

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Анкудинов Андрей Сергеевич

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

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Калягин Алексей Николаевич

Иркутск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	24
1.1 . Роль системных аутоиммунных воспалительных заболеваний в течении и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности	24
1.1.1. Механизмы изучаемых коморбидных ассоциаций.....	24
1.1.2. Нарушения ритма сердца при системных аутоиммунных заболеваниях .	27
1.1.3. Влияние хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите на течение сердечно-сосудистой патологии	28
1.1.4. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на течение сердечно-сосудистой патологии	32
1.2. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы.....	36
1.2.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности	36
1.2.2. Этиология и современная классификация хронической сердечной недостаточности	38
1.2.3 Диагностика хронической сердечной недостаточности	40
1.3. Особенности диагностики и симптоматики хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом.....	48
1.3.1. Клинические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом.....	48
1.3.2. Морфофункциональные изменения миокарда и других органов на фоне ревматоидного артрита.....	50
1.3.3. Дополнительные методы диагностики хронической сердечной недостаточности при ревматоидном артрите.....	53

1.4. Иммунологические методы диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом.....	57
1.4.1. Маркеры ангиогенеза в диагностике и оценке прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом.....	57
1.4.2. Роль маркеров фиброза миокарда в оценке изучаемой коморбидной ассоциации	62
1.5. Особенности терапии ревматоидного артрита при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе хронической сердечной недостаточности	68
1.5.1. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидной терапии в течении хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом	68
1.5.2. Влияние метотрексата на течение сердечно-сосудистой патологии.....	69
1.5.3. Влияние «малых» иммунодепрессантов на сердечно-сосудистую патологию при лечении ревматоидного артрита	72
1.5.4. Роль генно-инженерных биологических препаратов в течении хронической сердечной недостаточности	75
1.6. Прогнозирование осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ревматоидным артритом	78
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	81
2.1. План исследования, этапы и методология.....	81
2.2. Объекты исследования	83
2.3. Критерии диагностики хронической сердечной недостаточности	94
2.4. Критерии диагностики ревматоидного артрита.....	97
2.5. Лабораторные и инструментальные методы исследования	98
2.6. Методы статистической обработки.....	102
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ	104

3.1. Сравнительный анализ лабораторных показателей обследуемых групп пациентов	104
3.2. Оценка параметров сердечного ритма	107
3.3. Оценка морфофункциональных параметров миокарда	110
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.	116
4.1. Сравнительный анализ иммуномодулирующих цитокинов.....	116
4.2. Оценка концентрации иммуномодулирующих цитокинов в зависимости от типа базисной противовоспалительной терапии	120
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	121
5.1. Сравнительный анализ параметров качества жизни	121
5.2. Анализ параметров качества жизни в зависимости от типа противовоспалительной терапии.....	123
5.3. Корреляционный анализ показателей качества жизни с лабораторно-инструментальными параметрами.....	125
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 И ПЕНТРАКСИНА-3	130
6.1. Оценка влияния базисной противовоспалительной терапии на концентрации галектина-3 и пентракисна-3	130
6.2. Анализ морфофункциональных параметров в зависимости от уровня галектина-3 и пентракисна-3.....	135
6.3. Показатели качества жизни, выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности, степень активности ревматоидного артрита в зависимости от уровня галектина-3 и пентракисна-3	138
ГЛАВА 7. АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С ПАРАМЕТРАМИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	142

7.1. Ассоциации серологических показателей и активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	142
7.2. Анализ ассоциаций уровней галектина-3 и пентраксина-3 с морфофункциональными показателями пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом.....	147
7.3. Оценка ассоциаций базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита с показателями тяжести хронической сердечной недостаточности	151
7.4. Регрессионный анализ маркеров воспаления с факторами декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом.....	158
ГЛАВА 8. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 И ПЕНТРАКСИНА-3 В ВЫЯВЛЕНИИ ФАКТОРОВ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	175
8.1. Проспективный анализ симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от уровня галектина-3 и пентраксина-3.....	175
8.2. Дополнительный алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности по выявлению и коррекции факторов риска декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом	184
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	187
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	204
Выводы.....	204
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	206
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	207

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	213
ПРИЛОЖЕНИЯ	258

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют группу патологий, объединяющих в себе значительное количество различных нозологических форм, имеющих широкую распространенность в мире. ССЗ являются основной причиной смертности и инвалидизации населения повсеместно. Ежегодно во всем мире от ССЗ умирает больше людей, чем от какой-либо другой патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 млн человек. Среди всех зарегистрированных случаев смерти от ССЗ умерло 30 %. Более 7 миллионов человек умирают в результате исхода ишемической болезни сердца (ИБС), и более 2 млн – от инсульта [205]. В результате эпидемиологического регистра, проведенного в Европе на основании данных, полученных из 57 стран, было выявлено, что на долю смертей от ССЗ приходится до 49 % причин. По официальной статистике, в Европе каждый год умирает около 1,4 млн человек от ССЗ, в Российской Федерации – 1 млн. Таким образом, можно утверждать, что каждый второй житель Европы умирает от того или иного сердечно-сосудистого заболевания [308].

Все вышеописанные явления происходят, как ни странно, на фоне высокотехнологичных достижений в медицине, связанных с разработкой новых высокоэффективных препаратов и интервенционных методов лечения. Специалисты выделяют как минимум три основные причины увеличения доли населения с ССЗ: увеличение продолжительности жизни, рост числа хронических неинфекционных заболеваний и низкая приверженность пациентов к терапии. Данные факторы неизбежно будут приводить к дальнейшему росту числа госпитализаций, а также повторных госпитализаций в связи с обострением заболевания, что в свою очередь увеличивает экономическую и социальную нагрузку на систему здравоохранения повсеместно. По прогнозам ВОЗ, к 2030 году от ССЗ умрет около 23 миллионов человек [175]. Стоит отметить, что темпы внедрения новых технологий

диагностики, раннего выявления заболевания и лечения неравномерны в связи с различием социально-экономической структуры как в мире, в целом, так и в отдельно взятой стране. Специалисты из Китая, по данным эпидемиологических исследований, за последние 10 лет отмечают общее снижение числа смертельных исходов от инсультов, однако наблюдают рост распространённости атеросклероза, числа внебольничных смертей от ССЗ в регионах, а также рост числа пациентов, имеющих злокачественное течение артериальной гипертензии (АГ) и декомпенсированной формы сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). Изложенные данные указывают на недостаточную работу в отношении мер профилактики и ранней диагностики данных заболеваний [311, 325].

Традиционно в структуре ССЗ выделяются два основных наиболее распространенных заболевания, приводящих к повреждению других органов и систем, вызывая стойкую нетрудоспособность и ухудшение показателей качества жизни. Речь идет об ишемической болезни сердца (ИБС), включающей в себя шесть различных форм по классификации ВОЗ от 1984 года, и АГ. По современному определению Европейского кардиологического общества, ИБС – это динамический процесс развития и накопления атеросклеротических бляшек, приводящий к недостаточности коронарного кровообращения, которые могут быть изменены с помощью модификации образа жизни, оптимально подобранной медикаментозной терапии и/или реваскуляризации. С учетом многообразия форм ИБС трудно указать истинную распространенность данной патологии. По некоторым данным, около 80 % всех смертельных случаев среди пациентов с ССЗ приходится на долю ИБС. Для более детальной оценки необходимо учитывать наличие и характер той или иной формы ИБС у конкретного больного. Однако стоит отметить, что, несмотря на выделения каждого раздела, все указанные патологии имеют тесную взаимосвязь. Так, по данным исследований, основной причиной внезапной коронарной смерти (ВКС) в 75 % случаев в странах Европы является коронарная болезнь сердца; от 10 до 15 % случаев – кардиомиопатии; 1-2 % – нарушения ритма [167]. По

данным из США, хроническая ИБС является причиной ВКС в 50 % случаев [283].

Огромный вклад в структуре ССЗ вносит наличие у пациентов АГ. Патологические механизмы повышенного артериального давления сложны и включают гемодинамический фактор как физическую силу на развитие повреждение эндотелия и последующее развитие атеросклеротической бляшки, а также взаимосвязь между пульсовой волной с жесткостью сосудистой стенки и коронарной перфузией. Доказано, что достижение целевых значений артериального давления при АГ предотвращает развитие острых коронарных событий у пациентов без явных клинических проявлений ИБС. По мнению некоторых специалистов, у пациентов с диагностированной ИБС эффект снижения АД сам по себе полезен, вероятно, больше, чем конкретные препараты или классы лекарств. Важной группой препаратов является бета-блокаторы, которые превосходят другие препараты в отношении доказанной эффективности и конечных точек при применении после острых коронарных событий [176].

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 % и СД 2-го типа – в 16 % случаев [69]. У большинства больных наблюдаются комбинации этих патологий. Также встречаются и другие, менее распространенные причины сердечной недостаточности, такие как фибрилляция предсердий (ФП), миокардиты, кардиомиопатии, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) [70, 71].

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. Однако стоит учитывать, что количество выявленных больных имеет прямую взаимосвязь с критериями диагностики

сердечной недостаточности. Наличие более жестких критериев диагностики сужает диапазоны диагностических значений и ведет к увеличению доли пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по *NYHA*. Использование же более мягких критериев с расширением диапазонов, наоборот, увеличивает долю ХСН I-II ФК. Исследования, касающиеся Европейской части населения РФ, продемонстрировало значительное увеличение общего количества больных с сердечной недостаточностью за последние 16 лет с 7 до 12 млн человек. Среди них больных с тяжелой ХСН – с 1,8 до 3,1 млн [65].

Широкая распространенность ХСН обусловлена недостаточным контролем факторов риска ее возникновения. В первую очередь речь идет о контроле артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [278].

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 ее причинами. Речь идет о коморбидных патологиях. Под термином «коморбидность» понимается сосуществование двух и/или более нозологий у одного пациента, патогенетически и генетически связанных между собой. В некоторых источниках данный термин некорректно заменяется на «мультиморбидность», что является ошибкой. Так как мультиморбидность – это сочетание нескольких заболеваний у одного человека, не взаимосвязанных между собой какими-либо патогенетическими механизмами [55]. Изучение коморбидных состояний при ССЗ на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных задач, которая стоит перед специалистами, работающими в области кардиоваскулярной профилактики. Наличие коморбидных ассоциаций при ССЗ оказывает целый ряд негативных факторов не только на физическое состояние пациента, но и на материальную и социальную сферы в том числе. По данным ВОЗ, расходы на лечение ССЗ ежегодно составляют около 863 млрд долларов США во всем мире. Примерно 10 % от данной суммы

приходится на лечение ХСН. Наличие, как минимум, одного коморбидного состояния у пациента с ХСН увеличивает ежегодные расходы в домашнем хозяйстве с 7 до 15 % [294].

Довольно сложно указать истинную распространенность таких коморбидных ассоциаций в популяции, так как это зависит от большого количества различных факторов: уровень медицинской помощи отдельно взятого региона или страны, доходы населения, качество мониторинга пациентов с данными состояниями и обратный отклик и т.д. Также необходимо учитывать неизвестное число незарегистрированных в наблюдениях пациентов, имеющих начальные неспецифические проявления ХСН, что не приводит их за обращением к специалисту [79]. По данным европейского регистра *EHFSII*, включающего 3580 пациентов с ХСН всех функциональных классов со средним возрастом 70 ± 13 лет, наиболее часто встречаемыми коморбидными ассоциациями при сердечной недостаточности являются ФП – 39 %, СД 2-го типа – 33 % и ХБП III и IV стадии – 17 % [169]. Однако в сравнении с регистром *ADHERE* (США) у пациентов с ХСН наиболее распространенным ассоциированным состоянием является анемия – 53 %, затем СД 2-го типа – 33 – 44 %, ФП и ХОБЛ – 31 % и ХБП III и IV стадии – 30 % [115]. Негативную роль вышеописанных состояний в прогрессировании ХСН трудно переоценить. На сегодняшний день накоплено огромное количество информации и проведено значительное количество исследований, указывающих на ухудшение течения и прогноза для ХСН на фоне коморбидных ассоциаций. Перед специалистами, занимающимися этими вопросами, стоят задачи по дальнейшей разработке и оптимизации терапии для таких больных с целью улучшения показателей качества жизни и прогноза.

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. Интерес представляет изучение влияния ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), псориаитического артрита (ПсА), остеоартрита (ОА) на течение и прогнозирование ХСН. Интерес к данному направлению обусловлен разными причинами. Имеются данные об улучшении течения ХСН и уменьшении возникновения острых сердечно-сосудистых событий на фоне базисной противовоспалительной терапии. В метаанализе, проведенном в Великобритании (Оксфорд), у более 40 000 пациентов, имеющих ХСН с РА, было отмечено статистически значимое снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на фоне монотерапии метотрексатом (ОР = 0,85; 95 % ДИ = 0,6–1,0) [101]. Интересно отметить метаанализ 5 174 работ, включающих данные о частоте возникновения острых сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, ХСН и сердечно-сосудистая смертность) у пациентов с РА по сравнению с пациентами без РА. Было выявлено, что в данных, опубликованных после 2000 г., повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА на фоне приема метотрексата не был связан с наличием ХСН: (ОР=0,58 (0,11; 3,55), $p=0,52$) и смертностью от сердечно-сосудистого заболевания ОР=1,07 (0,74; 1,56), $p=0,71$ [129]. Отдельные работы с небольшим количеством пациентов указывают на улучшение морфофункциональных показателей миокарда на фоне приема метотрексата при ХСН с РА. В работе *B. Logstrup* у 66 больных с ХСН и серопозитивным РА наблюдались улучшение показателей фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), уменьшение конечного систолического и диастолического объёмов левого желудочка на фоне приема метотрексата в комбинации с гидроксихлорохином [203]. *B. Targońska-Stepniak* продемонстрировали, что различные параметры диастолической дисфункции в группах с РА и без РА статистически значимо не различаются. Однако динамика показателя E/A имеет статистически значимую обратную взаимосвязь и демонстрирует ухудшение данного показателя по мере нарастания костно-суставной деструкции [132].

Отдельно специалистами выделяется и активно обсуждается роль воспаления в возникновении и прогрессировании эндотелиальной дисфункции. По данным отдельных исследований, целесообразно увеличивать дозировку статинов в данной группе пациентов и более часто контролировать показатели липидограммы [241, 302]. Высказываются предположения о том, что эффективное подавление иммунно-воспалительного процесса может снижать вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых осложнений. Однако речь идет не конкретно о ХСН, а о ССЗ в целом. Для улучшения прогноза при ХСН, по мнению авторов, необходима корректировка терапии [104].

Огромное значение для течения и дестабилизации ХСН имеет системный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для купирования болевого синдрома при РА. Несмотря на ряд выраженных преимуществ данных препаратов, таких как доказанная эффективность, удобство использования и достаточно высокая экономическая доступность, значение побочных явлений трудно переоценить [47]. Речь идет о дестабилизации АД, появлении отечного синдрома, ухудшении функции почек. Нередким явлением является и геморрагический синдром, особенно для пациентов старшей возрастной группы. В последнее время значительный интерес как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях отмечается к группе неселективных НПВП (н-НПВП). Так, по результатам рандомизированных, а также наблюдательных и эпидемиологических исследований (участвуют 116 429 пациентов), напроксен демонстрирует наименьший по сравнению со всеми другими НПВП (за исключением аспирина) риск развития кардиоваскулярных осложнений [52]. Однако риск декомпенсации ХСН в данных исследованиях не учитывается. Клинических рекомендаций по применению данной группы препаратов у пациентов с ХСН и РА на сегодняшний день не существует.

В отношении ассоциации ХСН и системных неинфекционных аутоиммунных заболеваний, в частности РА, в литературе большое внимание уделяется патогенетическому влиянию воспаления на органы и системы на

иммунологическом и молекулярном уровнях. Однако значительно меньше встречается публикаций, касающихся роли хронического болевого синдрома в отношении качества жизни (КЖ) и методов его коррекции для данной группы пациентов. В совокупности с симптомами ХСН у пациентов с РА значительно ухудшается как физическая активность, так и возможность повседневного выполнения дел в домашних хозяйствах, а также ввиду наличия постоянного болевого синдрома страдает психоэмоциональная сфера. Однако основным способом коррекции болевого синдрома для пациентов с системными воспалительными заболеваниями остается прием НПВП.

Стоит отметить, что в силу различных причин вопрос коррекции КЖ не стоит отдельной задачей перед специалистами, хотя причина обращения пациента за помощью, по своей сути, заключается именно в этом.

Таким образом, область исследования влияния системного аутоиммунного воспалительного процесса на течение ХСН на примере 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

Влияние хронического системного аутоиммунного воспаления (на примере РА) на течение и прогноз ССЗ описано достаточно подробно. Установлено, что у пациентов с ССЗ, имеющих РА, риск нежелательных сердечно-сосудистых событий повышен, по данным разных исследований, в 2,4-4,8 раза. Также установлено, что риск преждевременных смертельных исходов связан не только с тяжестью и степенью активности иммуновоспалительного процесса, приводящего к необратимым изменениям в жизненно важных органах, но и с возникновением значительного числа сочетанных патогенетических процессов. Среди них специалисты выделяют ускоренное прогрессирование атеросклероза, микроваскулярную дисфункцию и автономную нейропатию миокарда, нарушения ритма сердца или нарушения проводимости, а также поражение клапанов сердца [58, 262].

Иммуновоспалительные механизмы, связанные с особенностями течения ХСН при системных аутоиммунных воспалительных процессах и, в частности, РА, в настоящее время активно обсуждаются. Описанные выше патогенетические механизмы, а также регулярный прием НПВП, снижение двигательной активности, хронический болевой синдром оказывают негативное влияние на течение ХСН [160, 235, 273]. Однако в имеющихся литературных источниках, посвященных анализу течения ХСН с РА, представленные работы выполнены большинстве случаев у пациентов со сниженной ФВЛЖ. Данных об особенностях течения сердечной недостаточности у пациентов с умеренно сниженной ФВЛЖ, и особенно, с сохраненной ФВЛЖ, практически нет. Следует также учитывать, что клинические проявления РА у пациентов с сочетанием сердечной недостаточности с умеренно сниженной и сохраненной ФВЛЖ выходят на первый план и при обращении таких пациентов к врачам по поводу обострения РА проблема наличия ХСН «ускользает» из поля зрения специалистов, что делает ее течение мало контролируемым и трудно прогнозируемым.

По данным исследований, проведенных на сегодняшний день, нет четкого понимания в отношении прогноза для данной группы пациентов, так как, по результатам проведенного анализа литературных источников, прогнозы различаются в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии ревматического заболевания, длительности РА у конкретного больного и многих других параметров.

На сегодняшний день не существует критериев диагностики морфофункциональных изменений в миокарде на ранних стадиях ХСН с РА, что может приводить к отсутствию внимания к данной проблеме в поле зрения специалиста.

Также для данной группы пациентов нет критериев кардиоваскулярного риска, с помощью которой врач-терапевт или ревматолог при наличии базовых клинических лабораторно-инструментальных параметров мог бы произвести ее

оценку. Нет четких рекомендаций в отношении липидоснижающей терапии и контроля параметров липидограммы для данной группы пациентов.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод о том, что выбранная тема, несмотря на наличие ряда современных исследований в данной области, содержит в себе спектр актуальных вопросов, не имеющих ответов, что, несомненно, обуславливает необходимость ее выполнения и дальнейшее внедрение полученных результатов в практическом применении.

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, использующихся 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 клинико-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 цитруллинорванному 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 умеренно 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 ЭКГ, 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 следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимические показатели крови, включающий оценку показателей липидограммы, СКФ, креатинина, *NT-proBNP*, электролитный состав крови. Проведена оценка показателей иммуновоспалительного статуса: СРБ, АЦЦП, пентраксин-3, галектин-3, ИЛ-6 и ИЛ-10.

Инструментальные исследования включали электрокардиографию, (ЭКГ), 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 этическим комитетом 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 при чтении лекций на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России по программам ординатуры по специальностям «Кардиология», «Терапия» и «Ревматология», 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.

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, изучены различия в параметрах липидного обмена, функции почек, параметров иммуновоспалительного процесса, морфофункциональных параметрах миокарда. С помощью статистического анализа исследованы клиничко-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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль системных аутоиммунных воспалительных заболеваний в течении и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности

1.1.1. Механизмы изучаемых коморбидной ассоциации

В последние несколько лет специалисты акцентируют особое внимание на изучении течения сердечно-сосудистых патологий на фоне системных аутоиммунных воспалительных заболеваний. В первую очередь речь идет о ревматических заболеваниях. Выделение данной ассоциации не случайно, так как, по мнению исследователей, одним из важных патогенетических механизмов развития ИБС, ХСН и атеросклероза является процесс хронического неинфекционного воспаления, сопровождающийся микрососудистой дисфункцией [104]. За последние 10 лет накоплены данные, указывающие на наличие более высоких уровней ИЛ-6, интерлейкина-8, моноцитарного хемотаксиса-1, пентраксина-3, стимулирующего фактора роста (*sST2*), фактора некроза опухоли-альфа у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами [67, 189]. Нередко у таких больных встречаются и другие заболевания, которые в значительной степени ухудшают течение сердечно-сосудистой патологии. Речь идет о хронической болезни почек, ожирении, СД и других заболеваниях. В таком случае данное состояние определяется как коморбидность. Наличие нескольких связанных по патогенетическому механизму патологий инициирует хроническое воспаление низкой степени выраженности. Опосредованный цитокинами процесс перекисного окисления, окисления супероксидом аниона и экспрессии нитротиозина, приводит к нарушению регуляции ренин-ангиотензиновой системы и прогрессированию атеросклероза [298, 320].

