями, отражающими тяжесть течения ХСН у пациентов с РА. Выявлена значимая ассоциация уровня *BP*, выраженного в баллах с ИММЛЖ (г/м^2) (рисунок 13), пентраксином-3 (рисунок 14), а также обратная ассоциация с ФВЛЖ (%) (рисунок 15).

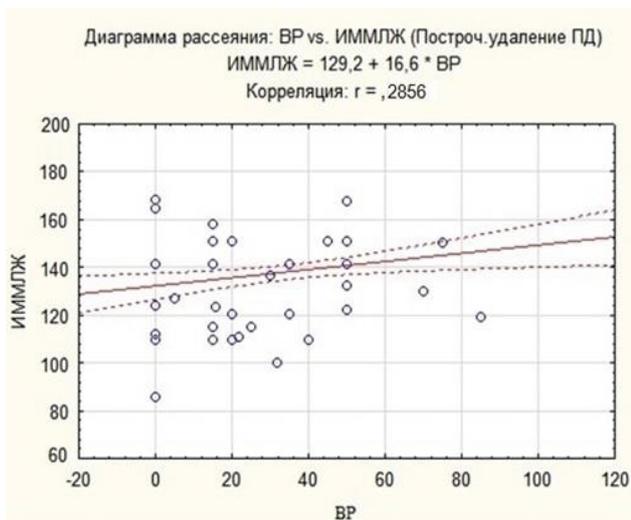


Рисунок 13.
 Корреляционный анализ *ВР* и ИММЛЖ

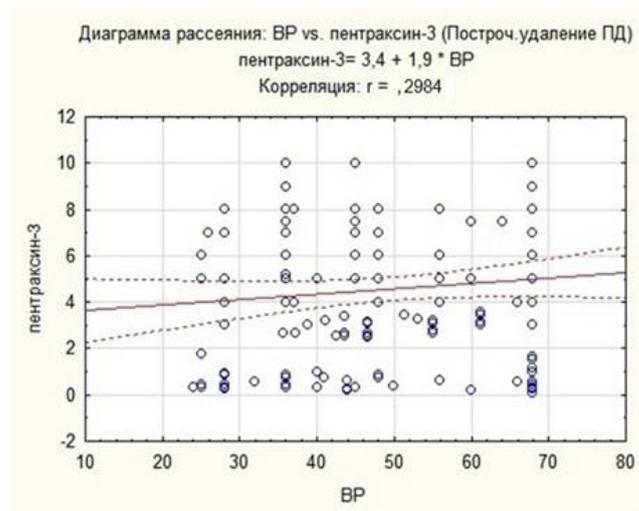


Рисунок 14.
 Корреляционный анализ *ВР* и пентраксина-3

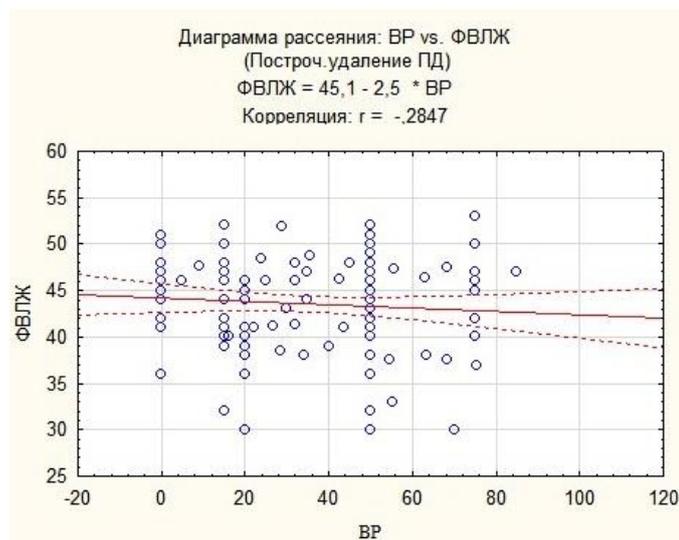


Рисунок 15. Корреляционный анализ *ВР* и ФВЛЖ

Оценка влияния базисной противовоспалительной терапии на клинические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ревматоидным артритом

В результате анализа выявлена статистически значимая ассоциация приема метотрексата (мг) с уровнями ХС-ЛПВП (ммоль/л). Графическая характеристика представлена на рисунке 16.

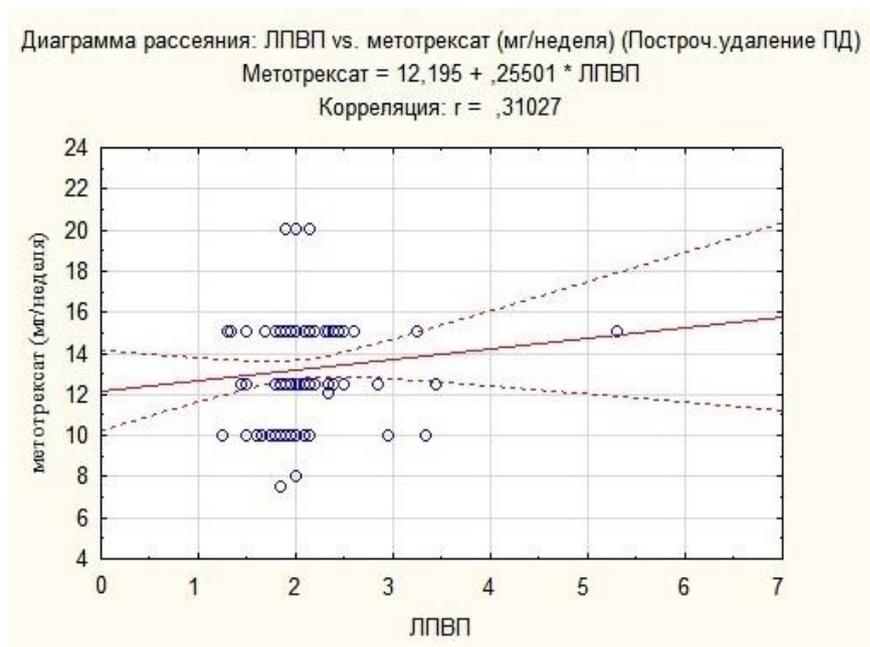


Рисунок 16. Корреляционный анализ метотрексата и ХС-ЛПВП

Выявлена статистически значимая обратная ассоциация приема метотрексата (мг) с уровнем *NT-proBNP* (пг/мл) (рисунок 17).

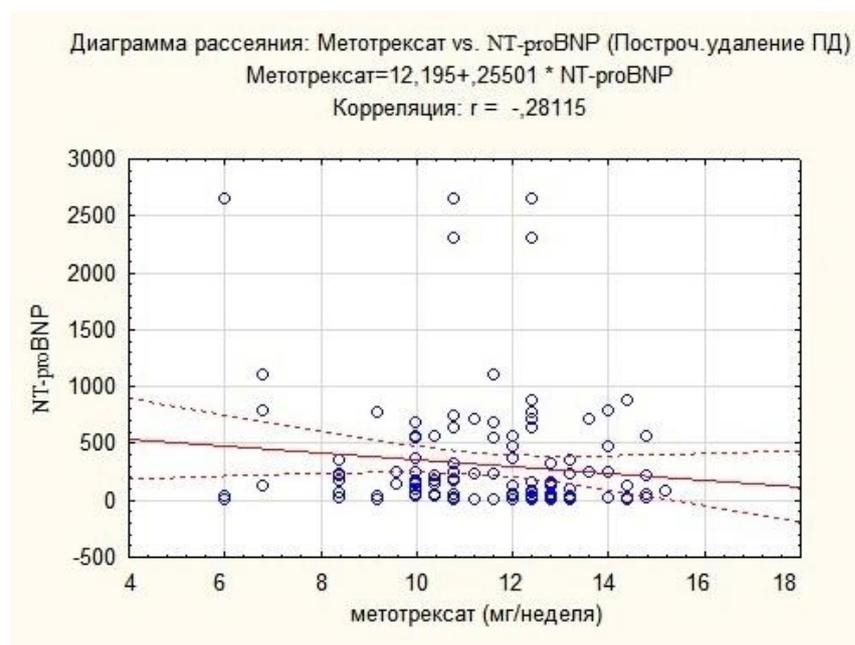


Рисунок 17. Корреляционный анализ метотрексата и *NT-proBNP*.