Механизмы развития системного воспалительного процесса при различных ревматических патологиях неодинаковы. Различные заболевания подразумевают отличающиеся механизмы аутоиммунного и аутовоспалительного процессов, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также компонентов комплемента и широкого спектра аутоантител [194]. Коморбидная ассоциация сердечно-сосудистых и ревматических заболеваний складывается из нескольких механизмов:

- патогенетическое влияние системного воспаления на состояние сосудистой стенки и миокарда, развитие и прогрессирование атеросклероза, ухудшение функции почек;
- хронический болевой синдром, являющийся следствием воспаления и активирующий цепь патогенетических механизмов, приводящих к дестабилизации течения ССЗ;
- прием НПВП/глюкокортикостероидов (ГКС);
- нарушения качества жизни.

Изучение влияния неинфекционного воспаления на сосудистую стенку изучается достаточно давно. Обнаружено негативное влияние различных иммуномодулирующих цитокинов при повышении их концентрации (интерлейкины, СРБ и др.) на такие показатели сосудистой стенки, как гипертрофия, уменьшения числа артериол, изменение состава внеклеточного матрикса, образование неоинтимы [271]. На сегодняшний день доказана связь между повышением уровня ИЛ-6 и прогрессированием атеросклероза, и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА. Под воздействием фактора некроза опухоли - альфа происходят развитие эндотелиальной дисфункции, дестабилизация атеросклеротической бляшки, подавление антикоагулянтных свойств эндотелия, нарушение сократительной способности миокарда. А также, по некоторым данным, увеличение риска тромбэмболий [64, 266]. В ряде экспериментальных работ продемонстрировано прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с РА, на что указывает увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов,

эндотелина-1 и ухудшение показателей суточного мониторинга (циркадный индекс) артериального давления. У пациентов с АГ и РА на фоне приема максимально переносимых дозировок антигипертензивных препаратов наблюдается изменение артериальной жесткости, толщины комплекса интима-медиа и периферического сосудистого сопротивления. Несмотря на наличие широкого спектра антигипертензивной терапии, данная группа пациентов требует более пристального внимания к терапии гипертонии и оценке сердечно-сосудистого риска [64, 159]. Соответственно, подавление выработки вышеуказанного цитокина у больных с системными аутоиммунными воспалительными процессами и ССЗ ведет к снижению риска сердечно-сосудистых катастроф, особенно у пациентов с мультиморбидным фоном [194].

По результатам *Genome-Wide Association Studies* выявлена взаимосвязь между носительством гена *IL6R re7529229* – рецептором интерлейкина-6 – и риском развития ИБС [190]. По данным шведского регистра *RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission)* и Национального регистра пациентов (*NPR*), в период с 1998 по 2013 год было зарегистрировано 245 376 пациентов с ИМ. Среди них 4 268 имели РА. На основании анализа Каплана–Майера был проведен анализ смертельных исходов. Смертность в течение первого года наблюдения у пациентов с ИБС и РА не отличалась от пациентов с ИБС без РА. Однако с увеличением периода наблюдения смертность у пациентов с ИБС и РА статистически значимо возрастала по сравнению с пациентами без РА (17,1 и 13,5 % соответственно). На основании многомерного регрессионного анализа наличие РА ассоциировалось с неблагоприятным исходом [274].

Примеры проведенных исследований демонстрируют значимое влияние неинфекционного системного воспаления на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, АГ, атеросклероза и ИБС. Однако интересно отметить современные данные о состоянии коронарного русла и пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и РА по отношению к пациентам с ИБС без РА. В одном из шведских исследований на основании данных проведенной

коронароангиографии 10 290 пациентов с ИБС без РА и 2 985 с ИБС и РА за период с 2006 по 2015 год было выявлено, что, несмотря на значимо меньшую долю пациентов с ИБС и РА, в данной группе обнаружено статистически значимо более высокая доля пациентов, имеющих ОКС с подъемом сегмента *ST* и ОКС без подъема *ST*. Однако при сравнении морфологии коронарных артерий между группами не было обнаружено статистически значимых различий в типах поражений и степени стеноза [173]. Таким образом, следует заключить, что влияние РА на течение коронарной болезни сердца требует дальнейшего изучения для лучшего понимания патогенетических механизмов и влияния на них с целью улучшения прогноза.

1.1.2. Нарушения ритма при системных аутоиммунных заболеваниях

Наличие аутоиммунного системного воспаления также может быть причиной нарушений ритма. Работ, касающихся влияния РА на возникновение и/или прогрессирования нарушений сердечного ритма, на сегодняшний день не много. По мнению специалистов, в основе нарушения ритма при РА лежат диффузное поражение миокарда системным воспалением, коронарный васкулит и коронарный атеросклероз. В литературных источниках указываются механизмы повреждения проводящей системы антителами, увеличивающие дисперсию *P*-зубца и размеры левого предсердия. Наиболее частым типом нарушения ритма при РА является ФП [182]. По результатам датского регистра, включающего более 4 000 пациентов, частота встречаемости ФП у пациентов с РА на 40 % выше по сравнению с пациентами без РА [312]. Хотя в последующих метаанализах ретроспективных исследований не было получено статистической разницы между риском прогрессирования ССЗ с РА и без РА [202]. Несмотря на это, роль системного аутоиммунного воспалительного процесса невозможно игнорировать. По данным патофизиологических исследований, воспалительные процессы и окислительный стресс приводят к некрозу кардиомиоцитов с последующим электрическим и структурным

ремоделированием. Аутоантитело-опосредованные ингибирующие эффекты клеточных процессов (например, калиевые или кальциевые токи *L*-типа, *M2* – мускариновая холинергическая или бета – сигнализация адренергических рецепторов) являются основой для развития аритмии. Также есть данные, о том, что базисная противовоспалительная терапия (метотрексат) может быть причиной развития нарушения ритма, однако данная информация не подтверждена крупными исследованиями [105, 254].

В многоцентровом исследовании с участием 1609 пациентов, среди которых 646 пациентов имели РА и 963 были здоровыми пациентами, было обнаружено увеличение интервала *QT* на 5 мс, хотя общая распространенность случаев удлинения интервала *QT* между обеими группами не отличалась [158].

Тем не менее, следует уделить внимание наиболее крупным исследованиям по данному вопросу. По результатам системного метаанализа, включающим 39 912 пациентов с РА и 4 269 161 – контроль без РА, частота возникновения ФП у пациентов с РА статистически значимо выше по сравнению с пациентами без РА – в результате негативного воздействия системного воспалительного процесса. Таким образом, логично утверждать, что у пациентов с РА риск развития нарушений ритма, в том числе ФП, статистически выше по сравнению с пациентами без РА, что в последующем может негативно сказываться на прогнозе для данной категории пациентов.

1.1.3. Влияние хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите на течение сердечно-сосудистой патологии

Болевой синдром, вызванный системным хроническим воспалением, по данным специалистов, является одним из важнейших факторов, не только ухудшающим состояние пациента, но и влияющим на прогрессирование ССЗ, в том числе и ХСН [322]. В основе патогенеза хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях лежит активация циклооксигеназы-2 – фермента, в норме участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты.

Клинические проявления боли обуславливаются выработкой таких биологических активных веществ, как простагландины, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [89, 166]. Их концентрация пропорционально увеличивается на фоне болевого синдрома и вызывает дальнейшую прогрессию воспалительного процесса, в свою очередь, увеличивая интенсивность болевого синдрома.

Связь болевого синдрома при заболеваниях ревматического генеза и скелетно-мышечного аппарата активно обсуждается. В недавнем метаанализе 20 исследований, проведенном специалистами *American Academy of Pain Medicine*, получены данные о том, что люди с хронической болью, вызванной ревматическими патологиями и патологией скелетно-мышечного аппарата, достоверно имеют повышенное число случаев сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без патологии двигательного аппарата. Отношение рисков = 1,91 (95 % доверительный интервал = 1,64–2,21). [128]. В метаанализе 25 исследований, опубликованных в базах данных *MEDLINE, EMBASE, Psycinfo, Cochrane, ProQuest* и *Web of Science* с участием 11 141 пациентов с различными ССЗ и хроническими болями при системных аутоиммунных заболеваниях, была продемонстрирована статистически значимая связь между хронической болью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний: объединенное отношение шансов 1,20 (95 % доверительный интервал 1,05–1,36) [146].

Болевой синдром при РА обусловлен не только поражением синовиальной оболочки и костной структуры сустава. В патологический процесс также вовлекаются мягкие ткани – сухожилия – с последующим развитием тендовагинитов и тендосиновитов. При морфологическом исследовании таких поражений выявляются гиперплазия покровного слоя и формирование клеточного инфильтрата, состоящего из *CD4+* T-клеток, *CD8*, *CD 20* и *CD68+* макрофагов. В синовиальной жидкости сухожильных влагалищ вырабатываются схожие по свойствам иммуномодулирующие цитокины, присутствующие при поражении сустава. В дальнейшем они индуцируют

деструкцию сухожилия, опосредованную комплексом матричных металлопротеиназ [124, 191]. При проведении литературного обзора нами не было обнаружено работ, указывающих на влияние мономерных трансмембранных гликопротеидов на течение ХСН у пациентов с РА, однако описаны результаты работ о роли изменении фенотипа *T*-клеток в процессах ремоделирования миокарда, а также о влиянии *CD4+* клеток, *CD28* *T*-лимфоцитов на развитие ФП у пациентов с сердечной недостаточностью, а также их роль в качестве предикторов исхода ХСН. В результате наблюдения в течение 4,5 лет 28,6 % пациентов, имеющих статистически более повышенное количество *CD4+* клеток, *CD28* *T*-лимфоцитов скончались от сердечно-сосудистых осложнений в данном периоде [295]. Закономерно предположить, что избыточная активация данных клеток у пациентов с ХСН и РА при болевом синдроме может привести к прогрессированию и ухудшению течения сердечной недостаточности.

Болевые ощущения, связанные с поражением суставов при РА, являются наиболее выраженными, по сравнению с другими ревматическими заболеваниями. Пациенты по-разному могут переносить боль. На начальных стадиях заболевания выраженность болевого синдрома может, как усиливаться, так и ослабевать. Однако по мере увеличения длительности РА и разрушения костно-мышечных структур интенсивность болевого синдрома неизбежно возрастает [324]. Однако усиление болевого синдрома при РА заключаются не только в поражении сустава и окружающей его ткани. Возрастание интенсивности болевого синдрома может быть связано с нарушением подавляющего механизма боли соответствующими центрами нервной системы [154]. На фоне хронического болевого синдрома страдает психологический статус пациента. Депрессия, тревожные расстройства являются частыми спутниками боли при РА. По данным исследований, депрессивное состояние ассоциируется с увеличением интенсивности боли и сопоставимо с активностью РА. Тревога, в свою очередь, связанная с ожиданием боли, может оказывать влияние на прогрессирование ФК РА [232, 286].

Вышеописанные механизмы, безусловно, негативно сказываются на качестве жизни пациентов. По данным исследований, включавших в себя оценку показателей качества жизни пациентов с РА на основании стандартизированного опросника *SF-36*, худшими параметрами являются физическое, ролевое функционирование, а также психическое состояния. Причем эти данные отражены не только в одномоментных исследованиях с небольшими выборками пациентов, но и в системных метаанализах [217, 296]. В свою очередь, ухудшение показателей качества жизни негативно сказывается на течение ССЗ. По мнению специалистов, симптомы снижения качества жизни, а также психоэмоциональные расстройства наблюдаются у 20 % больных с ИБС, атеросклеротическим поражением сосудов и ХСН. Психоэмоциональные расстройства снижают эффективность лечения ССЗ ввиду повышения риска декомпенсации ССЗ, снижения приверженности к здоровому образу жизни и комплаентности к терапии, что может провоцировать увеличение частоты случаев нежелательных событий [49, 215]. В одном из исследований с участием 145 862 пациентов, среди которых 15 983 имели клинически подтвержденную депрессию в течение 9-летнего периода наблюдения, была выявлена статистически значимо повышенная частота смертельных случаев, в том числе и от ССЗ (соотношение рисков 1,14; 95 % доверительный интервал 1,05-1,24) [97]. Более того, в настоящий момент обсуждаются механизмы снижения качества жизни и психоэмоциональных расстройств у пациентов с ССЗ и неинфекционными аутоиммунными воспалительными заболеваниями. По мнению исследователей, хронический стресс с устойчивой перегрузкой симпатической нервной системы, активацией провоспалительных цитокинов ограничивают метаболизм триптофана. Данный процесс стимулирует образование нейротоксических метаболитов. По мнению специалистов, этот механизм может провоцировать возникновение эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, так как была обнаружена статистически значимая корреляция между данными явлениями [165, 323]. Таким образом, современные исследования подтверждают не только

негативное влияние снижения качества жизни, нарушений психоэмоциональной сферы на течение ССЗ, но и взаимосвязь воспаления с данным явлением, что, безусловно, отягощает коморбидную ассоциацию ревматических заболеваний и сердечно-сосудистых патологий.

Хронический болевой синдром, функциональные нарушения, связанные с патологией внесуставных структур, приводят к необходимости соблюдения щадящего режима двигательной активности, ограничения в повседневной активности и постоянной медикаментозной терапии с целью купирования болевого синдрома и улучшения качества жизни. Для пациентов с РА, имеющих поражение суставов нижних конечностей, рекомендовано снижение нагрузки на пораженные сегменты с целью предотвращения механической деструкции [218]. Однако при наличии ССЗ, в частности ХСН, снижение физической активности неблагоприятно сказывается на отдаленном прогнозе для таких пациентов. По данным исследований, физическая активность при ХСН обеспечивает протективное действие [143, 248]. Таким образом, данное ограничение может иметь негативные последствия для пациентов с ХСН.

1.1.4. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на течение сердечно-сосудистой патологии

Неотъемлемой частью уменьшения болевого синдрома при ревматической патологии является прием НПВП. В основе их действия лежит блокирование циклоксигеназы-2, снижающее выработку простагландинов. Все НПВП в зависимости от селективности в отношении этого фермента разделяются на неселективные н-НПВП (диклофенак натрия, ибупрофен, индометацин, кетопрофен и т.д.) и селективные с-НПВП (нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб и целекоксиб). НПВП эффективно блокируют воспалительные процессы как в синовиальной оболочке суставов, так и во внесуставных синовиальных структурах. НПВП уменьшают интенсивность боли не только ввиду подавления воспаления в суставе, но и за счет влияния на

механизмы восприятия боли на центральном и периферических уровнях [78]. По некоторым данным, применение определенных НПВП (диклофенак натрия) приводит к повышению содержания в головном мозге триптофана, уменьшая интенсивность боли и способствуя некоторому уменьшению выраженности депрессивных расстройств [138]. Назначение НПВП у больных с хроническими артритами, в том числе с РА, приводит к увеличению подвижности, уменьшению болезненности и улучшению некоторых показателей качества жизни [116].

Однако, несмотря на все перечисленные преимущества данной группы препаратов, они имеют ряд побочных эффектов, которые должны быть обязательно учтены при старте купирования болевого синдрома. Стоит отметить наиболее частый побочный эффект для пациентов с ССЗ – дестабилизация АД. Данный побочный механизм обусловлен подавлением фильтрации и усилением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия, увеличением внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибирования синтеза простагландинов с вазодилаторной активностью. Также повышение АД при назначении НПВП может быть вызвано усилением высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличением чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций, снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, увеличением секреции эндотелина-1 [121]. Несмотря на наличие указанных механизмов влияния НПВП на уровень АД и почечную функцию, данные о их влиянии на прогноз и риск возникновения острых сердечно-сосудистых событий, по данным литературных источников, неоднозначен. В некоторых исследованиях не было получено статистически значимых различий в исходах между пациентами с ССЗ с РА и без РА. Также высказывается мнение о том, что РА имеет другой механизм развития, по сравнению, например, с остеоартритом, что меняет механизмы влияния НПВП на течение ССЗ [315].

По рекомендациям *EULAR*, назначение НПВП у пациентов с РА должно быть осторожным с учетом исходной оптимально подобранной антигипертензивной терапии и оцененной почечной функции [88, 233].

Также отдельной темой дискуссии остается роль ГКС в декомпенсации ССЗ при терапии РА. Начиная с 2009 года, в рекомендациях по данной теме не было обнаружено корреляций дозировок ГКС и длительности их применения с исходами ССЗ у пациентов с РА [177, 264]. В других исследованиях, в которых была сделана коррекция в зависимости от активности заболевания, такие кумулятивные дозозависимые эффекты все же были получены [135]. Доказательств о влиянии низких дозировок ГКС на течение ССЗ при РА при их длительном применении на сегодняшний день нет. У пациентов с высокой степенью активности РА назначение ГКС на короткий срок уменьшает воспаление и может способствовать нивелированию неблагоприятных исходов ССЗ. Основным эффектом ГКС – подавление воспаления при РА, однако, они все же имеют свое собственное неблагоприятное воздействие на риск прогрессирования ССЗ. В целом, с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, при лечении РА следует назначать самую низкую эффективную дозу ГКС на как можно более короткий период времени. Данная рекомендация соответствует положению *EULAR* по ведению ГКС терапии у пациентов с РА и ССЗ [141].

Таким образом, к особенностям течения ССЗ на фоне системных аутоиммунных заболеваний на примере РА можно отнести взаимосвязь хронического воспаления с развитием атеросклероза, нарушений ритма, прогрессированием АГ, что может привести к ухудшению прогноза основного заболевания. Ключевыми моментами, влияющими на прогрессирование ССЗ, являются избыточная выработка провоспалительных цитокинов, ухудшающих антикоагулянтные свойства эндотелия, провоцирующих нарушение сократительной способности миокарда и его фиброзирование. Также системное аутоиммунное воспаление сопровождается болевым синдромом, нарушением психоэмоциональной сферы и ухудшением качества жизни. К вопросам,

требующим дальнейшего изучения, относятся такие факторы, как прием НПВП и ГКС, так как, с одной стороны, данные препараты снижают интенсивность воспалительного процесса, улучшая качество жизни и эмоциональный фон пациентов, уменьшая влияние системного воспаления на прогрессирование ССЗ, а с другой стороны, имеют побочные эффекты, которые могут негативно сказываться на дестабилизации уровня АД, почечной функции, нарушают процессы водно-солевого обмена, задерживают жидкость в организме. Изучение данных вопросов поможет правильно подбирать терапию в зависимости от степени активности воспалительного процесса и улучшать прогноз.

1.2. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы

1.2.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность, по данным актуальных клинических рекомендаций, определяется как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) или клинических признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в лёгких, периферические отёки), вызванных нарушением способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающих в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных механизмов, сопровождающихся недостаточной перфузией органов и систем. Под термином «ХСН» понимается также постепенное усиление данных симптомов либо признаков, что, как правило, приводит к госпитализации. В отечественной науке впервые данные патологические процессы были систематизированы академиками АМН СССР В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско в 1935 году, когда была предложена клинкоморфологическая классификация ХСН, которая на сегодняшний день не потеряла своей актуальности и активно используется в практике. С тех пор, как в нашей стране, так и за рубежом, было проведено и проводится значительное количество исследований, мета-анализов, экспериментов в отношении данной патологии. Научными сотрудниками совместно с практикующими специалистами разработаны клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с сердечной недостаточностью. Однако, несмотря на все современные достижения медицины в данной области, количество пациентов с диагнозом ХСН во всем мире продолжает расти.

Распространенность ХСН среди населения развитых стран составляет 1-2%. Среди населения старше 70 лет – более 10 %. Точное число больных ХСН во всем мире на сегодняшний день оценить трудно ввиду наличия различных

форм сердечной недостаточности, а также использования отличающихся критериев «жесткости» при включении пациентов в тот или иной регистр. По мнению специалистов, количество населения с подтвержденным диагнозом ХСН составляет от 23 до 37,7 миллионов во всем мире [236]. Пациенты с ХСН имеют множество различных симптомов и проявлений, в той или иной степени ухудшающих состояние пациентов и качество жизни.

Такое явление как ХСН, ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения. По данным специалистов из США, общие медицинские расходы на лечение пациентов с сердечной недостаточностью в 2012 году составили 20,9 млрд долларов США, а к 2030 году затраты могут вырасти более чем в три раза [140]. В Российской Федерации, как уже было упомянуто ранее, количество пациентов с клинически выраженной ХСН и подтвержденной лабораторно-инструментальными показателями, по данным эпидемиологических исследований, составляет около 8 млн человек.

Распространенность ХСН как в Российской Федерации, так и во всем мире продолжает расти. За последние 20 лет общее число больных со всеми формами ХСН выросло с 7,1 до 12,3 млн человек. Доля больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК), по разным оценкам, колеблется в диапазоне от 1,7 до 4,5 млн человек [51]. Увеличение больных с ХСН связано с такими факторами, как увеличение продолжительности жизни, увеличение числа АГ, ИБС, атеросклероза. Недостаточный контроль АД, ЧСС, параметров липидограммы обуславливает как повсеместное появление новых случаев ХСН, так и ее раннее развитие, и прогрессирование уже имеющейся. Значительная часть пациентов с ХСН (65 %) старше 60 лет. За последние 20 лет средний возраст пациентов с ХСН увеличился с 65 до 73 лет. Однако гендерное распределение больных осталось прежним: подавляющее большинство больных с ХСН – женщины (72 %), мужчины – 28 % [245].