У пациентов с ХСН и РА, принимающих в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат, наблюдается значимо меньшая концентрация ИЛ-6: $18,3 \pm 5,05$ в подгруппе пациентов, принимавших метотрексат и $29,5 \pm 7,05$ пг/мл, принимавших лефлуномид ($p=0,01$); галектина-3: $14,6 \pm 9,8$ и $17,9 \pm 2$ нг/мл соответственно ($p=0,04$); пентраксина-3: $3,4 \pm 0,12$ и

4,6±0,3 пг/мл соответственно ($p=0,04$). Проведен анализ ассоциации между частотой встречаемости симптомов у пациентов с ХСН и РА в зависимости от средней дозировки мг в неделю для метотрексата и среднесуточной дозировки лефлуномида. Для соблюдения правил корреляционного анализа симптомы ХСН, были представлены в баллах по методике ШОКС. Результат представлен в таблице 12.

Таблица 12

Корреляционный анализ вариантов базисной противовоспалительной терапии с симптомами ХСН у пациентов с РА

Симптом (баллы)	Метотрексат (мг) ($n=101$)	Лефлуномид (мг) ($n=33$)
	<i>r</i>	
Одышка	- 0,34*	0,07
Утомляемость	- 0,27*	0,07
Тахикардия	0,04	0,1
Отеки	- 0,03	0,07
Примечание – <i>r</i> – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.		

Проведена математическая оценка чувствительности и адекватности использования уровней галектина-3, пентраксина-3 и интерлейкинов, а также серологических показателей активности РА с маркерами оценки тяжести течения ХСН с РА с помощью линейного регрессионного анализа. установлена взаимосвязь между уровнем *NT-proBNP* в группе пациентов с ХСН и РА с такими показателями, как галектин-3, пентраксин-3, ИЛ-6, СРБ и *DAS28*. *F*-критерий для данной модели составил 17,6, коэффициент $R^2 = 0,29$, что указывает на умеренную силу ассоциации исследуемых признаков. *DW*-коэффициент составил 0,016 при $d=3$, что указывает на адекватность представленной модели. В результате анализа была установлена взаимосвязь между уровнем ТГ в группе пациентов с ХСН и РА с такими показателями, как галектин-3, пентраксин-3 и ИЛ-6. *F*-критерий для данной модели составил 23,6 коэффициент $R^2 = 0,3$, что указывает на умеренную силу ассоциации исследуемых признаков. *DW*-коэффициент составил 0,0025 при $d=0,1$, что

указывает на адекватность представленной модели. Проведен сравнительный анализ факторы риска, которые по данным клинических рекомендаций могут потенциально привести к декомпенсации сердечной недостаточности (таблица 13).

Таблица 13

Анализ частоты встречаемости факторов декомпенсации ХСН

Факторы риска декомпенсации ХСН	ХСНс РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Пожилой возраст (60-74, лет)	34	25,1	21	17,8	0,04
Прием лекарственных препаратов, ухудшающих течение ХСН (НПВП)	127	94,7	0	0	
Достижение целевых уровней АД \leq 140/90 мм рт.ст.	56	42,9	111	90,7	0,02
СКФ $<$ 90 мл/мин/1,73м ²	33	32,8	14	11,9	0,03
ФВЛЖ \leq 49 %	115	86,4	105	86,5	0,05
Дислипидемия	69	51,4	34	28,6	0,04
Примечание – НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия					

Проведен логистический регрессионный анализ с выявленными факторами риска декомпенсации ХСН с уровнями галектина-3 и пентраксина-3 в группе пациентов с РА. В модели логистического регрессионного анализа были проанализированы факторы, имеющие статистически значимые различия по частоте встречаемости по отношению к пациентам без РА, а именно: пожилой возраст, прием НПВП, недостижение целевых уровней АД, уровень СКФ и наличие дислипидемии. Результаты представлены на рисунках 18 и 19.