1.2.2. Этиология и современная классификация хронической сердечной недостаточности

Этиология ХСН достаточно разнообразна и включает множество различных факторов и причин ее развития. На сегодняшний день не существует согласованной единой классификации причин сердечной недостаточности, при том, что потенциальные категории, по рекомендациям как отечественных, так и зарубежных исследователей, совпадают по большинству ключевых позиций. Многие пациенты могут иметь несколько причин ХСН как сердечно-сосудистых, так и не сердечно-сосудистых, которые способствуют развитию сердечной недостаточности. Выявление этих разнообразных патологий на первичном этапе диагностики должно быть частью диагностического исследования, поскольку они определяют терапевтические мишени и подходы к терапии. В настоящее время специалистами выделяется более 70 различных факторов, потенциально приводящих к сердечной недостаточности. В первую очередь, ведущими причинами ХСН являются такие заболевания миокарда, как ИБС и АГ. По данным клинических рекомендаций, АГ является причиной ХСН в 95,5 % случаев, ИБС – в 69,7 % случаев [74, 81, 326]. Более редкими причинами ХСН являются пороки сердца, которые в связи со значительным развитием хирургических методов лечения составляют около 4,3 %. Не менее важными причинами ХСН являются миокардиты (3,6 %) и диастолическая кардиомиопатия (0,8 %), численные значения которых, по данным *EuroHeartSurvey*, существенно занижены ввиду недостаточной диагностики и скрываем под «маской» ИБС [120]. В последнее время наличие у пациентов постоянной формы ФП приобретает все более выраженное значение в качестве первостепенной причины развития сердечной недостаточности как с сохраненной, так и со сниженной ФВЛЖ. Исследователями отмечается возрастающее значение катетерной абляции и бивентрикулярной стимуляции в популяции по сравнению с медикаментозной терапией [168, 284].

Такие заболевания, как СД 2-го типа и ХБП имеют высокую частоту встречаемости в популяции. По данным исследований, оба состояния могут быть причинами ХСН и значительно влиять на прогрессирование сердечной недостаточности, а совместное присутствие данных заболеваний у одного и того же пациента приводит к увеличению повторных госпитализаций, а также к самому высокому риску смерти как от сердечно-сосудистых, так и других причин [102].

Реже встречающимися факторами развития ХСН являются заболевания пери-, мио- и эндокарда, состояния с высоким сердечным выбросом (анемия, сепсис, гипертиреоз), также перегрузка объемом (почечная недостаточность), нарушение проводимости.

В современной классификация ХСН, помимо классического деления на стадии и функциональные классы, существуют типы ХСН в зависимости от уровня ФВЛЖ. По последним рекомендациям Европейского кардиологического общества от 2021 года выделяют:

- ХСН с низкой ФВ (СНнФВ) (ФВЛЖ менее 40 %);
- ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (СНунФВ) (ФВЛЖ от 40 до 49 %);
- ХСН с сохраненной ФВЛЖ (СНсФВ) (ФВЛЖ 50 % и более).

Стоит отметить, что соотношение пациентов с той или иной формой ХСН в популяции, по данным исследований и регистров, постоянно меняется. Специалистами отмечается постоянный рост доли пациентов с СНсФВ, что составляет примерно 53 % от всех больных ХСН в популяции [80]. Однако на это распределение также влияет характер терапии, включенный в статистический анализ. При включении больных, постоянно принимающих диуретическую терапию, – доля больных с СНнФВ возрастает с 24 до 46 %, а с СНсФВ – снижается с 53 до 29 % [62]. Тем не менее анализ обращений пациентов в амбулаторно-поликлиническое звено пациентов с ХСН за 2015 год продемонстрировал, что в 78 % случаев обращений пациентов с данным диагнозом уровень ФВЛЖ составляет более 50 % [63]. По данным регистров США, за последние несколько лет отмечается увеличение больных с ХСН в

целом, а также рост доли пациентов с СНсФВ, что, по мнению специалистов, расценивается как одна из важнейших неинфекционных эпидемий XXI века [230].

Несмотря на различные варианты распределений пациентов в зависимости от ФВЛЖ, данный параметр имеет ключевое прогностическое значение. Проводя анализ научных источников и клинических рекомендаций, можно сделать вывод о том, что разработанные методы диагностики и терапии ХСН в основном относятся к пациентам, имеющим сниженные значения ФВЛЖ (<40 %), что подчёркивает актуальность проведения новых исследований у доли пациентов с умеренно сниженной и сохранной ФВЛЖ, так как ФВЛЖ является важнейшим показателем систолической функции левого желудочка [76]18.

1.2.3. Диагностика хронической сердечной недостаточности

Основные принципы диагностики ХСН заключаются в верификации симптомов, клинических признаков и лабораторно-инструментальных параметров, подтверждающих морфофункциональные изменения в миокарде. Диагностика ХСН на ранних стадиях может вызвать значительные затруднения, так как пациенты, имеющие сохраненную ФВЛЖ, могут не иметь патогномичных признаков. Симптомы ХСН трудно трактовать у пожилых людей, при наличии ожирения, при имеющихся заболеваниях лёгких, а также при других тяжелых хронических патологиях. Признаки сердечной недостаточности, связанные с задержкой жидкости (периферические отёки, одышка) могут быть вызваны и несердечными причинами. Также данные симптомы достаточно быстро исчезают при назначении диуретической терапии. Тем не менее, при наличии одного или нескольких специфичных симптомов (жалоб), как, например, одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, плохая переносимость физической нагрузки, утомляемость, усталость, а также клинических признаков сердечной недостаточности

(набухание шейных вен, гепатоюгулярный рефлюкс, третий тон сердца, смещение верхушечного толчка, систолический шум) необходимы тщательный сбор анамнеза и назначение клинического минимума лабораторно-инструментальных исследований.

Стоит отметить, что оценка симптомов ХСН важна не только в первичной диагностике, но и при оценке проводимой терапии. Сохранение симптомов при наличии адекватно переносимой терапии указывает на ее недостаточную эффективность. Нарастание – о прогрессировании ХСН и высоком риске неблагоприятного исхода [103, 309].

Всем пациентам с подозрением на сердечную недостаточность обязательным к выполнению являются ЭКГ и ЭхоКГ. ЭКГ необходимо выполнять в 12-канальном режиме с целью оценки нарушений сердечного ритма, изменений проведения импульса в желудочках, наличия блокад, перенесенных ранее ИМ. Стоит учитывать, что согласно исследованиям, диагноз ХСН маловероятен при абсолютно нормальной ЭКГ [85, 86].

Пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН, по данным исследований и клинических рекомендаций, показано определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (*BNP*) либо *NT-proBNP* [292]. На данный момент в результате исследований доказана взаимосвязь между прогрессированием систолической и диастолической дисфункций миокарда ЛЖ концентрацией *BNP* и *NT-proBNP* в крови пациентов с ХСН, что позволило рекомендовать определение уровня содержания данных пептидов в качестве основных лабораторных маркеров при данном заболевании. Натрийуретические пептиды синтезируются кардиомиоцитами ЛЖ, а также левого предсердия в качестве компенсаторного механизма при растяжении стенок. Факторами активации их синтеза в данном случае служит повышение диастолического давления в ЛЖ, а также нарушение систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ в результате причин, описанных выше. Чаще всего причиной дисфункции служит ГЛЖ, ИМ либо повышение жесткости стенок ЛЖ, а также множество других причин [53]. Согласно последним клиническим рекомендациям по ведению

пациентов с ХСН определены так называемые пороговые значения, используемые в диагностике сердечной недостаточности. При постепенном начале симптомов для исключения ХСН уровень *BNP* должен быть менее 35 пг/мл, а *NT-proBNP* – менее 125 пг/мл [84]. Концентрация пептидов у больных с ХСН с сохранной ФВЛЖ обычно значимо выше, чем у здоровых лиц, и ассоциируется с тяжестью сердечной недостаточности, дисфункцией миокарда ЛЖ. Следует отметить, что концентрация натрийуретических пептидов с возрастом увеличивается, а также может снижаться ниже пороговых значений у больных с ожирением и гипотиреозом.

Высокий уровень гормонов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В нескольких крупных исследованиях с участием более 90 000 пациентов с сердечной недостаточностью, отобранных согласно Фрамингемским критериям, было показано, что у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ концентрация *BNP* и *NT-proBNP* статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ и ХСН с сохранной ФВЛЖ. Однако интересно отметить, что во всех исследованиях у женщин были отмечены статистически значимо более высокие уровни *BNP* и *NT-proBNP* в сопоставленных группах по уровню ФВЛЖ по сравнению с мужчинами [133, 145, 260, 313].

Несмотря на наличие убедительных доказательств о полезности применения данных маркеров у пациентов с ХСН, стоит отметить, что нет четко выраженной градации между повышенным уровнем *BNP* и *NT-proBNP* и определенной степенью тяжести ХСН, стадии и т.д. Использование серийного определения натрийуретических гормонов для контроля эффективности лечения ХСН на сегодняшний день не имеет четкой трактовки, так как в исследованиях по данной теме были получены противоречивые результаты.

Тем не менее, определение натрийуретических гормонов в крови пациентов с ХСН необходимо для определения наличия либо отсутствия ХСН. Значение пептидов, не превышающее 35 пг/мл для *BNP*, и 125 пг/мл для *NT-proBNP* у пациентов с подозрением на ХСН, не получавших какой-либо

предшествующей терапии, фактически исключает данный диагноз и указывает на отсутствие необходимости проведения ЭхоКГ у таких пациентов.

При наличии повышенных значений вышеуказанных гормонов, с целью оценки структуры, функциональных параметров сердца, установления типа сердечной недостаточности показано проведение ЭхоКГ. При уже установленном диагнозе ХСН, ЭхоКГ рекомендована в следующих случаях:

- прогрессирование симптомов сердечной недостаточности;
- необходимость применения имплантируемого устройства;
- подозрение на поражение клапанов сердца, оценка функции правого желудочка, давления в легочной артерии;
- необходимость проведения вмешательств с потенциальным кардиотоксическим действием [164].

Если при проведении ЭхоКГ качество исследования осталось неудовлетворительным, то в данном случае рекомендовано использование ЭхоКГ с контрастированием [90].

Важно отметить, что при оценке ЭхоКГ-показателей важна не только оценка размеров полостей и гемодинамических объемов, но и, согласно современным клиническим рекомендациям и исследованиям необходим анализ параметров диастолической дисфункции с целью определения степени тяжести ХСН, оценки прогноза и подбора наиболее оптимальной терапии [225, 258]. Для ее выполнения необходимы измерение соотношений скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A); соотношения скорости раннего диастолического наполнения левого и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e'); индексированного объема левого предсердия и максимальной скорости трикуспидальной регургитации, отражающей степень повышения давления в лёгочной артерии. По мнению специалистов, тщательная оценка состояния диастолической дисфункции является залогом грамотной диагностики ХСН.

Для пациентов с ХСН и ФП, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется чреспищеводная ЭхоКГ с целью исключения тромба ушка левого предсердия [114].

Если же пациент имеет симптомы и признаки ХСН, ФВЛЖ $\geq 50\%$, однако данные, полученные при трансторакальной ЭхоКГ сомнительны, то таким пациентам рекомендуется проведение диастолического стресс-теста. Показания к нему можно определить по 4х шаговому алгоритму *HFA-PEFF score* (*Heart Failure Association* – Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности; *P* – *Pretest assessment* – анализ симптомов, анамнеза, факторов, риска – шаг 1; *E* – *Echocardiographic* – ЭхоКГ и анализ натрийуретических пептидов – шаг 2 (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Алгоритм *HFA-PEFF score* (шаг 2).

Критерии	Функциональные параметры	Структурные параметры	Значение <i>NT-proBNP/BNP</i> (синусовый ритм)	Значение <i>NT-proBNP/BNP</i> (ФП)
Большие (2 балла)	e' септальный <7 см/с или e' латеральный <10 см/с у пациентов <75 лет, e' септальный <5 см/с или e' латеральный <7 см/с у пациентов ≥ 75 лет или	ИОЛП >34 мл/м ² (СР), ИОЛП >40 мл/м ² (ФП) или ИММЛЖ ≥ 149 г/м ² у мужчин или ≥ 122 г/м ² у женщин и	<i>NT-proBNP</i> >220 пг/мл или <i>BNP</i> >80 пг/мл	<i>NT-proBNP</i> >660 пг/мл или <i>BNP</i> >240 пг/мл

Критерии	Функциональные параметры	Структурные параметры	Значение <i>NT-proBNP/BNP</i> (синусовый ритм)	Значение <i>NT-proBNP/BNP</i> (ФП)
	$E/e'_{cp} \geq 15$, или ТР >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт. ст.)	ОТС >0,42		
Малые (1 балл)	E/e'_{cp} 9-14 или $GLS < 16\%$	ИОЛП - 29-34 мл/м2 (СР), ИОЛП - 34-30 мл/м2 (ФП) или ИММЛЖ ≥ 115 г/м2 у мужчин и ≥ 95 г/м2 у женщин или ОТС >0,42 или ТСЛЖд ≥ 12 мм	<i>NT-proBNP</i> 125-220 пг/мл или <i>BNP</i> 35-80 пг/мл	<i>NT-proBNP</i> 375-660 пг/мл или <i>BNP</i> 105-240 пг/мл

Примечание: *E* – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, e' – усреднённая скорость подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ТСЛЖд – толщина стенок левого желудочка в диастолу, ТР – трикуспидальная регургитация, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, *GLS* – *global longitudinal strain* (глобальная продольная деформация ЛЖ).

При наличии 1 балла либо 0 баллов, диагноз СНсФВ маловероятен, более 5 баллов – диагноз СНсФВ очевиден. Если по результатам теста пациент набирает от 2 до 4 баллов, то для подтверждения диагноза СНсФВ необходимо выполнение динамического стресс теста с пассивным подъемом ног (*F1 – Functional testing* – стресс ЭхоКГ, инвазивная оценка гемодинамики – шаг 3). Применение диастолической стресс-эхокардиографии позволяет выявить диастолическую дисфункцию на ранних стадиях, когда давление наполнения в ЛЖ остается нормальным в покое, но достигает патологических значений при нагрузке. Сначала пациент занимает полулежачее положение под углом 45° в течение 5 минут, затем пациент лежит на спине и его ноги приподняты на 45° в течение 5-10 минут. При проведении пробы с пассивным подъемом ног происходит отток крови от нижних конечностей, увеличение притока венозной крови к сердцу и давления наполнения ЛЖ. Косвенными показателями давления наполнения ЛЖ при эхокардиографии являются параметры E/e' и максимальная скорость трикуспидальной регургитации. Проба считается положительной при $E/e' \geq 15$ (2 балла) или при $E/e' \geq 15$ и увеличении максимальной скорости трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с (3 балла).

На заключительном этапе алгоритма *HFA-PEFF score* могут быть произведены дополнительные методы лабораторно-инструментальной диагностики – шаг 4 (*F2 – Final aetiology* – лучевые методы диагностики, генетический анализ, анализ биомаркеров).

В случаях, требующих дополнительных морфологических данных о состоянии коронарного русла, правых отделах сердца, оценке жизнеспособности миокарда, патологии легких, могут быть использованы такие методы, как прицельная рентгенография органов грудной клетки, коронароангиография, компьютерно-томографическая коронароангиография, магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов, радионуклидная диагностика.

Помимо стандартных методик обследования пациентов с ХСН, включающих вышеописанные способы, исследователями продолжается поиск

дополнительных инструментов оценки течения и прогноза ХСН. За последние 10 лет значительное внимание ученых во всем мире привлекают биохимические маркеры, участвующие в процессах иммунного ответа, фиброзировании миокарда, пролиферации эндотелия и развития атеросклероза. С учетом данных свойств некоторые маркеры могут быть использованы в диагностике и оценке эффективности терапии у пациентов с сердечной недостаточностью. В первую очередь, стоит выделить галектин-3. Галектин-3 – белок, являющийся членом семейства бета-галактозид-связывающих белков, которые играют важную роль в межклеточной адгезии, межклеточных взаимодействиях, активации макрофагов, ангиогенезе, метастазировании и апоптозе. Галектин-3 кодируется геном *LGALS3*, расположенным на хромосоме 14, локус *q21 – q22* [216]. В 2010 году в *Framingham Heart Study* было отчетливо показано, что пациенты с ХСН, имеющие уровень галектина-3 более 17,8 нг/мл, имели достоверно повышенное число случаев неблагоприятных исходов в течение 10-летнего периода наблюдения [147]. В более современных исследованиях и в обзорах по данному маркеру отражены опыт применения галектина-3 в качестве маркера оценки эффективности терапии ХСН и предиктора атеросклеротического поражения [149, 153]. Несмотря на то, что использование данного маркера не входит в клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ХСН, он широко применяется в научных исследованиях и, по мнению специалистов, имеет значимую диагностическую ценность.

1.3. Особенности диагностики и симптоматики хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

1.3.1. Клинические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

Одной из важных клинических особенностей коморбидной ассоциации ХСН и РА является взаимосвязь симптоматических проявлений обоих заболеваний и их восприятие пациентом. В первую очередь, у пациентов, страдающих ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ при умеренной и высокой степени активности РА, может наблюдаться преобладание симптомов, связанных с поражением суставов и околосуставных тканей. Снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение времени восстановления после прекращения физической нагрузки и снижение объема выполнения повседневных задач пациенты могут связывать с течением РА. Несмотря на то, что данные симптомы менее чувствительны по сравнению с классическими проявлениями ХСН (одышка, отеки), они могут быть первыми неспецифическими признаками ухудшения течения сердечной недостаточности [249, 250]. При отсутствии выраженных клинической симптомов прогрессирования ХСН пациенты могут упускать из виду необходимость обращения к терапевту и кардиологу для коррекции течения как самой ХСН, так и причин, ее вызвавших. В свою очередь, по данным исследований, специалисты видят высокие риски развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии ССЗ у данных пациентов, связанных с уменьшением физической активности [83, 224].

Ранее в обзоре подробно обсуждалось влияние болевого синдрома на течение ССЗ, в том числе ХСН. Боль при РА вызвана воспалением и деструкцией. Однако, по данным исследований, примерно 66 % пациентов с ХСН с II-IV ФК имеют эпизоды болевых ощущений, не связанных с какими-либо органическими повреждениями, а обусловленные расстройствами

психики [291]. В свою очередь, при наличии РА такие пациенты могут воспринимать болевой синдром более остро и использовать обезболивающие препараты чаще и в повышенных дозировках, что может привести к нежелательным последствиям со стороны ССЗ [300]. С другой стороны, хроническая боль при РА также может вызывать депрессивный синдром и в значительной степени ухудшать течение РА, формируя, таким образом, еще одну коморбидную ассоциацию. По мнению авторов, таким пациентам необходима консультация психотерапевта либо психиатра с целью назначения антидепрессантов [286].

Еще одной спецификой в тактике ведения пациентов с ХСН и РА является диагностика сердечной недостаточности, а именно определение степени тяжести функциональных и морфологических изменений с учетом влияния системного аутоиммунного воспаления. Всем пациентам с ХСН показана ЭКГ диагностика с целью определения нарушений возбудимости, проводимости и изменений процессов реполяризации миокарда. Ранее в обзоре указывалось, что у пациентов с РА более частая встречаемость таких состояний, как ФП, удлинение интервала QT , по сравнению с пациентами без РА. В этом разделе необходимо отметить, что, по данным рекомендаций *EULAR* управлению сердечно-сосудистыми рисками и схожих с ними публикаций, пациенты с РА при наличии ССЗ имеют риск развития острых событий в 1,5 раз больше по сравнению с пациентами без РА [142]. Из данного утверждения следует, что для такой группы пациентов ЭКГ-диагностика является не только методом установления кого-либо нарушения, но и способом регулярного мониторингования возможных изменений при рутинных осмотрах. Любые ухудшения ЭКГ-параметров в динамике у пациентов с ХСН и РА должны быть не только рассмотрены кардиологом в разрезе кардиологической патологии, но и расценены как влияние системного аутоиммунного процесса.

1.3.2. Морфофункциональные изменения миокарда и других органов на фоне ревматоидного артрита

Важной методикой диагностики ХСН является оценка концентрации уровней *BNP* и *NT-proBNP*. На сегодняшний день их специфичность и чувствительность в отношении данного заболевания продемонстрирована в многочисленных исследованиях, а референтные значения отражены как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях. Однако их значение в оценке морфофункциональных изменений миокарда, в том числе прогрессировании систолодиастолической дисфункции на фоне системного аутоиммунного воспаления у пациентов с ХСН и РА, на сегодняшний день точно не установлено. Работы по данной тематике немногочисленны. В 2010 году в небольшом одномоментном исследовании *D.J. Armstrong* было установлено, что пациенты с РА без сердечно-сосудистой патологии имеют более высокие уровни *BNP* по сравнению с пациентами без РА, а также статистически значимую корреляцию *BNP* с индексом активности РА *DAS28* ($r = 0,37, p < 0,01$). На основании полученных результатов, авторами был сделан вывод о том, что воспаление оказывает прямое повреждающее действие на миокард, что ведет к повышенной концентрации *BNP* [95]. Однако в 2014 году *J. George* в небольшом проспективном исследовании было продемонстрировано, что системное аутоиммунное воспаление действительно связано с повышенными значениями *BNP* у пациентов с РА, однако при построении многофакторной регрессионной модели не было обнаружено связи между морфофункциональными изменениями миокарда с воспалением и уровнем *BNP* [156, 157]. К сожалению, клинических исследований по данной тематике очень мало. В имеющихся публикациях причина повышенного уровня *BNP* у пациентов с РА не установлена. Аналогичные клинические наблюдения получены в работе Е.В. Герасимовой на 28 пациентах с РА в отношении динамики *NT-proBNP*. Обнаружены статистически значимо повышенные концентрации маркера по сравнению с группой контроля. Однако не было

выявлено значимых ассоциаций между уровнем *NT-proBNP* и такими маркерами воспаления, как СРБ, скорость оседания эритроцитов, а также активностью РА (*DAS28*) [127].

При обзоре данной тематики работ по изучению уровней и динамики изменения *NT-proBNP* на фоне системного аутоиммунного воспаления у пациентов с ХСН сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ нами обнаружено не было. Тем не менее, мы считаем, что данная область требует дальнейшего изучения с целью определения возможностей *BNP* и *NT-proBNP* в оценке течения и прогнозирования ХСН у пациентов с РА.

Оценка почечной функции входит в обязательный стандарт обследования пациентов, страдающих ХСН. Уровень СКФ является важным показателем, состояния функции почек, водно-солевого обмена, что имеет большое значение в течение ХСН [74]. Вероятность снижения СКФ у пациентов с ХСН и РА значительно выше по сравнению с пациентами без РА и связано с более высоким сердечно-сосудистым риском независимо от наличия традиционных факторов риска [195]. На сегодняшний день установлено, что системный аутоиммунный процесс негативно влияет на функцию почек [303]. Интересно отметить данные проспективного исследования *ANSWER*, посвященного оценке уровня СКФ у пациентов с РА в зависимости от активности заболевания. У пациентов с высокой степенью активности РА были выявлены худшие показатели СКФ по сравнению с контролем. Данный результат, по мнению авторов, является закономерным. Однако стоит заметить, что на протяжении периода наблюдения (15 месяцев) у пациентов с низкой степенью активности РА, несмотря на оптимально подобранную базисную противовоспалительную терапию, наблюдалась продольная регрессия почечной функции, которая отличалась лишь более медленным темпом ухудшения в периоде наблюдения по сравнению с пациентами с более высокой степенью активности РА. Притом, что ни один из пациентов на момент включения в исследование и в периоде наблюдения не имел тяжелой почечной недостаточности и показаний к гемодиализу. По мнению авторов данного исследования, клиницисты должны

помнить, что даже у пациентов с РА в стадии ремиссии наблюдается прогрессирующее снижение СКФ, что требует рассмотрения дополнительных мер для протекции функции почек, таких как отказ от нефротоксических препаратов и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [290].

Как уже было сказано ранее, ЭхоКГ является ключевым методом диагностики ХСН. По мнению специалистов, данный метод диагностики для пациентов с системными аутоиммунными процессами очень важен. Результаты исследований, проведенных как на трансторакальной ЭхоКГ, так и чреспищеводной ЭхоКГ с биопсией, продемонстрировали высокую распространенность клинически незначимых пороков сердца, изменений структуры миокарда, случаев субкомпенсированной митральной недостаточности, а также образований тромбов в камерах сердца у пациентов с ХСН и РА по сравнению с пациентами без РА [170, 204]. Распространенность приобретенной митральной недостаточности у пациентов с ХСН и РА, по данным источников, составляет от 30 до 80 % случаев. Недостаточность и стеноз аортального клапана – 9–33 %. По данным исследований, у больных с ХСН и РА повышен риск развития трикуспидальной недостаточности по сравнению с пациентами без РА [178, 289].

Данные изменения обусловлены влиянием системного аутоиммунного воспаления, повреждающего структуры клапанов и эндокарда. В некоторых работах показано, что значение индекса *DAS28* у больных с ХСН и РА свыше 2,6 имеет значимую ассоциацию с прогрессированием диастолической дисфункции миокарда [183, 211].

По мнению специалистов, оценка ЭхоКГ-параметров для пациентов с ХСН и РА – один из главнейших методов оценки изменений морфофункциональных параметров миокарда. Особенно это касается пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ, так как на данных стадиях при комплексной и глубокой оценке состояния миокарда возможна коррекция медикаментозной терапии с целью улучшения прогноза как для

заболевания, так и для жизни в целом [282]. Также пациентам с ХСН и РА рекомендуется выполнение не только визуальной оценки состояния левого желудочка, но и количественная оценка сократимости миокарда. Выполнение данной задачи возможно с помощью *speckle-tracking* ЭхоКГ. По результатам некоторых исследований, данный вид ЭхоКГ позволяет выявить минимальные признаки диастолической дисфункции миокарда у пациентов с РА даже без явных клинических выраженных признаков ССЗ. Стоит заметить, что некоторые показатели (время изоволюметрического сокращения и расслабление желудочков) коррелировали с показателями активности РА [100]. В другом исследовании с участием 81 пациента с РА и ХСН были выявлены статистически значимые ассоциации между показателем глобальной продольной деформации левого желудочка с активностью РА, оцененной с помощью индекса *DAS28*. По мере увеличения активности РА показатель продольной деформации пропорционально ухудшался [231]. По мнению авторов, полученные статистические модели могут предсказывать ухудшение диастолической дисфункции и прогрессирования заболевания.

1.3.3. Дополнительные методы диагностики хронической сердечной недостаточности при ревматоидном артрите

Коронароангиография показана для пациентов с ХСН ишемической этиологии, не поддающейся лекарственной терапии стенокардии, а также для установления этиологии ХСН, если ранее таковой не было выполнено. На данный момент нами не было обнаружено данных из литературных источников об обследовании коронарных артерий сердца у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ и РА. В метаанализе за 2020 год с участием более 46 000 пациентов с ИБС, в том числе с ИБС и РА, выявлено, что у серопозитивных пациентов наблюдается статистически значимая распространенность кальцификации коронарных артерий по сравнению с группой пациентов с ИБС без РА. По результатам логистического

регрессионного анализа пациенты с ИБС и РА чаще нуждались в реваскуляризации ввиду прогрессирования обструкции коронарного русла и учащения приступов загрудинной боли [304]. Закономерно предположить, что для пациентов с ХСН ишемической этиологии и РА имеется повышенный риск прогрессирования сердечной недостаточности, ассоциированный с худшим состоянием коронарного кровотока. По мнению специалистов, системное аутоиммунное воспаление является независимым предиктором прогрессирования коронарного атеросклероза при РА [104]. Рутинное использование коронароангиографии при наличии соответствующих показаний для пациентов с ХСН ишемической этиологии и РА является важнейшим методом диагностики с целью выявления возможного риска острых сердечно-сосудистых событий. И поэтому, по мнению авторов, может иметь более весомое значение по сравнению с эффектами базисной противоревматической терапии, модифицирующей заболевание, а также статинов и контроля артериального давления [179].

Интересно отметить возможности использования тропонинов в оценке сердечно-сосудистых рисков у пациентов с РА. Как известно, определение уровней тропонинов у больных с сердечной недостаточностью позволяет оценить степень ишемического повреждения миокарда, степень способности миокарда к реваскуляризации, динамику заболевания и прогноз [74]. В небольшом проспективном исследовании с участием 150 пациентов с РА и ИБС была отмечена статистически значимая корреляция между прогрессированием кальцификации атеросклеротической бляшки и уровнем тропонина-*I* в течение периода наблюдения (26 месяцев). У пациентов со значениями тропонинов, не превышающих референтных значений, были обнаружены менее выраженные атеросклеротические поражения коронарных сосудов [172]. Однако, по мнению других авторов, повышение уровня тропонинов у пациентов с ССЗ и РА может быть обусловлено связыванием антител, вырабатываемых при системном аутоиммунном процессе с молекулами тропонина, что может приводить как к ложноотрицательным, так и к ложноположительным результатам [180]. Тем не

менее авторы, изучающие данный вопрос, сходятся во мнении, что в общей популяции РА связан с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Определение уровней тропонинов может быть улучшено с помощью реагентов, блокирующих антитела в сыворотке, вырабатываемых при РА.

Кроме лабораторных и инструментальных показателей, используемых в диагностике ХСН, важна и субъективная оценка состояния пациента. В данном случае речь идет об определении ФК ХСН – переносимостью физической нагрузки. Однако использование стандартного теста 6-минутной ходьбы может быть невозможным в связи с поражением суставов нижних конечностей. В данной ситуации, по нашему мнению, уместно использование шкалы оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (приложение Г). Данная шкала имеет ряд определенных преимуществ. Параметры данной шкалы могут давать дополнительные данные для установки степени тяжести сердечной недостаточности. Количественный подсчет определенных показателей, по мнению разработчиков, является более точной диагностикой определения степени тяжести (выраженности), чем по субъективному определению толерантности к физической нагрузке. Также данная шкала позволяет проводить динамическую оценку состояния пациента в процессе лечения [54].

Таким образом, обследование пациентов с ХСН и РА на предмет наличия и степени тяжести сердечной недостаточности должно включать весь комплекс лабораторно-инструментальных методик обследований, используемых при данном заболевании. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, указывающих на их полезность и информативность в диагностике пациентов с РА, что необходимо учитывать в повседневной практике. Однако, принимая во внимание имеющиеся данные о сложности патогенетических взаимосвязей системного аутоиммунного процесса с механизмами развития и течения сердечной недостаточности, необходимо отметить, что данная группа пациентов требует дополнительных, преимущественно лабораторных, методик

обследования, которые не включены в клинические рекомендации. Особенно это касается пациентов с маловыраженной клиникой сердечной недостаточности, так как описанные стандартизированные методики в большей степени отражают тяжесть состояния пациента, но не описывают молекулярные механизмы данной коморбидной ассоциации.

1.4. Иммунологические методы диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

1.4.1. Маркеры ангиогенеза в диагностике и оценке прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом

На сегодняшний день специалистами активно обсуждаются процессы патологического ангиогенеза при различных ССЗ, в том числе и ХСН. Ангиогенез – процесс ответвления новой капиллярной сети от основных кровеносных сосудов. Около 10 лет назад в результате исследований было выявлено, что рост новых кровеносных сосудов не заканчивается в эмбриональном периоде [198, 310]. При различных физиологических состояниях, таких как интенсивная нагрузка, развитие плаценты, заживлении, ангиогенез играет важную роль. Его задача – повышение уровня кислорода для оптимизации метаболических процессов [259]. Однако существует патологический ангиогенез, сопровождающий различные заболевания. На сегодняшний день установлено, что данный процесс сопровождает такие патологии, как ХСН, онкологические заболевания, РА, бронхиальная астма, ожирение, псориаз, возрастная макулярная дегенерация сетчатки [257, 299, 317]. Патологический ангиогенез состоит из трех стадий: элонгация, инвагинация, капиллярное почкование. Элонгация – удлинение сосуда, которое происходит за счет пролиферации клеток либо за счет добавления клеток-предшественников в сосудистую стенку. На данном этапе стенка сосуда остается целой. На следующем этапе происходит инвагинация – образование нового сосуда в просвете предыдущего. Последняя стадия заканчивается образованием новой капиллярной сети в просвете старого сосуда, что может приводить к тромбированию данной ветви и нарушению циркуляции.

По результатам проведенных экспериментальных и клинических исследований, изучение маркеров ангиогенеза имеет значительные перспективы для оценки имеющегося ССЗ, в том числе и сердечной

недостаточности. Учитывая присутствие данного процесса у пациентов с аутоиммунными патологиями, логично предположить, что при наличии сочетания ХСН и РА у больного, ценность определения таких маркеров велика. Фибробласты, кардиомиоциты, эндотелиоциты за счет выработки определенных биологических агентов – медиаторов – участвуют в контроле пролиферации клеток эндотелия, образовании новых капилляров, регулируют сократительную способность миокарда [162].

В настоящий момент изучено более 30 биомаркеров, имеющих отношение к регуляции ангиогенеза, которые могут иметь высокую прогностическую способность у больных с ХСН и РА. В первую очередь, стоит выделить пентраксин-3. Пентраксин-3 – один из основных компонентов неспецифического иммунитета. Его молекулярная структура и функции схожи с СРБ. Однако пентраксин-3, в отличие от СРБ, продуцируется непосредственно в месте воспаления, что делает его более чувствительным маркером сосудистого воспаления и ангиогенеза. На сегодняшний день пентраксин-3 является потенциальным предиктором ССЗ, в частности, ХСН. По результатам исследований, между концентрацией пентраксина-3 и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений есть прямая связь. Причем частота осложнений коррелирует с повышением концентрации биомаркера. По результатам долгосрочного прогноза, повышение пентраксина-3 на каждую единицу ассоциируется с повышением риска от всех причин на 80 %, от сердечно-сосудистых – на 50 % и повышением дальнейшего риска развития ХСН – на 80 % [210, 239]. По данным исследований, у пациентов с ХСН уровень пентраксина-3 статистически значимо выше, по сравнению со здоровыми. Уровень $\geq 3,64$ нг/мл для больных с ХСН ассоциируется с риском повышения всех нежелательных сердечно-сосудистых событий в 4 раза [255]. Авторы данных исследований рекомендуют использовать пентраксин-3 в качестве маркера прогноза ХСН в комбинации с натрийуретическими пептидами, так как пентраксин-3 не только коррелирует с ними, но и в

некоторых исследованиях превосходит пептиды по прогностической ценности [184, 240].

На основании проведенного литературного обзора нами не было выявлено исследований об использовании пентраксина-3 у пациентов с ХСН и РА в качестве маркеров исхода и прогнозирования. По данным некоторых исследований, уровень пентраксина-3 коррелирует с тяжестью, активностью РА и выраженностью поражения суставов [96]. Имеются данные о наличии корреляции пентраксина-3 с воспалением и фиброзированием аорты у пациентов с РА [239]. Однако в целом, данные о применении пентраксина-3 в качестве маркера прогрессирования ССЗ у пациентов с РА противоречивы. Так, в небольшом одномоментном исследовании с участием 41 пациента с РА не было получено статистически значимых корреляций между уровнем биомаркера и такими биохимическими показателями активности РА, как СРБ и АЦЦП. Крупных исследований, посвященных использованию пентраксина-3 в диагностических целях у пациентов с РА и ССЗ, на сегодняшний день нет. Но авторы едины во мнении о необходимости продолжения исследований в данной области с целью определения прогностических свойств данного маркера у пациентов с ХСН и РА.

Эндотелиальный фактор роста сосудов (*VEGF*) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования ангиогенеза. Белки *VEGF* являются частью системы, регулирующей подачу кислорода к тканям при наличии гипоксии, а также регуляции создания новых капилляров. В настоящий момент *VEGF* является наиболее изученным биомаркером ангиогенеза, имеющим прогностические свойства в отношении сердечно-сосудистой патологии. В небольших исследованиях продемонстрировано, что повышенный уровень *VEGF* коррелирует со случаями смерти от всех причин у лиц с ХСН ишемического генеза [261]. Группа исследователей продемонстрировала, что оценка уровня *VEGF* в комбинации с *NT-proBNP* потенциально улучшает точность быстрой диагностики наличия ХСН при обращении пациента в клинику с одышкой, а также определяет степень тяжести

обострения сердечной недостаточности [61, 314]. Авторы работ объясняют данные явления результатом системной эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся уменьшением просвета сосудов, с последующим тромбозом и развитием атеросклероза [307].

Имеется некоторое количество информации в отношении диагностической и прогностической роли *VEGF* для пациентов с РА. В исследовании, включающем 583 пациента, 210 из которых имели РА, был выявлен полиморфизм гена *VEGF-C* (A / A SNP rs11947611). В результате анализа, скорректированного с учетом ко-вариантов, у пациентов с РА, носящих данный генотип, частота встречаемости РА была на 40 % выше по отношению к пациентам без данного генотипа. По мнению авторов, данный полиморфизм может служить диагностическим маркером и терапевтической мишенью при терапии РА [316]. В метаанализе 13 исследований с участием 2 508 пациентов с РА и 2 489 контрольных участников было выявлено, что уровень *VEGF* у пациентов с РА был значительно выше по сравнению с контролем, а также выражена корреляция маркера с такими показателями, как АЦЦП, СРБ [200]. Что касается опыта применения данного маркера в диагностике и прогнозе ХСН у пациентов с РА, то таких работ обнаружено не было. Однако, учитывая вышеописанные свойства маркера при обоих заболеваниях, изучение его свойств актуально.

Следующим по значимости и уровню изученности биомаркером, регулирующим процессы ангиогенеза и имеющим тесные патогенетические взаимосвязи с развитием сердечной недостаточности, является трансформирующий фактор роста (*TGF-beta*) [50]. *TGF-beta* участвует практически во всех механизмах, связанных с возникновением и дальнейшим прогрессированием ХСН: гипертрофия миокарда, фиброз, апоптоз, воспаление, развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемия, появление новых клеток и сердечных клеток-предшественников. *TGF-beta* выделяют многие типы клеток, включая макрофаги, в латентной форме. Воспалительные стимулы, которые активируют макрофаги, повышают высвобождение активного *TGF-*

beta, вызывая активацию плазмينا [277]. В настоящее время накоплены результаты экспериментальных работ, демонстрирующих положительное влияние ингибиции данного белка на течение ХСН, предотвращая фиброзирование миокарда и улучшая систоло-диастолическую функцию. *Stuckey* продемонстрировали сдерживание развития фиброзирования миокарда у мышей с воспалительной кардиомиопатией с помощью использования антагонистов рецепторов *TGF-beta* [108]. Подобный результат был получен в экспериментальном исследовании у мышей с диастолической дисфункцией, однако в проспективном наблюдении был связан с повышенным числом летальных исходов [98]. Тем не менее исследователи сходятся в одном мнении: повышение концентрации *TGF-beta* ассоциировано с выраженным накоплением коллагена, увеличением жесткости миокарда и ухудшением показателей диастолической дисфункции [136]. По результатам небольших одномоментных анализов, уровень *TGF-beta* у больных ХСН статистически значимо выше по сравнению со здоровыми лицами [207]. Следует предположить, что пациенты с ХСН и РА на фоне системного воспалительного аутоиммунного процесса будут иметь значимо повышенные концентрации данного биомаркера. Связь *TGF-beta* с активностью РА продемонстрирована в небольших исследованиях [112, 163]. Также накапливаются экспериментальные данные о применении рецепторов к *TGF-beta* в качестве терапевтических мишеней в лечении РА [144].

Таким образом, следует заключить, что изучение роли патологического ангиогенеза в течении ХСН, а особенно у пациентов с РА, имеет существенное значение в понимании патогенетических механизмов в данной коморбидной ассоциации. Это подтверждается наличием значительного количества исследований по данной теме. Однако пока что остается неясно, способны ли все вышеперечисленные маркеры в равной степени специфически предсказать риск декомпенсирования ХСН, риск смертности от острых сердечно-сосудистых событий, а также у пациентов с РА. Следовательно, изучение данного нового направления в комбинации с уже общепризнанными

стандартизированными маркерами и методами диагностики ХСН позволят персонифицировать и сделать более качественной оценку состояния и прогноза для пациентов с РА и ХСН.

1.4.2. Роль маркеров фиброза миокарда в оценке изучаемой коморбидной ассоциации

Ранее в обзоре описывалось значение галектина-3 как маркера фиброобразования миокарда, эффективности терапии ХСН, предиктора атеросклеротического поражения. На данный момент имеются данные о диагностических возможностях использования галектина-3 у пациентов с РА, на фоне ССЗ. По мнению специалистов, галектин-3 является ведущим бета-галактозидом, обуславливающим провоспалительные механизмы при РА и играющим значимую диагностическую роль в прогнозировании. Галектин-3 обладает высокой экспрессией и продуцируется синовиальной оболочкой суставов у пациентов с РА [221]. В настоящий момент все больше накапливается данных о диагностических возможностях галектина-3 не только как дополнительного маркера системного аутоиммунного воспаления, но и как специфического маркера оценки течения РА [131]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что галектин-3 вызывает отек суставов и деструктивные изменения поражения [151]. В небольших проспективных исследованиях показано, что галектин-3 у пациентов с РА может быть использован как маркер ранней диагностики РА и оценки риска прогрессирования. Так в проспективном исследовании с участием 60 пациентов с серопозитивным РА, выявленным в течение 6 месяцев от начала проявления симптомов, были обнаружены повышенные значения галектина-3 по сравнению с контрольной группой 4,2 мкг/л (3,6; 6,1) и 4,0 мкг/л (2,6; 4,9) соответственно. На основании корреляционного анализа получены статистически значимые ассоциации галектина-3 с уровнем АЦЩП и наличием эрозий суставов по данным МРТ исследования. Уровень галектина-3 оставался повышенным в течение 6 недель от начала лечения [150]. По результатам

экспериментальных исследований, галектин-3 может выступать в роли потенциальной терапевтической мишени и оценки эффективности лечения РА [321].

По результатам литературного поиска, нами не было обнаружено описанного опыта использования галектина-3 в диагностике ХСН у пациентов с РА. В обзорах по данной тематике авторы ссылаются лишь на согласованное мнение о его возможном использовании [72, 73]. Однако существуют описания исследований галектина-3 в качестве маркера сосудистого фиброза, субклинического атеросклероза и изменений морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ССЗ и РА. В одной из публикаций у пациентов с РА и различными вариантами ССЗ на фоне статистически значимо повышенного уровня галектина-3 по сравнению с контролем были обнаружены статистически значимые корреляции цитокина со скоростью пульсовой волны, центральным кровяным давлением, центральным и периферическим пульсовым давлением, толщиной интимы сонных артерий, сердечным выбросом, ударным объемом и параметрами сократимости миокарда. Также были обнаружены статистически значимые ассоциации с оценённым сердечно-сосудистым риском. Модели многомерного анализа выявили независимую связь между галектином-3 и ФВЛЖ (коэффициент бета = - 0,274, $p = 0,039$), а также системным сосудистым сопротивлением (коэффициент бета = 0,266, $p = 0,039$) [94]. Учитывая общепризнанную роль галектина-3 в качестве прогностического маркера оценки риска декомпенсации сердечной недостаточности, его использование у пациентов с ассоциированным РА, по нашему мнению, закономерно и актуально.