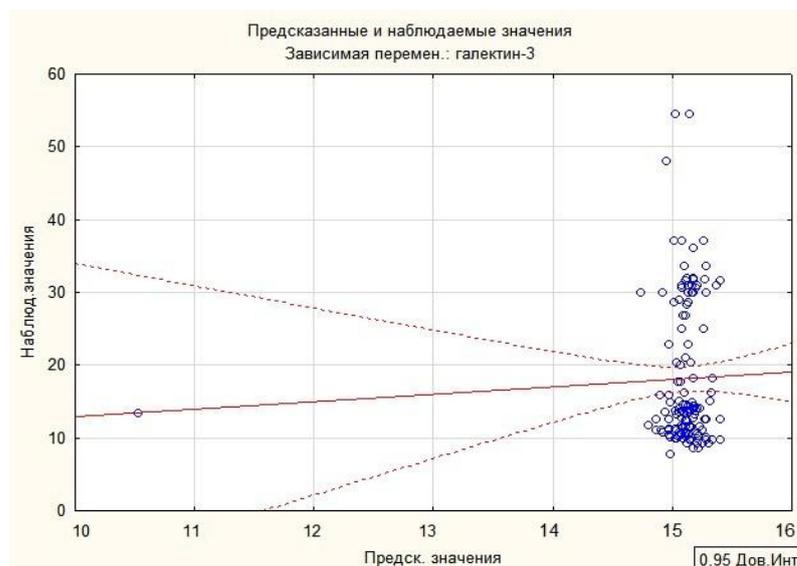


Рисунок 18. Оценка ассоциации факторов риска декомпенсации ХСН и галектина-3.

Между обследуемыми значениями выявлена статистически значимая ассоциация ($r=0,4$; $r^2=0,3$; $beta=0,1$; стандартная ошибка оценки модели= $0,04$; $p=0,002$). Медиана уровня галектина-3 в данной модели составила $15,1\pm 1,7$ нг/мл.

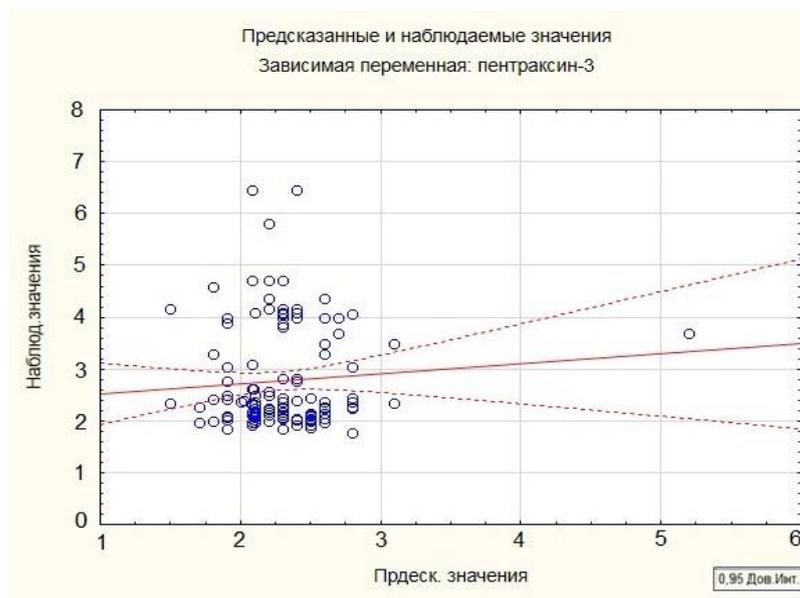


Рисунок 19. Оценка ассоциации факторов риска декомпенсации ХСН и пентраксина-3.

Между обследуемыми значениями выявлена статистически значимая ассоциация ($r=0,31$; $r^2=0,28$; $beta=0,004$; стандартная ошибка оценки

модели=0,008; $p=0,03$). Медиана уровня пентраксина-3 в данной модели составила $2,5 \pm 0,8$ пг/мл.

Проведен регрессионный анализ факторов декомпенсации ХСН с кратностью приема НПВП и дозировкой метотрексата в неделю. Результаты представлены в таблице 15. Факторы декомпенсации ХСН для удобства расчета представлены в баллах (таблица 14).

Таблица 14

Оценка кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с РА

Фактор риска	Параметр	Баллы
Снижение уровня СКФ <90 мл/мин/1,73м ²	Есть	1
	Нет	0
Признаки дислипидемии	Есть	1
	Нет	0
Повышенные среднесуточных значений АД $\geq 140/90$ мм рт.ст	Есть	1
	Нет	0
Уровень галектина-3 $\geq 15,4$ нг/мл	Есть	1
	Нет	0
		Сумма баллов
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление		

Регрессионный анализ факторов декомпенсации ХСН с кратностью приема НПВП и дозировкой метотрексата в неделю

Дозировка метотрексата в неделю	Кратность приема НПВП в неделю	Факторы декомпенсации ХСН в баллах
7,5 (n=11)	4-6	3-4
r=0,17; Beta=0,1; p-уровень Beta=0,1; стандартная ошибка оценки модели=0,1; ОШ (95 % ДИ) = 0,92 (0,81-1,24)		
10 (n=38)	2-4	2-3
r=0,19; Beta=0,18; p-уровень Beta=0,13; Стандартная ошибка оценки модели ОШ =0,2; (95 % ДИ) = 0,82 (0,71-1,13)		
12,5 (n=57)	1-2	1
r= 0,4; Beta=0,002; p-уровень Beta=0,2; Стандартная ошибка оценки модели ОШ = 0,12; (95 % ДИ) = 1,39 (0,52-2,14)		
15 (n=28)	1-2	0-1
r=0,35; Beta=0,02; p-уровень Beta=0,3; Стандартная ошибка оценки модели ОШ=0,02 (95 % ДИ) = 0,72 (0,4-1,29)		
Примечание – НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал		

Результат анализа продемонстрировал, при приеме дозировки метотрексата 12,5 и 15 мг/неделю у пациентов с ХСН и РА наблюдается наименьшая кратность приема НПВП в неделю и наименьшее количество факторов декомпенсации ХСН.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с ХСН и РА наблюдается более высокий уровень СРБ: $56,08 \pm 14,4$ против $2 \pm 0,3$ мг/л ($p=0,001$) и СОЭ: $34,7 \pm 14,8$ против $9,1 \pm 3,3$ мм/ч ($p=0,001$) по сравнению с пациентами без РА. В группе пациентов с ХСН и РА обнаружены значимое снижение уровня СКФ по отношению к группе пациентов без РА: $73,1 \pm 14,2$ и $80,6 \pm 14,5$ соответственно ($p=0,001$), а также значимо низкий уровень гемоглобина по сравнению с пациентами без РА: $113,01 \pm 14,06$ и $130,9 \pm 14,6$ г/л соответственно ($p=0,03$). Также обнаружено значимое преобладание концентрации ОХ: $5,6 \pm 2,2$ и $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,04$); ХС-ЛПНП: $3,4 \pm 1,1$ и $2,5 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,04$); ТГ: $2,04 \pm 0,9$ и $1,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p=0,001$); также значимо сниженные значения ХС-ЛПВП по отношению к группе без РА: $1,1 \pm 0,2$ и $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p=0,03$) и преобладание значения коэффициента атерогенности по сравнению с пациентами без РА: $4,0 \pm 1,1$ против $2,2 \pm 0,3$ ($p=0,001$)

2. В группе пациентов с ХСН и РА уровень *NT-proBNP* имел значимо меньшее значение по сравнению с пациентами без РА: 306,7 (225;391) пг/мл и 488,7 (355;638) пг/мл соответственно ($p=0,02$). В группе пациентов с ХСН и РА обнаружены статистически значимые прямые ассоциации *NT-proBNP* с ВАШ ($p=0,02$) и *DAS28* ($p=0,001$).

3. В группе пациентов с ХСН и РА выявлено значимое преобладание уровня ИЛ-6 ($18,3 \pm 5,05$ пг/мл против $5,3 \pm 1,9$ пг/мл в группе без РА, $p=0,004$); галектина-3 ($17,6 \pm 9,8$ нг/мл и $14,6 \pm 4,8$ нг/мл в группе ХСН без РА, $p=0,04$), а также пентраксина-3 ($4,5 \pm 1,9$ пг/мл и $1,5 \pm 0,4$ пг/мл в группе сравнения, $p=0,0001$). В группе пациентов с ХСН и РА выявлены статистически значимые корреляции галектина-3 с *NT-proBNP* ($p=0,001$) и ИММЛЖ ($p=0,007$), а также пентраксина-3 с ИММЛЖ и ИЛ-6 с *NT-proBNP* ($p=0,004$).

4. В группе ХСН и РА на фоне таких статистически значимо худших показатели жизни как *BP*, *RP*, *RE*, по сравнению с пациентами с ХСН без РА, выявлены прямые статистически значимые ассоциации значений *BP* с ИММЛЖ

($p=0,001$) и пентраксином-3 ($p=0,009$), а также обратная корреляция *BP* с ФВЛЖ ($p=0,001$).