Еще одним малоизученным, но активно обсуждаемым в литературе маркером фиброза является остепонтин. Основная функция данного гликопротеида – регуляция реконструкции и регенерации костной ткани. Однако сравнительно недавно были получены данные о прогностических возможностях остепонтинина в качестве маркера возникновения и прогрессирования ХСН. Данные свойства обусловлены ключевой ролью

остеопонтина в регуляции уровней интерлейкина-3, ИЛ-10, интерлейкина-12, интерферона-гамма, интегрина $\alpha\nu\beta 3$, ядерного фактора каппа- B ($NF\kappa B$), макрофагов и T -клеток [220]. В более ранних исследованиях было продемонстрировано, что уровень остеопонтина в крови пациентов с ХСН статистически значимо превышает уровень здоровых лиц. В литературных источниках представлены результаты сравнительного анализа остеопонтина, уровня $CD4+$ T -лимфоцитов, участвующих в экспрессии остеопонтина. Данные показатели были значительно выше у больных ХСН, чем в группе контроля, – 800 ± 554 нг/мл против 575 ± 229 нг/мл ($p=0,016$) и $27,3\pm 12,2$ % против $16,7\pm 10,0$ % ($p < 0,001$) соответственно. Также было отмечено, что содержание остеопонтина и уровня $CD4+$ T -лимфоцитов возрастало пропорционально прогрессированию ФК ХСН ($NYHA$), а количество $CD4+$ T -лимфоцитов, экспрессирующих остеопонтин, имело отрицательную статистически значимую отрицательную корреляцию с величиной ФВЛЖ ($r=-0,336$; $p=0,0048$) и положительную – с концентрацией натрийуретических пептидов ($r=0,305$; $p=0,0025$) [237]. В небольшом одномоментном поперечном исследовании сравнивалось содержание остеопонтина у больных с ХСН с сохраненной и сниженной ФВЛЖ. Были выявлены статистически значимые различия: $46,03\pm 15,66$ и $21,49\pm 4,18$ нг/мл соответственно [267].

Все представленные исследования касаются в основном количественной оценки данного маркера. В настоящий момент исследования продолжаются и имеются данные о качественных возможностях цитокина. *Yousefi* в экспериментальной модели продемонстрировали прогностические возможности остеопонтина в качестве маркера возникновения диастолической дисфункции при ХСН с сохраненной ФВЛЖ [238]. В одном из клинических исследований были выявлены свойства остеопонтина прогнозировать прогрессирование сердечной недостаточности при повышении его концентрации [192].

Исследования по изучению роли остеопонтина при РА немногочисленны. В настоящий момент в литературных источниках представлено 9 исследований с суммарным участием 438 пациентов с РА. По результатам метаанализа данных работ уровень остеопонтина у пациентов с РА статистически значимо повышен по сравнению с пациентами без РА (коэффициент $SMD = -2,57$, 95 % ДИ = от $-4,72$ до $-0,41$) [243]. Крупных исследований в отношении прогностической роли остеопонтина у пациентов с РА пока что нет. Однако, учитывая иммунологические свойства данного маркера, закономерно предположить, что продолжение исследований в данной области актуальны и необходимы.

Тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы (ТИМП) – группа белков, кодируемая соответствующим геном семейства тканевых ингибиторов металлопротеиназ, подавляющих метастазирование, пролиферацию эндотелиальных клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса. ТИМП изучается сравнительно недавно, но, по данным имеющихся исследований, данный цитокин может выступать маркером процессов фиброза миокарда у больных с ХСН ишемической этиологии. Так, по данным В.А. Разина у больных с коронарной патологией сердца в период обострения и декомпенсации течения наблюдается наиболее высокие значения концентрации ТИМП-1, альдостерона, что свидетельствует о нарастании дисбаланса между синтезом и распадом коллагена экстрацеллюлярного матрикса, что в свою очередь указывает на прогрессирование фиброза миокарда [56]. По результатам исследования *Kobusiak-Prokopowicz* уровень ТИМП-2 был повышен у больных с ХСН и имел обратную корреляцию с ФВЛЖ [226].

Изучение свойств матричных металлопротеиназ в диагностике и лечении РА на сегодняшний день продолжается. В литературных источниках описаны данные, указывающие на ведущую роль матричных металлопротеиназ в воспалении и деструкции суставного хряща при РА [213]. Их уровень повышается в ответ на увеличение концентрации провоспалительных цитокинов. В настоящее время предпринимаются попытки разработки

ингибиторов, селективно воздействующих на матричные металлопротеиназы с целью замедления деструкции суставов при артрите. Следовательно, оценка уровней и их свойств у пациентов с ХСН и РА может иметь важное диагностическое, прогностическое значение, а также потенциал в качестве терапевтических мишеней [111, 193, 251].

Еще одним активно излучающимся маркером фиброза миокарда является нейрегулин-1, участвующий в патогенезе ХСН. Данный белок относится к суперсемейству эпидермальных факторов роста, продуцирующихся эндотелием коронарных микрососудов в ответ на ишемию миокарда и оксидативный стресс. Является агонистом рецепторов эпидермального фактора роста *ErbB* [219]. Локализация данных рецепторов – поверхность кардиомиоцитов, фибробласты и клетки иммунной системы. В условиях окислительного стресса данная система оказывает протекционное действие на кардиомиоциты. Результаты исследований продемонстрировали связь между активацией системы нейрегулин-1/ *ErbB* с развитием сердечной недостаточности на ранних стадиях [75, 119, 270]. Описаны данные об активации данной системы в ответ на увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, СРБ и пентраксина-3) [174]. Предполагается, что индуцированная система нейрегулин-1/ *ErbB* может положительно влиять на клиренс макрофагов из кардиомиоцитов и подавлять синтез провоспалительных молекул эндотелиоцитами [186]. Результаты исследований демонстрируют важную роль данной системы в регуляции воспалительных процессов в миокарде у пациентов с ХСН. В экспериментальной работе на свиньях авторами показаны уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции миокарда при введении нейрегулина-1 [92]. Схожие результаты были получены в работе на мышах с инфарктом миокарда [117].

Данных об изучении данного маркера у пациентов с РА на сегодняшний день нет. Однако стоит предположить, что его изучение у пациентов с РА может иметь выраженное значение как в терапевтическом, так и в прогностическом отношении.

Исходя из вышеизложенного, стоит заключить, что, помимо стандартизированных методик обследования пациентов с ХСН и РА, для более детальной оценки степени тяжести состояния и прогнозирования риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в данной группе необходимо использование дополнительных лабораторных исследований. На сегодняшний день для оценки данной коморбидной ассоциации наиболее актуальными являются маркеры ангиогенеза и фиброза миокарда. Исследования в данной области продолжаются.

1.5. Особенности терапии ревматоидного артрита при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе хронической сердечной недостаточности

1.5.1. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидной терапии в течении хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

Снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов с РА – первостепенная задача при лечении данного заболевания. Несмотря на целый спектр нежелательных побочных эффектов, вызываемых НПВП, в том числе и для пациентов с ХСН, данная группа препаратов активно используется в лечении РА. НПВП оказывают выраженный и длительный симптоматический эффект, что обуславливает их повсеместное использование. Однако они никак не влияют на патогенез РА, замедление деструкции суставного хряща и дальнейшее прогрессирование заболевания. По данным исследований, НПВП не оказывают воздействия на динамику концентрации маркеров воспаления в крови пациентов с РА [59]. Спектр побочных эффектов НПВП в отношении ХСН был подробно описан в данном обзоре ранее. В данном разделе нам хотелось бы отразить имеющиеся рекомендации по использованию НПВП у пациентов с ССЗ. Назначение данной группы препаратов у пациентов с имеющимся ССЗ, а особенно, при наличии факторов его декомпенсации, необходимо начинать с крайней осторожностью. К сожалению, исследования по влиянию НПВП на ССЗ в зависимости от селективности не показали каких-либо значимых различий [106]. Такие препараты, как диклофенак и ибупрофен, не должны использоваться у пациентов с подтвержденным по результатам лабораторно-инструментальных исследований диагнозом ХСН с II-IV ФК по *NYHA* [246]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств о безопасном использовании каких-либо НПВП у пациентов с РА и ССЗ при длительном использовании. По мнению специалистов, наиболее безопасным препаратом в соотношении риск сердечно-сосудистых осложнений / эффективность является напроксен [298, 301]. Тем не менее НПВП

рекомендуются как препараты «первой линии» для купирования боли при РА. При наличии у пациентов ССЗ необходим тщательный предварительный скрининг на наличие факторов, которые в совокупности с приемом НПВП могут в значительной степени ухудшить течение сердечно-сосудистой патологии. К таким факторам стоит отнести уровни АД, креатинина, СКФ, ФВЛЖ, а также концентрации натрийуретических пептидов при наличии у пациента сердечной недостаточности.

Глюкокортикостероидная терапия также эффективно уменьшает воспаление при РА, болевой синдром и улучшает переносимость физической нагрузки. В настоящий момент времени доказан риск прогрессирования ССЗ и смертности при длительном назначении ГКС в суточной дозе 8-15 мг [88]. Однако нет четких доказательств выраженного негативного эффекта ГКС на течение сердечно-сосудистой патологии при их назначении в низких дозировках. Описаны данные о положительном влиянии ГКС в минимальных дозировках на течение ССЗ за счет купирования интенсивности воспалительного процесса и улучшения переносимости физических нагрузок [161]. Однако данных, полученных в длительных проспективных исследованиях не много. Что касается пациентов с ХСН и РА, то применение ГКС в лечении РА выступает, однозначно, дестабилизирующим фактором и по возможности должны быть исключены из терапии. По рекомендациям *EULAR* применение ГКС у пациентов с ССЗ и РА может быть рассмотрено только при наличии убедительной на то причины. В остальных случаях должны быть рассмотрены другие группы препаратов.

1.5.2. Влияние метотрексата на течение сердечно-сосудистой патологии

Метотрексат – базисный препарат лечения РА с доказанной высокой эффективностью и безопасностью. Пациенты, которые начали лечение метотрексатом впервые и переносят его без побочных эффектов, имеют лучшие показатели в соотношениях эффективность/безопасность/стоимость по

сравнению с комбинированной противовоспалительной терапией [60, 269]. Механизм действия метотрексата при РА заключается в ингибировании ключевых провоспалительных медиаторов: интерлейкин-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, за счет индукции образования аденозина, являющегося выраженным противовоспалительным нуклеозидом [152]. Снижение смертности от всех причин на фоне терапии метотрексатом у пациентов с РА без каких-либо других тяжелых заболеваний наблюдается в 70 % случаев [227].

В целом, по мнению специалистов, на фоне приема метотрексата у пациентов с ССЗ и РА отмечается уменьшение риска развития острых сердечно-сосудистых событий. Однако по мере накопления информации из исследований некоторые результаты противоречивы. Причины такого эффекта, по мнению исследователей, в том, что протекционное действие метотрексата выражено только при наличии умеренной и высокой степени активности РА. А протекционное антитромботическое действие при воспалении опосредовано не аденозин-опосредованными механизмами, а действием цитозольного белка *NLRP3* [288].

Обсуждение влияния метотрексата на течение ССЗ в литературе ведется достаточно активно. Однако исследований в отношении влияния метотрексата на течение сердечной недостаточности, в особенности у пациентов с РА, не много. В продольном исследовании с участием 41 885 больных с ХСН и РА было показано, что в течение наблюдаемого периода в группе пациентов, принимающих метотрексат, частота госпитализаций в связи с обострением течения сердечной недостаточности была снижена по отношению к пациентам с другой базисной противовоспалительной терапией на 20 % [101]. В работе *E. Myasoedova* продемонстрировано снижение риска развития ХСН у больных с РА по сравнению с пациентами, не получавшими метотрексат (ОР 0,5; 95 % доверительный интервал [95 %ДИ] 0,3–0,9) [301]. По результатам литературного обзора, нами не было обнаружено исследований, направленных ни изучение изолированного влияния метотрексата на течение ХСН у больных с РА. *B.B. Logstrup* продемонстрировал улучшение морфофункциональных

параметров миокарда у больных с ХСН и РА на фоне приема метотрексата в подгруппах с комбинациями с гидроксихлорохином и сульфасалазином. Однако эти результаты сложно интерпретировать исключительно в пользу метотрексата [203].

Описаны работы о возможностях стабилизации АД у пациентов с РА на фоне приема метотрексата. В исследовании *J.F. Baker* ($n=21\ 216$ больных с РА) наблюдалось снижение систолического и диастолического АД через 6 месяцев после начала терапии метотрексатом. Наиболее выраженное снижение АД зарегистрировано на фоне комбинации метотрексата с гидроксихлорохином [187]. В небольшом поперечном одномоментном исследовании продемонстрирована ассоциация между приемом метотрексата и более низкими значениями скорости пульсовой волны, центрального, систолического и диастолического АД у больных РА [223].

Однако не стоит упускать из виду тот факт, что в небольшом количестве случаев на фоне приема метотрексата у больных с ССЗ могут наблюдаться осложнения: гипотензия, прогрессирование ишемии миокарда, тромбоэмболические осложнения, миокардит [87].

К одним из свойств метотрексата, потенциально улучшающим прогноз пациентов с ХСН и РА, можно отнести его «антиатерогенные» способности и возможности стабилизации параметров липидного обмена. По общепризнанному мнению, атеросклерозу предшествует наличие эндотелиальной дисфункции. Потому большое значение имеет изучение влияния метотрексата на ангиопротекцию. Одним из таких механизмов является активация аденозинмонофосфаткиназы (АМФК). Установлено, что активация АМФК предотвращает апоптоз и окислительное повреждение клеток. Применение метотрексата, по мнению специалистов, существенно увеличивает концентрацию АМФК в крови [99, 148]. На сегодняшний день установлено, что у пациентов с РА отмечаются снижение синтеза ХС-ЛПВП и ухудшения обратного транспорта ХС. Данный процесс имеет статистически значимую обратную корреляцию с активностью РА. В литературе параметр

оценки данного процесса обозначается как *serum cholesterol efflux capacity* (*SEC*) – ХС, способный к обратному транспорту. Данный параметр коррелирует со степенью повреждения сосудистой стенки при РА. По данным исследований, метотрексат способен усиливать действие рецепторов, реагирующих на *SEC*, тем самым уменьшая концентрацию ХС и увеличивая ХС-ЛПВП в крови пациентов [134]. Однако имеющиеся данные имеют лишь лабораторно-экспериментальный характер исследования.

Описанные данные о противовоспалительных и антиатерогенных действиях метотрексата, а также данные о его «кардиопротективном» эффекте у пациентов с РА являются основанием для проведения крупных контролируемых исследований по данной тематике. Следует заметить, что имеет значение не только факт приема метотрексата, но и дозировка препарата. По данным исследования *CIRT* с участием 4 786 пациентов с перенесенным ранее ИМ или многососудистым поражением коронарного русла, страдающих СД или метаболическим синдромом, не было зарегистрировано снижения концентрации интерлейкинов и СРБ, а также значимого уменьшения частоты острых сердечно-сосудистых событий между группами, принимавшими метотрексат в низких дозировках, и без метотрексата (отношение шансов 1.01; 95 % ДИ 0.82–1.25) [212]. Крупных рандомизированных исследований о достоверном положительном влиянии монотерапии метотрексатом на течение дислипидемии у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ и РА пока что нет.

1.5.3. Влияние «малых» иммунодепрессантов на сердечно-сосудистую патологию при лечении ревматоидного артрита

Несмотря на эффективность и достаточно высокую безопасность метотрексата при лечении РА, в 7 до 22 % случаях у пациентов с РА наблюдаются побочные эффекты. Наиболее частыми являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Со стороны желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) – тошнота, анорексия, эрозирование слизистых оболочек ЖКТ, энтерит. Редко наблюдается выпадение волос, гиперпигментация кожи [272]. В таких ситуациях необходима замена на другой вариант терапии. Одним из таких препаратов является лефлуномид – пролекарство, трансформирующееся в плазме крови и ЖКТ в активное вещество – *A77 1726* (терифлуномид). Лефлуномид ингибирует дегидрооротатдегидрогеназу и проявляет антипролиферативную активность. Одно из важнейших свойств лефлуномида в отношении влияния на ССЗ – способность ингибции *NFκB* сигнальных путей, что снижает миграцию периферических мононуклеарных клеток крови.

Лефлуномид способен подавлять агрегацию тромбоцитов, что предотвращает гипертрофию и фиброз миокарда [297]. На сегодняшний день описаны литературные данные, указывающие на возможность снижения риска развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА на фоне приема лефлуномида, однако эти результаты хуже, чем у пациентов, принимавших метотрексат [228, 276]. Влияние лефлуномида на течение ХСН изучено недостаточно. По мнению *Bernatsky*, применение лефлуномида для лечения РА у пациентов не ассоциировано с эпизодами госпитализации по поводу обострения сердечной недостаточности [101]. Имеются данные о прогрессировании либо возникновении новых случаев артериальной гипертензии и легочной гипертензии на фоне приема лефлуномида [256]. Однако есть экспериментальные данные о протективных возможностях лефлуномида в отношении развития ХСН. По данным исследователей, данный эффект обусловлен ингибированием передачи сигнала протеинкиназы [244]. Однако для подтверждения данного эффекта у пациентов с ХСН и РА необходимы дополнительные исследования.

При начале лечения на ранних стадиях РА и в сочетании с СД возможно применение комбинированной противовоспалительной терапии метотрексата с гидроксихлорохином. Механизм действия гидроксихлорохина обусловлен его влиянием на лизосомальную активность, подавлением активности *Toll*-подобных рецепторов, разрушением циркулирующих иммуновоспалительных

комплексов. В литературных источниках описано несколько работ, посвященных эффективности данной комбинации при лечении РА у пациентов с ССЗ. По данным мета-анализов такая комбинированная терапия положительно влияет на повышение концентрации ХС-ЛПВП, снижение уровня ХС-ЛПНП и общего холестерина. Гидроксихлорохин повышает степень эластичности сосудов, замедляет прогрессирование эндотелиальной дисфункции [222]. В целом, у пациентов с РА отмечено снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне комбинированной терапии на 28 %. Ранее в данном обзоре также была отмечена работа *B.B. Logstrup* о положительном влиянии комбинированной противовоспалительной терапии на морфофункциональные параметры сердечной недостаточности у пациентов с РА [203]. Однако описаны данные о возможном кардиотоксическом влиянии гидроксихлорохина: нарушение проводимости, увеличение интервала *QT*, прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ. Данные побочные эффекты крайне нежелательны и опасны для пациентов с ХСН. По результатам исследования *C. Chatre* из 78 пациентов, принимавших гидроксихлорохин в комбинации с метотрексатом, в 12,8 % случаев были выявлены необратимые изменения, требующие установки кардиостимулятора, в 2,6 % – трансплантации сердца [106]. Также стоит отметить, что диагностика кардиотоксичности гидроксихлорохина может быть затруднена в связи с трудностями в дифференциальной диагностике между проявлениями побочных эффектов препарата и влиянием системного аутоиммунного воспаления на миокард и сосуды, так как специфические признаки кардиотоксичности гидроксихлорохина отсутствуют.

Вариантом лечения РА при непереносимости метотрексата является сульфасалазин. Данный препарат диссоциирует на 5-аминосалициловую кислоту в стенке толстого кишечника, что обуславливает его противовоспалительные свойства. Его влияние на течение сердечно-сосудистых патологий практически не изучено. В 2012 году *C.E. Tabit* проведено проспективное исследование с участием 53 пациентов с РА и стабильной

формой ишемической болезни сердца. На фоне лечения сульфасалазином не было отмечено статистически значимых улучшений состояния эндотелиальной дисфункции [287]. Какой-либо информации о влиянии сульфасалазина на течение сердечной недостаточности в настоящий момент нет.

В современных источниках имеются данные о положительном влиянии колхицина на уменьшении частоты встречаемости первичных конечных точек у 5 522 пациентов с ИБС – смерти, острых сердечно-сосудистых событий и коронарных вмешательств. Несмотря на то, что длительная базисная терапия колхицином не является рутинной практикой, данный эффект дополняет общую картину о положительном влиянии противовоспалительной терапии аутоиммунных заболеваний на течение сердечно-сосудистых заболеваний [123].

1.5.4. Роль генно-инженерных биологических препаратов в течении хронической сердечной недостаточности

Несмотря на то что изучение влияния данного вида терапии на течение ХСН не входило в задачи данного диссертационного исследования, по нашему мнению, необходимо выделить имеющиеся данные о ее применении в группе пациентов с РА, так как данный раздел активно обсуждается в литературных источниках. В настоящее время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) включают в себя несколько групп:

- ингибиторы ФНО-альфа;
- моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина и собственно интерлейкину;
- анти*B*-клеточные моноклональные антитела;
- блокаторы ко-стимуляции *T*-лимфоцитов.

Наиболее широко в лечении РА используется подгруппа препаратов ингибиторов ФНО-альфа в связи с наличием достаточного количества данных, подтверждающих их безопасность и эффективность [196]. Патогенетическая

роль фактора некроза опухоли-альфа в развитии ХСН на сегодняшний день является общепризнанной [60]. В исследованиях на небольшом количестве пациентов с ХСН и РА применение ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа ассоциировалось со снижением относительной толщины стенок и объемов ЛЖ, улучшением ФВЛЖ. Выявлено уменьшение выраженности апоптоза и нарушений функции митохондрий при использовании этанерцепта [93, 107]. Полученные результаты послужили мотивацией к проведению крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке смертности от всех причин у пациентов с ХСН и РА, на фоне лечения ингибиторами факторами некроза опухоли-альфа. Не было получено каких-либо статистических различий между конечными точками в сравниваемых подгруппах. Более того, на фоне лечения инфликсимабом наблюдалось ухудшение течения ХСН, повышалось число госпитализаций и смертности [265]. Результаты исследований остаются противоречивыми. Авторы отмечают улучшение морфофункциональных показателей миокарда на фоне лечения РА ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, однако при увеличении периода наблюдения свыше одного года – статистически значимые различия нивелируются [185, 318]. Также возможны осложнения в виде развития миокардита, тромбозов, оппортунистической инфекции.