5. В группе пациентов с ХСН и РА на фоне метотрексата отмечается статистически значимое меньшее значение *NT-proBNP*, по сравнению с пациентами, принимавшими лефлуномид. Обнаружена статистически значимая ассоциация метотрексата с уровнем ХС-ЛПВП ($p=0,001$) и *NT-proBNP* ($p=0,04$). Также наблюдается значимо меньшая концентрация ИЛ-6: $18,3\pm 5,05$ в подгруппе пациентов, принимавших метотрексат и $29,5\pm 7,05$ пг/мл, принимавших лефлуномид ($p=0,01$); галектина-3: $14,6\pm 9,8$ и $17,9\pm 2$ нг/мл соответственно ($p=0,04$); пентраксина-3: $3,4\pm 0,12$ и $4,6\pm 0,3$ пг/мл соответственно ($p=0,04$). На фоне приема метотрексата у пациентов с ХСН и РА наблюдалась менее выраженная интенсивность болевого синдрома, одышки и утомляемости. На основании результатов линейного регрессионного анализа в группе с ХСН и РА установлена взаимосвязь между уровнем *NT-proBNP* и галектином-3, пентраксином-3, ИЛ-6, СРБ и *DAS28*, а также в данной группе установлена статистически значимая ассоциация ТГ с галектином-3, пентраксином-3 и ИЛ-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дополнительной оценки тяжести ХСН у пациентов с РА могут быть использованы уровень *DAS28*, галектина-3 и пентраксина-3.

2. У пациентов с ХСН и РА наблюдается более частое недостижение целевых среднесуточных значений АД, что может требовать дополнительной коррекции проводимой гипотензивной терапии.

3. У пациентов с сочетанием ХСН и РА наблюдается высокие показатели атерогенных параметров липидограммы, что может требовать более высоких дозировок статинов.

4. Для пациентов с ХСН и РА, рекомендуемым базисным противовоспалительным препаратом для лечения РА, имеющим значимые ассоциации в отношении положительного влияния на факторы декомпенсации

ХСН является метотрексат. Рекомендуется достижение дозировки не менее 15 мг/неделю.

5. Для более детального анализа кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН и РА предлагаем использовать шкалу, основанную на оценке достижения целевых уровней АД, СКФ, наличия дислипидемии и уровня галектина-3.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых изданиях, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации

1. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // **Кардиология**. – 2018. – Т. 58. № 10S – С. 4–8. DOI:10.18087/cardio.2495

2. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // **Кардиоваскулярная патология и профилактика**. – 2020. – Т. 19. № 3. – С. 181-185. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2382

3. Анализ симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом и их взаимосвязь с уровнем галектина-3 / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2021. – №4. – С. 1–11. DOI: 10.52485/19986173_2021_4_1

4. Ассоциации интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с некоторыми показателями тяжести течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин, Е.Э. Вихарева // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2021. – №2. – С. 10–17. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_10

5. Ассоциации параметров качества жизни с показателями тяжести течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Клиническая практика**. – 2022. – Т.13. № 2. – С. 29–38. DOI: 10.17816/clinpract95671

6. Ассоциации показателей болевого синдрома при ревматоидном артрите с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии**. – 2021. – Т. 39. №2 – С. 5–9.

7. Влияние базисной противовоспалительной терапии на концентрацию предсердного натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Медицина и высокие технологии**. – 2020. – №3. – С. 5–10.

8. Изучение взаимосвязи пентраксина-3 с параметрами оценки течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки**. – 2021. – Т. 60. № 4. – С. 5–14. DOI: 10.21685/2072-3032-2021-4-1

9. Иммунологическая оценка процесса фиброзирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с

ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.** – 2021. – Т. 60. № 1. – С. 16–24. DOI: 10.21685/2072-3032-2021-1-2

10. Особенности течения и современной диагностики хронической сердечной недостаточности на фоне коморбидных ассоциаций / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Якутский медицинский журнал.** – 2019. – № 4, № 68. – С. 96–98. DOI: 10.25789/УМЖ.2019.68.27

11. Оценка базовых клинических параметров хронической сердечной недостаточности у женщин, страдающих ревматоидным артритом (предварительные данные) / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2018. – № 3. – С. 93–98.

12. Анкудинов, А.С. Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Научно-практическая ревматология.** – 2020. – Т. 58. № 4. – С. 407–411. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-407-411

13. Патогенетические аспекты коморбидной ассоциации хронической сердечной недостаточности и ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Практическая медицина.** – 2022. – Т. 20. № 1 – С. 30–36. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-30-36

14. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Доктор.Ру.** – 2021. – Т.20. № 11. – С. 12–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-1

15. Регрессионный анализ взаимосвязи галектина-3 с факторами, ухудшающими течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2021. – № 3. – С. 50–58. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-50-58

16. Результаты логистического регрессионного анализа пентраксина-3 с потенциальными факторами декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов, А.С. Калягин, Ю.О. Варавко // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 5. – С. 73. DOI: 10.17513/spno.31085

17. Сердечно-сосудистые заболевания на фоне заболеваний суставов: что известно на сегодняшний день? / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2020. – №2. – С. 94–103.

18. Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от вариантов базисной противовоспалительной терапии / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2022. – Т. 2. – С. – 69–77. DOI: 10.20333/25000136-2022-2-69-77

19. Хроническая сердечная недостаточность на фоне ревматоидного артрита: роль воспаления в изменении уровня предсердного натрийуретического пептида и показателей липидограммы / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2020. – №6. – С. 64–70. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-64-69

Учебные пособия

20. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне заболеваний суставов: учебное пособие / А.С. Анкудинов. – Иркутск, 2019. – 32 с.

21. Современные методы диагностики хронической сердечной недостаточности. Возможности иммунологических маркеров: учебное пособие / А.С. Анкудинов. – Иркутск, 2021. – 32 с.

Методические рекомендации

22. Диагностика хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом, роль терапии ревматоидного артрита, прогнозирование декомпенсации: методические рекомендации / А.С. Анкудинов, Д.В. Марченко. – Иркутск: Министерство здравоохранения Иркутской области, 2021. – 35 с.

Монография

23. Хроническая сердечная недостаточность и ревматоидный артрит: современное представление коморбидной ассоциации / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин. – Иркутск: ИНЦХТ, 2022. – 90 с.

Материалы конференций

24. Анемия и активность ревматоидного артрита у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: анализ коморбидной ассоциации / А.С. Анкудинов // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет, г. Казань: Сборник материалов конгресса. – Казань, 2022. – С. 339.

25. Анализ прогрессирования симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом: проспективный анализ / А.С. Анкудинов // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет, г. Казань: Сборник материалов конгресса. – Казань, 2022. – С. 334.

26. Ассоциации интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с фракцией выброса левого желудочка и уровнем предсердного натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021», г. Москва – М., 2021.

<https://congress.ossn.ru/events/thesis/assotsiatsii-interleykna-6-i-interleykina-10-s-fraktsiye-vybrosa-levogo-zheludochka-i-urovнем-predserdnogo-natriyureticheskogo-peptida-u-patsi> (дата обращения: 24.01.2023)

27. Ассоциации показателей суточного анализа сердечного ритма с уровнем пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // IX Всероссийский съезд аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям»: материалы съезда (Санкт-Петербург, 2021). – СПб., 2021. – С.

28. Взаимосвязь боли, интенсивности воспаления и морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Кардиология. – 2020. – Т. 60. № 1. – С. 128.

29. Визуальная аналоговая шкала боли и уровень предсердного натрийуретического пептида: ассоциация показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Образовательный форум «Российские дни сердца»: материалы форума (Санкт-Петербург, 2022). – СПб., 2022. – С. 34.

30. Влияние болевого синдрома на тяжесть хронической недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // VI Междисциплинарный медицинский форум: актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования: материалы форума (Белгород, 2021). – Белгород, 2021. – С. 17.

31. Влияние снижения скорости клубочковой фильтрации и активности воспаления на параметры течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет», г. Казань: сборник материалов конгресса. – Казань, 2022. – С. 356.

32. Индекс массы миокарда левого желудочка, галектин-3 и пентраксин-3: патогенетические связи у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Образовательный форум «Российские дни сердца»: материалы форума (Санкт-Петербург, 2021). – СПб., 2021. – С. 182.