Накапливаются данные о положительном влиянии антагонистов рецепторов интерлейкина-1, -6 (анакинра, тоцилизумаб) у пациентов с ХСН и ревматическими заболеваниями, в том числе с РА [48]. В исследованиях продемонстрировано улучшение некоторых морфофункциональных параметров миокарда на фоне применения анакинры, таких как улучшение глобальной продольной деформации и коронарного резерва, показателей расслабления, снижение концентрации натрийуретических пептидов [139]. Однако стоит заметить, что при проспективном наблюдении статистически значимой разницы в случаях повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и смертельных исходов у пациентов с ХСН и РА по

сравнению с группами, принимающими другую противовоспалительную терапию, обнаружено не было [181, 188].

По мнению специалистов, применение ингибиторов ИЛ-6 может оказывать кардиопротективные воздействия миокарда у пациентов с ХСН и РА [275]. Однако, по данным когортных исследований, тоцилизумаб, являющийся представителем класса ингибиторов ИЛ-6, не повышает риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими видами терапии в проспективном наблюдении, но и не снижает его [155, 305]. Хотя при этом на фоне использования тоцилизумаба отмечаются улучшение регионарной сократимости миокарда и уменьшение эксцентрической гипертрофии ЛЖ [306]. В литературных источниках описано наблюдение применения комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом у 41-летнего пациента с РА, трехсосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и тяжелой ХСН с ФВЛЖ 16,8 %. На фоне 5-летнего мониторинга активность РА оставалась низкой, а также не отмечалось эпизодов дестабилизации течения сердечной недостаточности [201, 285].

Эффективность ингибиции *B*-клеток (ритуксимаб) у пациентов с ХСН и РА активно изучается. В небольших лабораторных и экспериментальных исследованиях продемонстрированы регресс гипертрофии миокарда и стабилизация значений ФВЛЖ на фоне терапии ритуксимабом. На сегодняшний день проводятся исследования по оценке влияния ритуксимаба на течение ХСН со сниженной ФВЛЖ [171, 199, 247]. Однако отмечаются и негативные последствия применения ритуксимаба у пациентов с ХСН. Среди них стоит выделить повышенный риск развития ОИМ, жизнеугрожающих аритмий, кардиогенного шока.

Среди новых и также активно изучаемых препаратов в отношении влияния на течение сердечной недостаточности при лечении РА стоит выделить группу ингибиторов янус-киназ – таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тофацитиниб и барицитиниб). Согласно результатам третьего этапа клинических исследований, частота сердечно-

сосудистых осложнений на фоне их применения у пациентов с ХСН не превышает плацебо. Наблюдается значимое снижение уровня *NT-proBNP* [110, 111, 252]. Однако данные эффекты получены на небольших выборках.

1.6. Прогнозирование осложнений сердечно-сосудистых заболеваний осложнений у больных с ревматоидным артритом

Несмотря на значительное количество работ, посвященных диагностике, лечению и профилактике ХСН, в том числе ассоциированной с РА, на сегодняшний день не существует единой согласованной шкалы либо алгоритма определения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и прогноза для отдельно взятого пациента с данной коморбидной ассоциацией. Согласно рекомендациям общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточности, согласованным с мнением коллег Европейского кардиологического общества, выделяется несколько факторов, наличие которых может в значительной степени усугублять течение ХСН:

- пожилой возраст (60–74 лет);
- низкая комплаентность к терапии сердечной недостаточности;
- недостигнутые цели снижения САД и ДАД;
- прием лекарственных препаратов, ухудшающих течение сердечной недостаточности (НПВП/ГКС);
- СКФ < 90 мл/мин/1,73м²;
- ФВЛЖ ≤ 49 %;
- ожирение;
- дислипидемия;
- появление нарушений ритма (ФП).

Однако какого-либо количественного указания степени возрастания риска декомпенсации ХСН или возникновения острых сердечно-сосудистых событий нет. Очевидно, что в отношении пациентов с ХСН и РА прием

НПВП/ГКС, а также снижение СКФ на фоне системного воспалительного процесса и приема данных препаратов имеет ведущее значение. Данное положение также согласуется с мнением специалистов *EULAR* в рекомендациях по управлению рисками сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА и другими формами воспалительных заболеваний [141]. Согласно данным рекомендациям, назначение НПВП при РА пациентам с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями следует делать с осторожностью, вне зависимости от уровня селективности НПВП. В отношении ГКС *EULAR* предлагает использовать минимальную дозировку при длительном лечении. В случае ремиссии или низкой активности заболевания следует снизить дозу ГКС. Необходимо тщательно оценить причины продолжения терапии ГКС и найти возможные альтернативы. Длительный прием НПВП/ГКС ассоциирован с нестабильностью АД. Следует учесть, что нет какой-либо четкой градации риска в зависимости от дозировки и длительности приема как НПВП, так и ГКС, что делает в достаточной степени затруднительным применение таких рекомендаций в повседневной практике.

По данным рекомендаций *EULAR*, контроль эффективности РА на фоне применения базисной противовоспалительной терапии метотрексатом помогает контролировать липидный профиль. При повышении уровня ХС-ЛПНП, ТГ и ОХ назначение липидснижающей терапии пациентам необходимо. Показатели липидограммы рекомендовано оценивать при стабильном течении РА или в стадии ремиссии. Анализы должны быть взяты строго натощак. Дополнительную характеристику поражения сосудов может дать скрининг бессимптомных атеросклеротических бляшек с помощью ультразвукового исследования сонных артерий.

К рекомендациям *EULAR* общего характера для пациентов с ХСН и РА стоит отнести регулярный контроль активности РА не менее одного раза в 5 лет с комплексной оценкой сердечно-сосудистого риска при стабильном течении РА. При его обострении и увеличении степени активности риск

должен быть пересмотрен незамедлительно. Любой результат оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХСН и РА, например, с помощью *SCORE*, должен быть адаптирован с коэффициентом умножения 1,5.

Несмотря на отсутствие четкого алгоритмизированного подхода, представленные рекомендации основаны на общеевропейском консенсусе и, по мнению исследователей, должны упростить управление рисками сердечно-сосудистых заболеваний в повседневной клинической практике.

Таким образом, негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии в современных исследованиях продемонстрирована достаточно подробно. Однако остаются малоизученными методы ранней диагностики прогрессирования ССЗ у пациентов с РА, в частности ХСН. Нет конкретных предложений по использованию тех или иных маркеров для решения этой задачи, а также рекомендаций по выбору оптимального режима противовоспалительной терапии для пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ с РА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. План исследования, этапы и методология

Диссертационная работа была запланирована как когортное, одномоментное поперечное исследование, дополненное проспективным двухмесячным наблюдательным анализом. Методика исследования представлена на рис. 2.1.

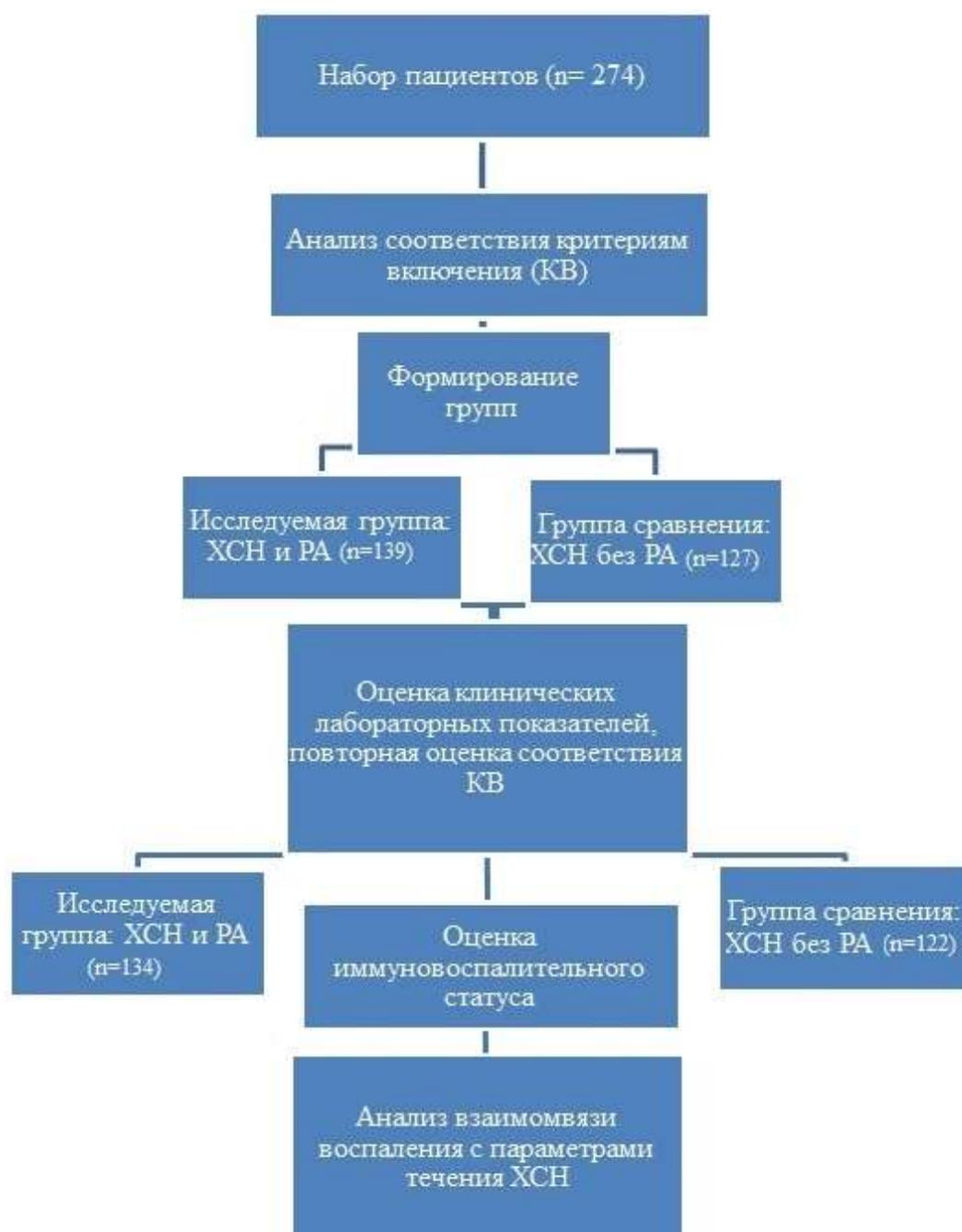


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Предварительно по теме диссертации проведен анализ научной литературы как отечественных, так и зарубежных авторов. Проведен анализ литературных источников исследуемой области, патентно-информационный поиск. Сформулированы цель, задачи исследования, составлены годовые планы работы.

2.2. Объекты исследования

Пациенты, включенные в данное исследование на основании критериев включения и исключения проходили амбулаторное наблюдение у профильных специалистов на базе ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», поликлиника 1 в период с 09.2018 по 02.2020. Предварительно от пациентов получали информированное согласие с учетом этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. [319].

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 [74, 82, приложение Б, В];
- наличие РА, для исследуемой группы, верифицированного врачом-ревматологом на основании современных критериев диагностики [59, 68, 77];
- приверженность пациентов к лечению – 4 балла, подтвержденная в результате анкетирования [приложение А].

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-ЕРД*);
- 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 4х баллов по результатам анкетирования.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – 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>ИИ</i>)	6,4 (2,3; 11,4)	6,3 (2,1; 11,2)	0,9
Длительность РА (лет), <i>Me</i> (<i>ИИ</i>)	5,1 (0,4; 10,1)	-	-

Результаты сравнительного анализа демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в указанных параметрах.

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 2.2.

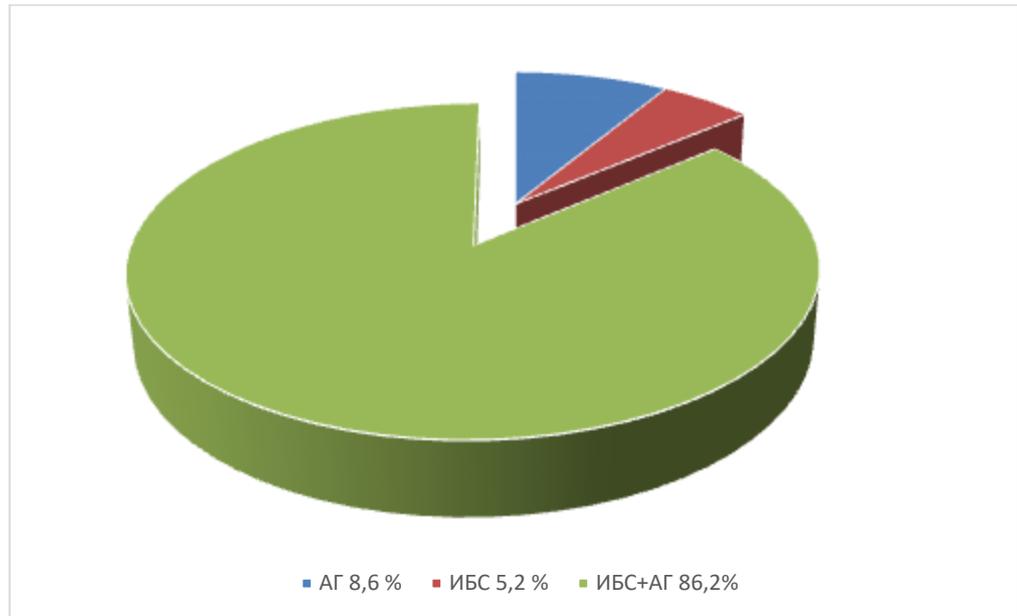


Рисунок 2.2 – Распределение причин ХСН, %

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 2.2.

Таблица 2.2 – 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 2.3

Таблица 2.3 – 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 А	108	81	102	84	0,09

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

Проведена оценка уровней систолического и диастолического артериального давления. Средние значения представлены по данным суточного мониторирования артериального давления. Диагностическим порогом для гипертонической болезни являлись значения $\geq 130/80$ мм рт.ст. за 24 ч, $\geq 135/85$ мм рт.ст. в дневной период и $\geq 120/70$ мм рт.ст. во время ночного сна [57]. Результаты представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – 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 артериальной 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.

На следующем этапе проведен подробный анализ симптомов сердечной недостаточности в исследуемых группах пациентов. Результаты представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Анализ симптомов у больных в исследуемых группах, человек (%)

Симптом	ХСН и РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Одышка	59	44	50	41	0,9
Утомляемость	55	41	53	44	0,9
Тахикардия	39	29	38	31	0,5
Отеки	25	19	26	21	0,8
Набухание шейных вен	0	0	0	0	-
Гепатомегалия	0	0	0	0	-
Примечание – Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия					

Статистически значимых различий в клинических проявлениях сердечной недостаточности выявлено не было.

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) / антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота/аналоги), статинов и нитратов. Результаты представлены в таблице 2.5. Статистически

значимые различия получены в частоте приема нитратов. По остальным группам препаратов различий обнаружено не было.

Распределение пациентов с РА по серологическому варианту представлено на рисунке 2.6.

Таблица 2.6 – Оценка терапии в исследуемых группах, человек (%)

Препарат	ХСН и РА (<i>n</i> =134)		ХСН без РА (<i>n</i> =122)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
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 <i>z</i> -критерия					

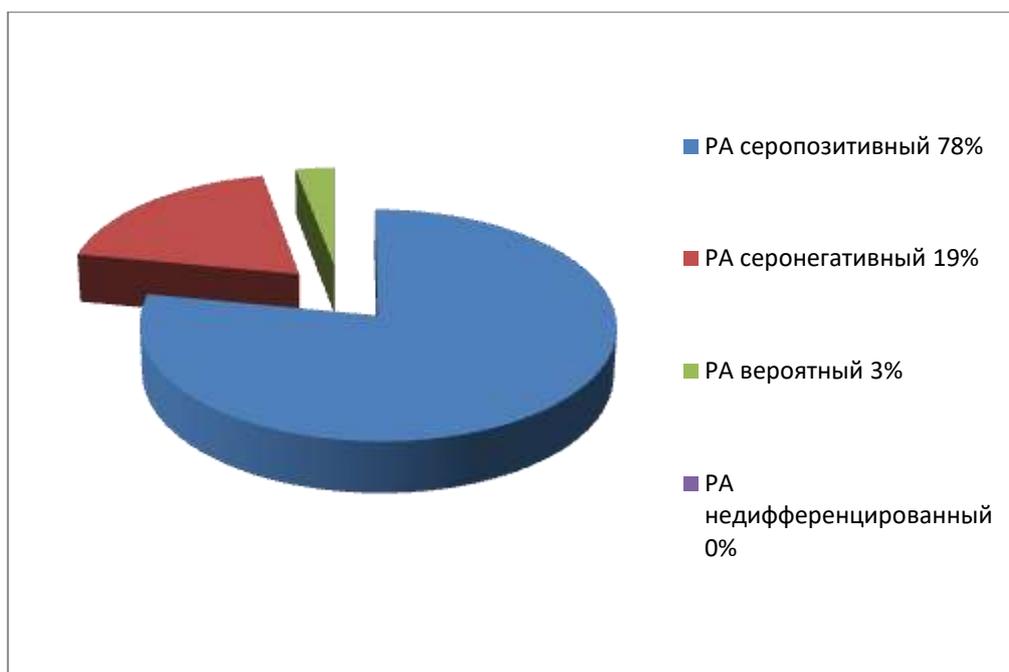


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов по вариантам РА, %

После окончательного формирования групп, в группе ХСН и РА проведен анализ распределения пациентов в зависимости от длительности РА. Результаты представлены на рисунке 2.4.

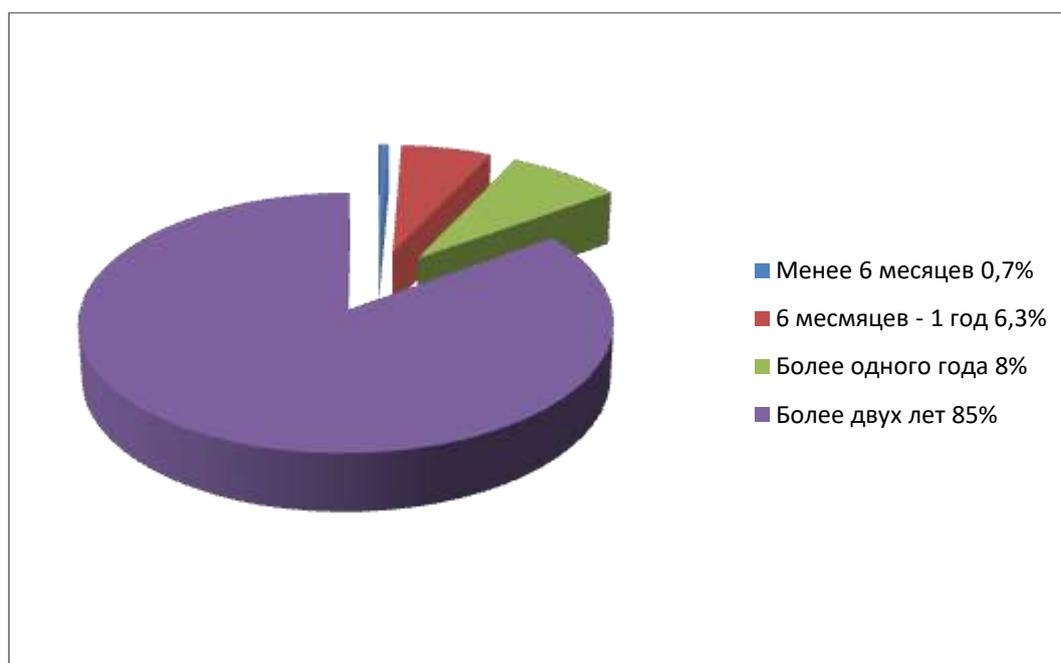


Рисунок 2.4 – Распределение пациентов по клинической стадии РА, %

Характеристика пациентов в исследуемой группе в зависимости от активности РА (*DAS28*) представлено в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Распределение пациентов по показателю *DAS28*, %

Диапазоны индекса	<i>Me</i> (ИИ)	<i>n</i> (%)
<i>DAS28</i> <2,6	2,2 (1,9 – 2,2)	15 (11)
2,6 < <i>DAS28</i> <3,2	2,9 (2,6 – 3,2)	113 (85)
3,2 < <i>DAS28</i> < 5,1	4,1 (3,2 – 5,1)	33 (25)
<i>DAS28</i> >5,1	5,2 (5,1 – 5,4)	27 (13)

Распределение пациентов в зависимости от ФК РА в исследуемой группе представлено в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Распределение пациентов в зависимости от ФК РА, человек (%)

Параметр	ХСН и РА (<i>n</i> =134)	
	<i>n</i>	%
ФК I	44	33
ФК II	79	59
ФК III	11	8

Распределение пациентов в зависимости от локализации воспалительного процесса представлено в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Частота поражения суставов, человек (%)

Суставы	ХСН и РА (n=134)	
	<i>n</i>	%
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

В исследуемой группе при проведении рентгенологического обследования пораженных суставов были выявлены I, II и III рентгенологические стадии по Штейнброкеру (рисунок 2.5).