33. Клиническая оценка течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, К.И. Ермолаева, Н.В. Осипок // Конгресс Сердечная недостаточность 2016: материалы конгресса (Москва, 2016) – М., 2016. – С. 7.

34. Корреляционный анализ индекса активности ревматоидного артрита с предсердным натрийуретическим пептидом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Образовательный форум «Российские дни сердца»: материалы форума (Санкт-Петербург, 2022). – СПб., 2022. – С. 84.

35. Корреляция боли и уровня предсердного натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Форму молодых кардиологов: спорные вопросы и инновации в современной кардиологии: материалы конгресса (он-лайн, 2021): Сборник тезисов, 2021. – С. 3. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-7S

36. Корреляция среднесуточных значений артериального давления с пентраксином-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Форум молодых кардиологов: от профилактики к высокотехнологической помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях: сборник тезисов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. (S7). – С. 37–38.

37. Мониторинг факторов риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). / Ред. Г.М. Гайдаров. В 2-х т. Т. 2. – Иркутск: ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2021. – С. 288–291.

38. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, на фоне ревматоидного артрита (предварительные данные) / А.С. Анкудинов // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1 – С. 127–128.

39. Показатели липидограммы и параметры эхокардиографии миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // Образовательный форум «Российские дни сердца»: материалы форума (Санкт-Петербург, 2021). – СПб., 2021. – С. 313.

40. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом и рост концентрации пентраксина-3: анализ корреляции / А.С. Анкудинов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27 (S7). – С. 38. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-7S

41. Регрессионный анализ галектин-3 с факторами дестабилизации течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021», г. Москва – М., 2021. <https://congress.ossn.ru/events/thesis/-52> (дата обращения: 02.12.2022)

42. Регрессионный анализ пентраксина-3 с факторами дестабилизации течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021», г. Москва – М., 2021. <https://congress.ossn.ru/events/thesis/-53> (дата обращения: 23.01.2023)

43. Результаты суточного анализа сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.

С. Анкудинов // IX Всероссийский съезд аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям»: материалы съезда (Санкт-Петербург, 2021). – СПб., 2021. – С. 7.

44. Связь галектина-3 с морфофункциональными параметрами миокарда больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса сборник материалов конгресса (Санкт-Петербург, 2021). – СПб., 2021. – С. 476.

45. Хроническая сердечная недостаточность и ревматоидный артрит: коморбидность или этиопатогенетическая взаимосвязь? / А.С. Анкудинов // Конгресс сердечная недостаточность: материалы конгресса (Москва, 2018) – М., 2018. – С. 28.

46. Частота случаев нарушений ритма и их ассоциация с активностью воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов // Тезисы V Инновационного Петербургского медицинского форума. – СПб., 2022. – С. 148.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРА	аспартатаминотрансфераза
АСТ	ацетилсалициловая кислота
ГКС	глюкокортикостероиды
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	интерквартильный интервал
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ-10	интерлейкин-10
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
КДР	конечный диастолический размер
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
МЖП	межжелудочковая перегородка
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С – реактивный белок
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ХС–ЛПВП	холестерин–липопротеиды высокой плотности
ХС–ЛПНП	холестерин–липопротеиды низкой плотности
ХС–ЛПОНП	холестерин–липопротеиды очень низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ШОКС	шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
<i>BP</i>	интенсивность боли
<i>DAS28</i>	индекс активности ревматоидного артрита
<i>DW</i>	коэффициент Дарбина-Уотсона
<i>E/A</i>	отношение скоростей трансмитральных потоков
<i>E/e`</i>	отношение скоростей наполнения левого желудочка
<i>F</i>	критерий Фишера
<i>GH</i>	общее здоровье
<i>HbA1C</i>	гликозилированный гемоглобин
<i>M</i>	среднее значение
<i>Me</i>	медиана

<i>MH</i>	психическое здоровье
<i>NT-proBNP</i>	предсердный натрийуретический пептид
<i>NYHA</i>	нью-йоркская ассоциация кардиологов
<i>PF</i>	физическое функционирование
<i>r</i>	коэффициент корреляции
<i>RE</i>	эмоциональное состояние
<i>RP</i>	физическое состояние
<i>VT</i>	жизненная активность
<i>SD</i>	стандартное отклонение
<i>SF</i>	социальное функционирование
<i>U</i>	критерий Манна – Уитни