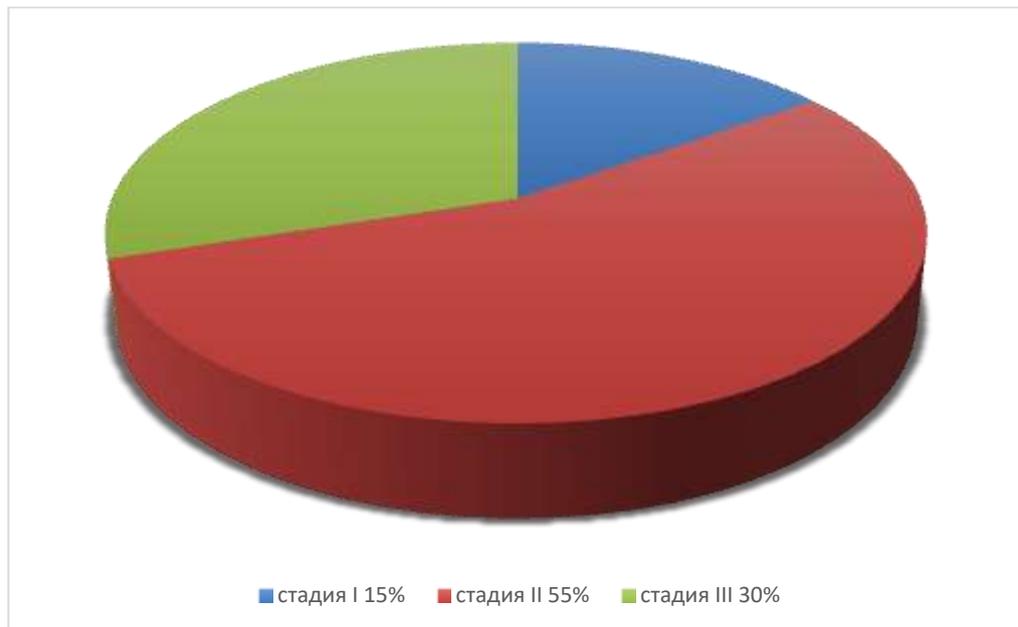


Рисунок 2.5 – Распределение пациентов с ХСН и РА по рентгенологическим стадиям, %

Базисным противовоспалительным препаратом для лечения РА в исследуемой группе являлся метотрексат. Распределение диапазонов принимаемых доз метотрексата в исследуемой группе представлено в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Диапазоны принимаемых доз метотрексата в группе ХСН с РА

Дозировка метотрексата, мг/неделя	ХСН и РА (<i>n</i> =134)	
	<i>n</i>	%
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. Характеристика объема используемой НПВП-терапии представлена в таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Характеристика принимаемой нестероидной противовоспалительной терапии в группе ХСН и РА

Препараты	Суточная дозировка, мг	Кратность приема в неделю	ХСН и РА (<i>n</i> =134)	
			<i>n</i>	%

Препараты	Суточная дозировка, мг	Кратность приема в неделю	ХСН и РА (n=134)	
			n	%
Мелоксикам	7,5	1-2	15	11
		15	11	8
	2-4	6	4	
	4-6	3	2	
Диклофенак	100	1-2	7	5
		2-4	8	5
		4-6	6	4
Нимесулид	100	1-2	6	4
		2-4	11	8
		4-6	6	4
Напроксен	250	1-2	15	11
		2-4	13	9
		4-6	5	4
Целекоксиб	100	1-2	9	6
		2-4	10	13
		4-6	3	2

2.3. Критерии диагностики хронической сердечной недостаточности

Включение пациентов в исследование осуществлялось на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (74) (рисунок 2.6, приложение Б, В).

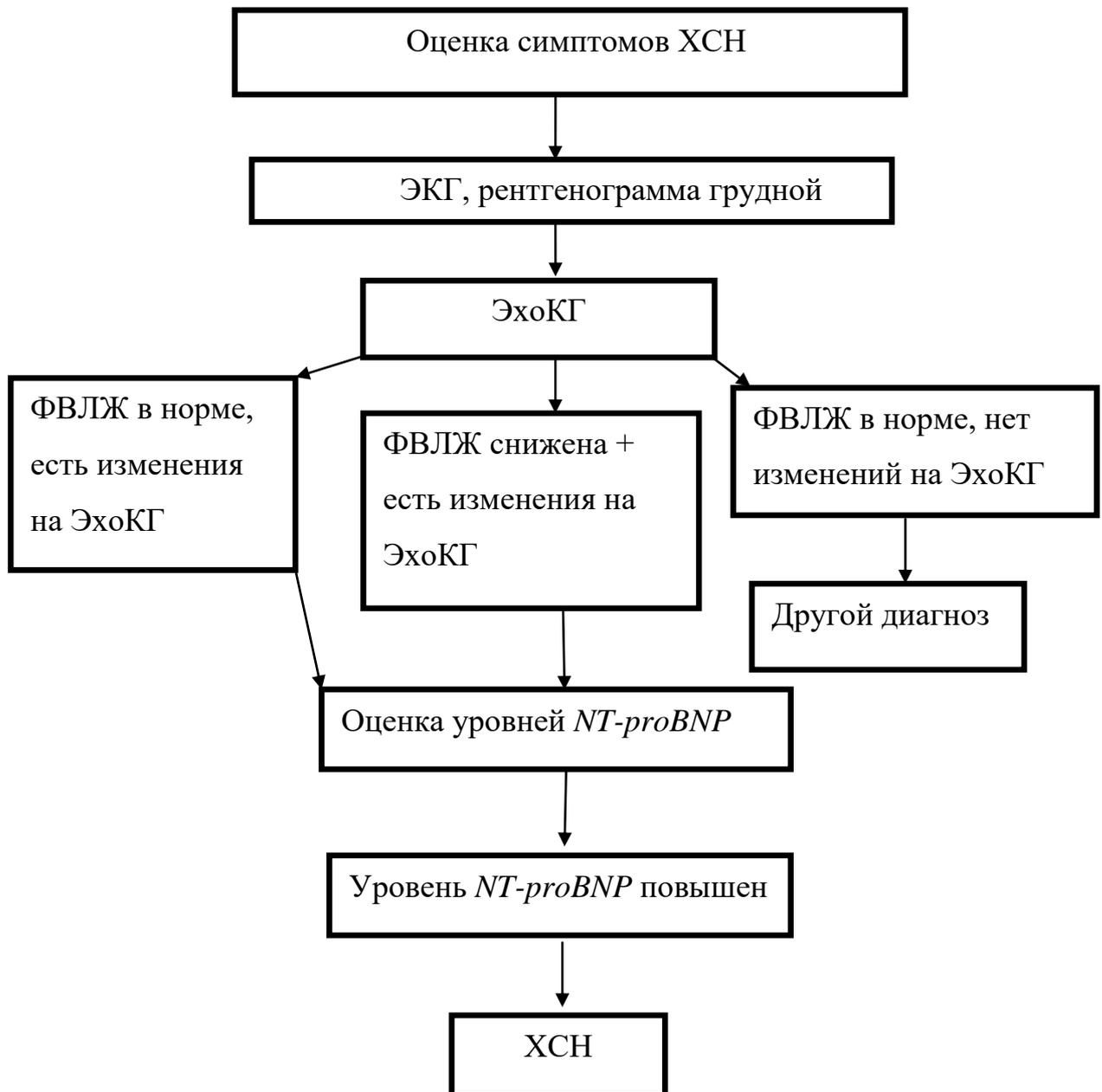


Рисунок 2.6 – Алгоритм обследования пациентов для включения в исследование

Распределение пациентов в группах в зависимости от типа ФВ ЛЖ представлено в таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Распределение больных по типу ФВ ЛЖ, человек (%)

Тип ХСН	ХСН и РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
ХСНсФВ	19	14	17	14	0,06
ХСНунФВ	115	86	105	86	> 0,05

Примечание – ХСНсФВ – хроническая ХСН с сохраненной фракцией выброса (более 50 %); ХСНунФВ – хроническая ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса (от 40 до 49 %); оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

При сравнительном анализе выявлено преобладание пациентов с ХСН с умеренной сниженной ФВЛЖ в обеих группах, однако соотношение долей типов ХСН между группами не имело статистически значимых различий.

Определение наличия степени диастолической дисфункции у обследуемых пациентов выполнялось на основании оценки соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e'), индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) и максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) (приложение Д):

1. При соотношении $E/A \leq 0,8$ и скорости $E \leq 50$ см/с диастолическая дисфункция определялась как незначительная (I степени /замедленное расслабление).

2. При наличии минимум двух из трех следующих критериев:

- 1) $E/e' > 14$;
- 2) ИОЛП > 34 мг/м²;
- 3) ТР > 2,8 м/с

диастолическая дисфункция определяется как умеренная (II степени / псевдонормализация).

3. При соотношении $E/A > 2$ диастолическая дисфункция определялась как тяжелая (III степени / рестрикция). Диагноз ИБС верифицирован на основании критериев Европейского кардиологического общества (2016), на основании проведенной ранее коронароангиографии либо нагрузочных проб. Диагностика функционального класса ИБС осуществлялась согласно критериям Канадского сердечно-сосудистого общества (1976).

Подтверждение АГ проводилось с использованием данных, полученных в результате изучения анамнеза, оценки симптомов и измерения АД. Методика измерения описана в разделе 2.5.

Дислипидемия определялась при биохимическом исследовании липидного спектра крови: если общий холестерин превышал 4,0 ммоль/л, и/или ХС–ЛПНП превышал 3 ммоль/л, и/или ХС–ЛПВП был ниже 1,3 ммоль/л, и/или уровень триглицеридов крови превышал 1,7 ммоль/л.

Нарушение почечной функции определялось на основании уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Расчет выполнялся по уравнению *CKD–EPI*.

2.4. Критерии диагностики ревматоидного артрита

При первичном осмотре пациентов с РА проводился осмотр суставов. Оценивались число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС) согласно следующим категориям, представленным ниже:

Крупные суставы:

- 1) плечевые;
- 2) локтевые;
- 3) тазобедренные;
- 4) коленные;
- 5) голеностопные.

Мелкие суставы:

- 1) пястнофаланговые;
- 2) проксимальные межфаланговые;
- 3) 2-5 плюснефаланговые;
- 4) межфаланговые суставы больших пальцев кистей;
- 5) лучезапястные суставы.

Другие суставы: суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудинно-ключичный и др.).

Суставы исключения: не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов [77, приложение E].

Для оценки активности РА использовался индекс *DAS28*, рассчитанный по формуле: $DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70 \ln COЭ + 0,014 OОЗБ$, где: ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов, COЭ – скорость оседания эритроцитов, OОЗБ – общая оценка состояния здоровья больным.

Определение серологических типов РА определялось с помощью исследования уровней РФ и АЦЦП [59].

2.5. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Комплекс клинических лабораторных и инструментальных методов диагностики для обследуемых групп пациентов выполнен в полном объеме.

Артериальное давление измерялось по стандартной методике измерения офисного АД после 5-минутного отдыха на аппарате *Omron* (Япония) аускультативным способом; выполнялось не менее двух измерений на каждой руке с интервалом 1-2 мин. За конечное измерение принималось среднее из двух последних.

Забор крови осуществлялся с помощью одноразовых вакуумных систем (*BD Vacutainer*) с активатором свертывания (*SiCh*) из локтевой вены после 15-минутного отдыха пациентов натошак с 8 до 9 часов утра. Венозная кровь в специальных транспортных контейнерах своевременно доставлялась в лабораторию (время доставки не превышало 60 мин после взятия крови). Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3 000 об/мин в течение 10 мин. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа *Eppendorf* при минус 70 °С; размораживание при необходимости производилось не более одного раза.

Гематологические исследования проводились на аппарате *LH 750&780* и включали результаты общего анализа крови: абсолютного количества и процентного содержания клеток периферической крови (*VCS method Regards*), скорости оседания эритроцитов (*Westergrens's Method*).

Биохимические исследования включали определение концентрации *NT-proBNP* методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе *Vidas IFA*.

Уровень глюкозы и *HbA1C* определялся натошак на приборе *TOSOH*.

При исследовании липидного спектра крови изучалось содержание общего ОХ и его фракций: ХС–ЛПВП, липопротеиды низкой плотности ХС–ЛПНП, а также триглицериды ТГ (*Cobas 6000*).

Определение уровня креатинина, СРБ, РФ и АЦЩП выполнялось на аппарате *Cobas 6000*.

Анализ уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) проводился на аппарате *Cobas 6000*.

Оценка уровней ИЛ-6, ИЛ-10, галектина-3, пентраксина-3 выполнялась на аппарате *Cobas 6000*.

Рентгенологические методы включали анализ обзорной рентгенограммы органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, а также морфологические изменения суставов на приборах *X-RAY-Fluroscopy-siemens polydors / klinoscop* и *X-RAY portable-shimadzu Mobile art Evolution*.

ЭКГ регистрировалось в двенадцати стандартных отведениях с использованием электрокардиографа *Mac 1200 Marquette GE Medical System*. Регистрировали величину интервалов *RR*, *PR* и *QT*, величину сегмента *ST*, положение зубца *T*. Скорость записи 50 мм/с. Гипертрофия левого желудочка диагностировалась при индексе Соколова–Лайона более 38 мм и корнельского произведения >2440 мм х мс.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ–ЭКГ) проводилось с помощью 12 канальной записи отведений *V1-V6*, *aVL*, *aVF*, *aVF* и трех стандартных отведений на аппарате «Кардиотехника». После наложения электродов регистрировалась контрольная ЭКГ с целью определения характер постуральных изменений, соответствия отведений ХМ отведениям стандартной ЭКГ покоя, и отсутствия артефактных изменений сегмента *ST*.

Эхокардиография проводилась с использованием аппаратов *Vivid E9* и *Vivid 1 (Wipro GE Medical System)*. Определялись: конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ; толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в конце диастолы; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) как процентное отношение ударного объема (УО) к КДО, степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (ΔS , %), соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий

(E/A), соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e'), индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) и максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали в M -режиме по формуле *R. Devereux* (1977). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) получали с помощью формулы, предложенной Американским эхокардиографическим обществом [105]. За критерий гипертрофии левого желудочка принимали значения ИММЛЖ более 110 г/м^2 .

Оценка качества жизни проводилась на основании обработки анкет, заполненных пациентами самостоятельно. Использовался стандартизированный опросник *The Short Form-36 (SF-36)*.

Объем выполненных вышеописанных исследований представлен в таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Объем выполненных исследований

Исследования	ХСН и РА ($n=134$)		ХСН без РА ($n=122$)	
	n	%	n	%
Общие гематологические	134	100	122	100
Биохимические (в т.ч. <i>NT-proBNP</i>)	134	100	122	100
Иммунологические				
СРБ	134	100	122	100
РФ	134	100		
ИЛ-6	134	100	122	100
ИЛ-10	134	100	122	100
АЦЦП	134	100		
Галектин-3	134	100	122	100

Исследования	ХСН и РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Пентраксин-3	134	100	122	100
Инструментальные				
Рентгенография суставов	134	100		
ЭхоКГ	134	100	122	100
Оценка качества жизни	134	100	122	100
Примечание – <i>NT-proBNP</i> – <i>N</i> – терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, СРБ – <i>C</i> – реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, ИЛ-6 – интерлейкин -6, ИЛ-10, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография.				

2.6. Методы статистической обработки

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):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

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:

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

При ненормальном характере распределения данных использовался метод ранговой корреляции Спирмена:

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

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.

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Тестирование автокорреляции остатков регрессионных моделей проведены с помощью метода проверки гипотезы независимости остатков Дарбина-Уотсона (DW – критерий) [66, 208].

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных показателей

Анализ клинических лабораторных показателей, включающих параметры ОАК и биохимических исследований, представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Сравнительный анализ лабораторных показателей

Параметры	ХСН и РА (<i>n</i> =134)	ХСН без РА (<i>n</i> =122)	<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> , 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
<i>HbA1c</i> , %	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
<i>K</i> , ммоль/л	3,9±0,4	4,2±1,09	0,09
<i>Na</i> , ммоль/л	140,2±29,9	138,5±4,5	0,2
<i>Ca</i> , 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 – аспаратаминотрансфераза, 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 3.2.

Таблица 3.2 – 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.

При сравнительном анализе значений индекса массы тела (ИМТ) статистически значимых различий получено не было: в исследуемой группе ИМТ составил $25,8 \pm 2,4$ кг/м²; в группе сравнения – $25,4 \pm 2,7$ кг/м² ($p=0,4$).

Количественная оценка маркеров, отражающих интенсивность и серологическую картину воспалительного процесса в группе пациентов с ХСН и РА, представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Серологические и клинические показатели
иммуновоспалительного синдрома

Параметр	ХСН и РА (<i>n</i> =134)
	<i>Me</i> (ИИ)
АЦЦП, Ед/мл	172,9 (0;250)
РФ, Мг/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».

3.2. Оценка параметров сердечного ритма

Для оценки электрофизиологических процессов в работе миокарда у пациентов обеих групп проведен сравнительный анализ ЭКГ-параметров, полученных в покое. Результаты анализа ЭКГ представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнительный анализ ЭКГ показателей

Параметр	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	
Частота сердечных сокращений, уд./мин	71	63 – 84	73	63 – 89	0,1
Интервал <i>PQ</i> , мс	0,19	0,18 – 0,21	0,18	0,12 – 0,18	0,05
Комплекс <i>QRS</i> , мс	0,15	0,15 – 0,16	0,14	0,11 – 0,19	0,07
Интервал <i>QT</i> , мс	0,3	0,22 – 0,4	0,34	0,21 – 0,4	0,6
Зубец <i>T</i> , мс	0,2	0,11 – 0,23	0,21	0,12 – 0,24	0,1

В результате анализа статистически значимых различий между исследуемыми параметрами выявлено не было.

Для более детальной оценки возможных отклонений параметров сердечного ритма проведено суточное мониторирование ЭКГ (Холтеровское мониторирование). Все больные при мониторировании вели дневник, в котором были отмечены самочувствие, жалобы, вид активной деятельности, физические нагрузки, прием лекарственных препаратов, время бодрствования и сна.

Результаты анализа суточного мониторирования представлены в таблицах 3.5, 3.6.

Таблица 3.5 – Показатели среднесуточных значений частоты сердечных сокращений

Параметр	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	
Среднесуточная ЧСС, уд. /мин	88	73 – 99	84	69 – 93	0,1
Средняя максимальная суточная ЧСС, уд. /мин	134	98 – 133	119	88 – 121	0,02
Средняя минимальная суточная ЧСС, уд. /мин	55	51 – 59	56	54 – 59	0,5
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений					

Результаты анализа выявили статистически значимые различия в средних максимальных суточных значениях ЧСС.

Таблица 3.6 – Показатели эктопической активности и ишемических изменений

Параметр	ХСН и РА (<i>n</i> =134)		ХСН без РА (<i>n</i> =122)		<i>p</i>
	<i>n</i>		<i>n</i>		
Эпизоды НЖЭС	415		210		0,01
Эпизоды ЖЭС	220		190		0,04
Число эпизодов депрессии сегмента	15		6		0,01

ST более 0,1 мВ			
Число эпизодов депрессии сегмента ST длящихся более 80 мс	15	6	0,04
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы.			

Результаты анализа выявили статистически значимые различия в таких показателях, как среднее максимальное суточное значение ЧСС, число наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в сутки, число эпизодов депрессии ST более 0,1мВ и число эпизодов депрессии сегмента ST длящихся более 80 мс с более худшими значениями вышеуказанных параметров в группе ХСН с РА.

3.3. Оценка морфофункциональных параметров миокарда

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда представлен в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Морфофункциональные параметры миокарда

Параметры ЭхоКГ	ХСН и РА (<i>n</i> =134)	ХСН без РА (<i>n</i> =122)	<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>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, *E/A* – 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: $16,3 \pm 0,8$ в группе ХСН и РА и $15,7 \pm 0,7$ в группе ХСН без РА ($p=0,04$) (рисунок 3.1).

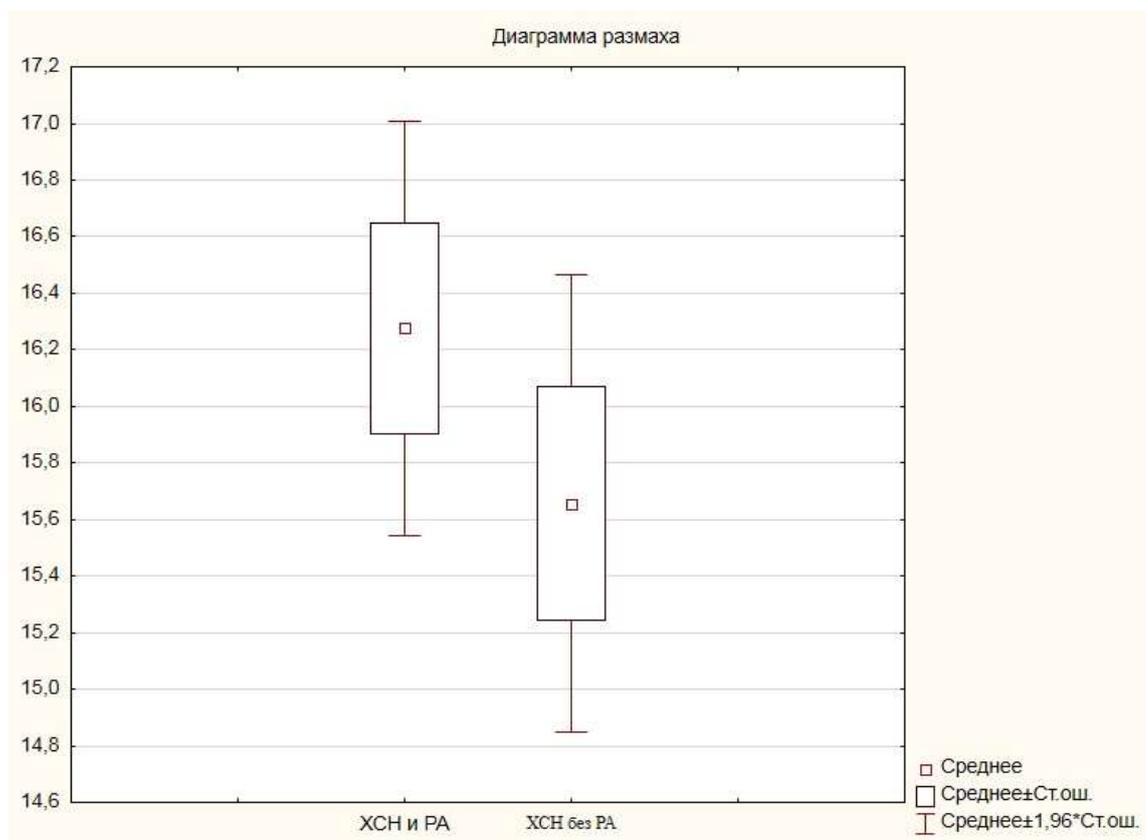


Рисунок 3.1 – Сравнительный анализ соотношении скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу

Также обнаружены статистически значимые различия в значениях максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) между обследуемыми пациентами: $4,1 \pm 0,1$ в группе ХСН и РА и $2,7 \pm 0,2$ в группе ХСН без РА ($p=0,01$) (рисунок 3.2).

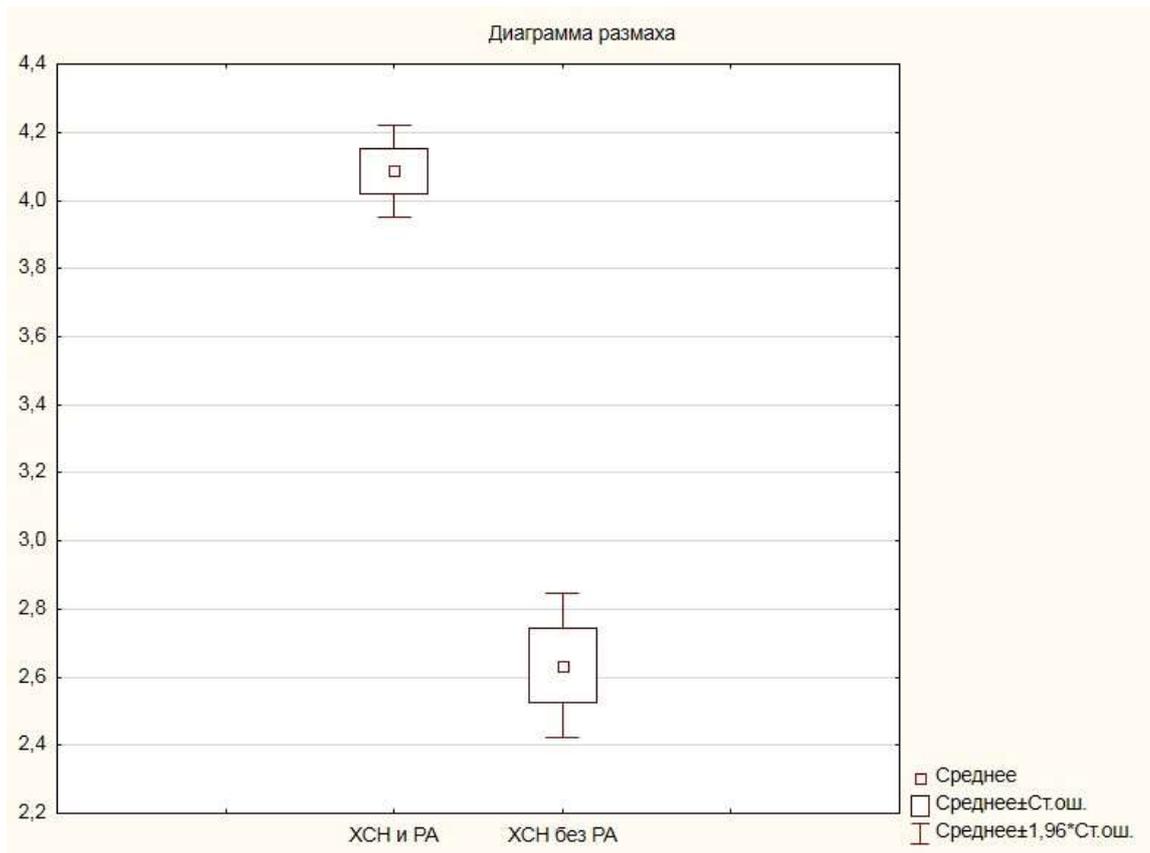


Рисунок 3.2 – Сравнительный анализ максимальной скорости трикуспидальной регургитации, м/с

Сравнительный анализ уровней концентрации *NT-proBNP* между обследуемыми группами представлены на рисунке 3.3.

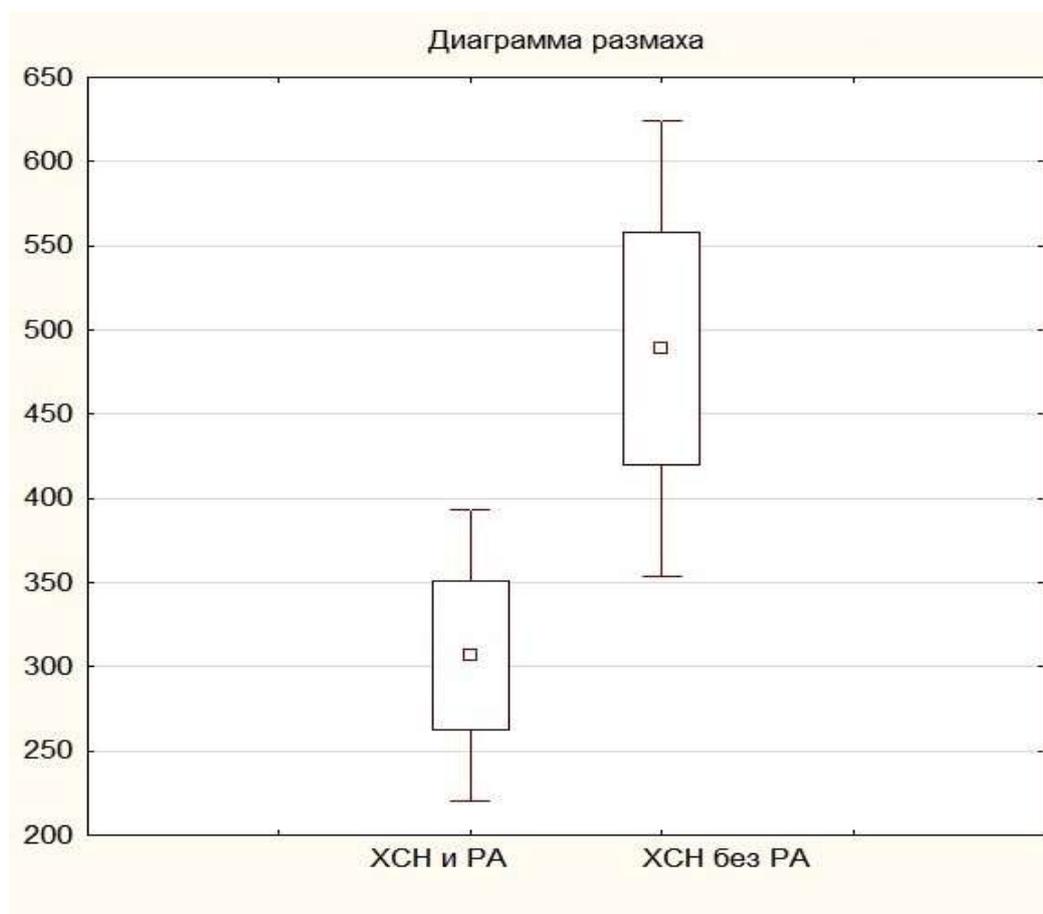


Рисунок 3.3 – Сравнительный анализ *NT-proBNP*, пг/мл

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в параметрах ЭхоКГ, концентрация *NT-proBNP* в исследуемых группах существенно различалась, так в группе пациентов с XCH и PA уровень составил 306,7 (225;391) пг/мл; в группе XCH без PA – 488,7 (355; 638) ($p=0,02$).

Ранее в литературном обзоре обсуждались источники, имеющие данные о положительном влиянии базовой противовоспалительной терапии – метотрексата на морфофункциональные показатели миокарда, в частности показатели диастолической дисфункции и уровни натрийуретических гормонов. Исходя из этого, проведен сравнительный анализ концентрации *NT-proBNP* пациентов из исследуемой группы, не принимавших метотрексат с пациентами без PA. Результаты представлены на рисунке 3.4.

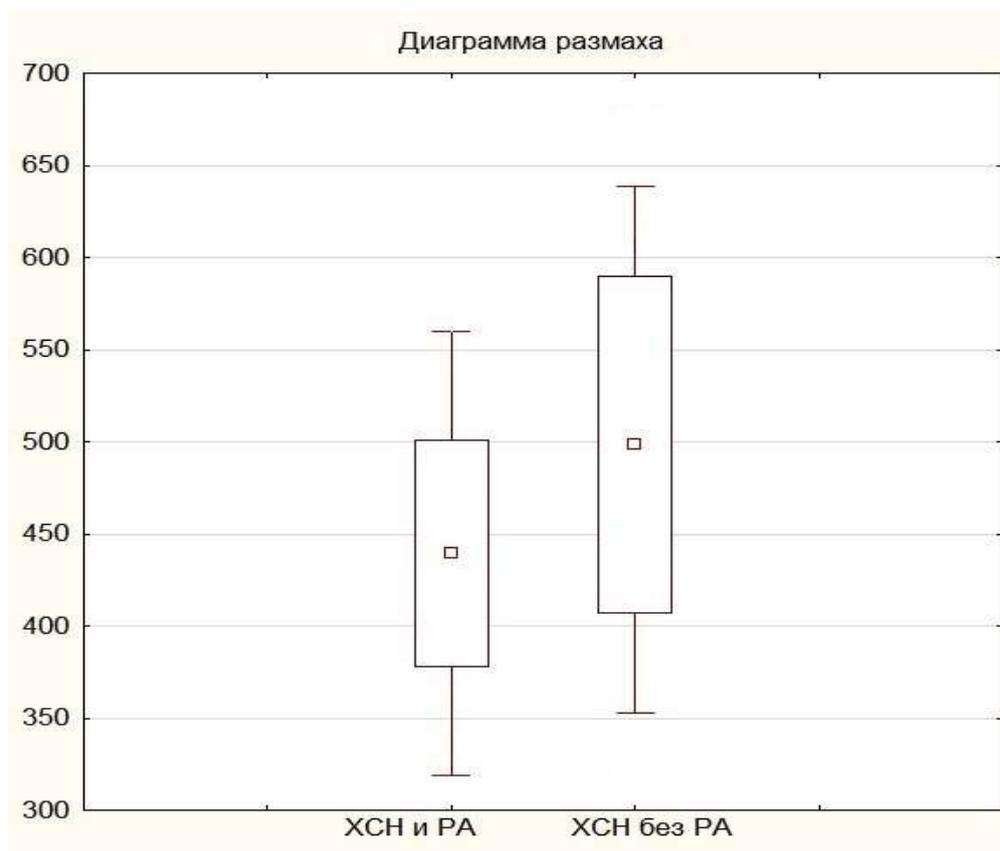


Рисунок 3.4 – Сравнительный анализ *NT-proBNP* пациентов без приема метотрексата (с лефлуномидом), пг/мл

В результате анализа статистически значимых различий получено не было: в группе пациентов с ХСН и РА уровень составил 444,3 (325; 560) пг/мл; в группе ХСН без РА – 488,7 (355; 638) ($p=0,08$).

Также стоит отметить, что при сопоставлении симптомов сердечной недостаточности между обеими группами как в общем числе, так и в подгруппах при разделении на ФК, типе ХСН в зависимости от уровня ФВ ЛЖ статистически значимых различий в частоте их проявлений обнаружено не было ($p>0,05$).

Сравнительный анализ частоты выявления признаков, использующихся в диагностике ХСН представлен в таблице 3.7.

Таблица 3.8 – Анализ частоты выявления признаков, используемых в диагностике ХСН

Параметр	ХСН и РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
$E/A \geq 0,8$	134	100	122	100	>0,05
$E/e' \geq 14$	134	100	122	100	>0,05
ИОЛП, мл/мин	89	66,4	55	45,08	0,01
$TR \geq 2,8$ м/с	134	100	84	68,8	0,02
$NT-proBNP \geq 125$, пг/мд	134	100	122	100	>0,05
ФВЛЖ $\geq 50\%$	19	14	17	14	>0,05
ФВЛЖ 40-49%	115	86	105	86	>0,05

Примечание – E/A ИОЛП TR, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E/e' – соотношения скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, E/A – соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, $NT-proBNP$ – N – концевой фрагмент мозгового фрагмента.

Пациенты с ХСН с РА имели три эхокардиографических признака, подтверждающих наличие у них сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН без РА – два. В обеих группах имело место наличие диагностического значимого повышения уровня $NT-proBNP$.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

4.1. Сравнительный анализ иммуномодулирующих цитокинов

Для получения более детализированных параметров иммуновоспалительного статуса у пациентов с ХСН с РА и анализа возможных ассоциаций с течением сердечной недостаточности, проведен сравнительный анализ таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-10, галектин-3 и пентраксин-3.

Сравнительный анализ уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 представлен на рисунках 4.1 и 4.2.

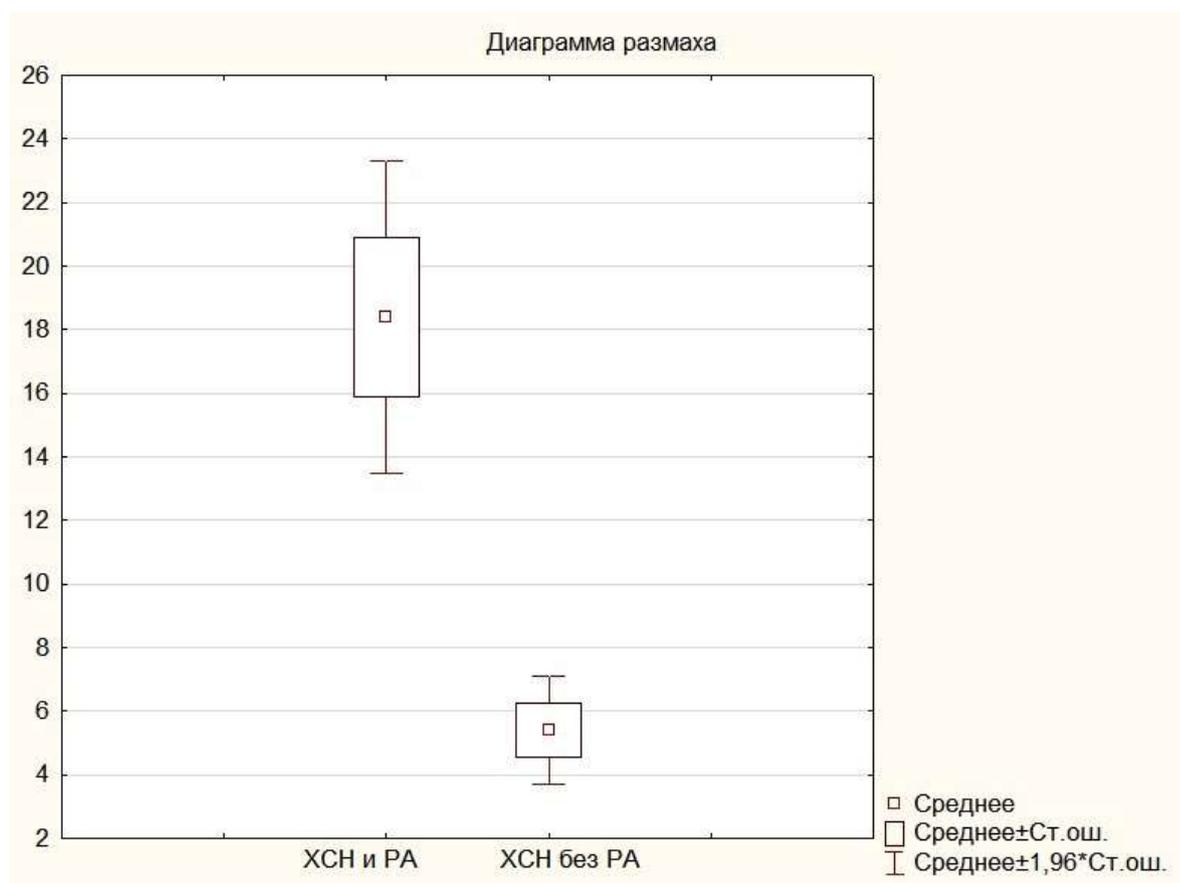


Рисунок 4.1 – Сравнительный анализ уровней ИЛ-6, пг/мл

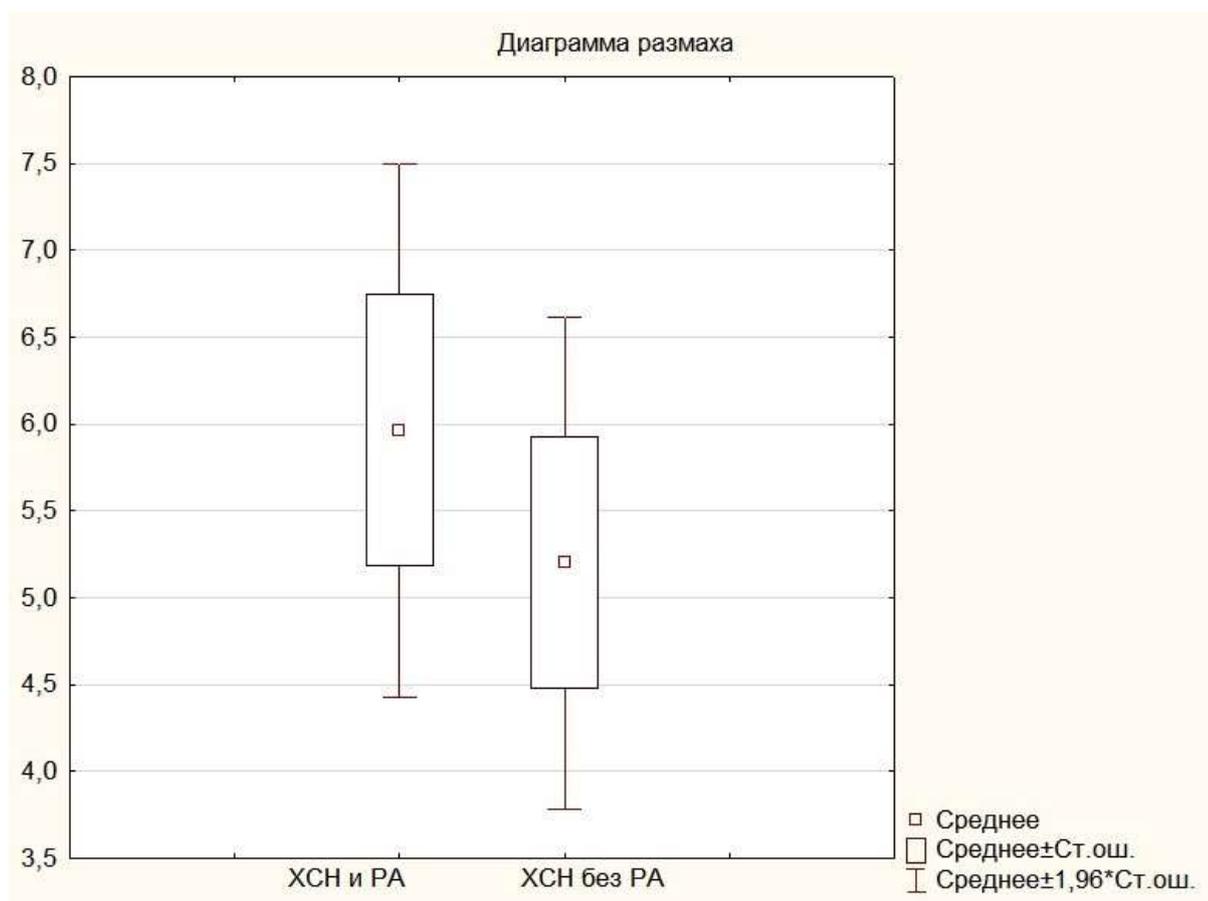


Рисунок 4.2 – Сравнительный анализ уровней ИЛ-10, пг/мл

Анализ выявил статистически значимые различия в значения ИЛ-6: в группе с XCH и PA уровень составил $18,3 \pm 5,05$ пг/мл; в группе XCH без PA $5,3 \pm 1,9$ ($p=0,004$). Сравнительный анализ уровней ИЛ-10 не выявил значимых различий: $5,9 \pm 1,9$ и $5,2 \pm 0,7$ пг/мл соответственно ($p=0,4$).

С целью возможного определения уровня фиброзирования миокарда, был использован галектин-3 как цитокин, который, по данным проведенных исследований, является маркером процессов ремоделирования и прогрессирования дисфункции миокарда при сердечной недостаточности.

Сравнительный анализ уровней галектина-3 представлен на рисунке 4.3.

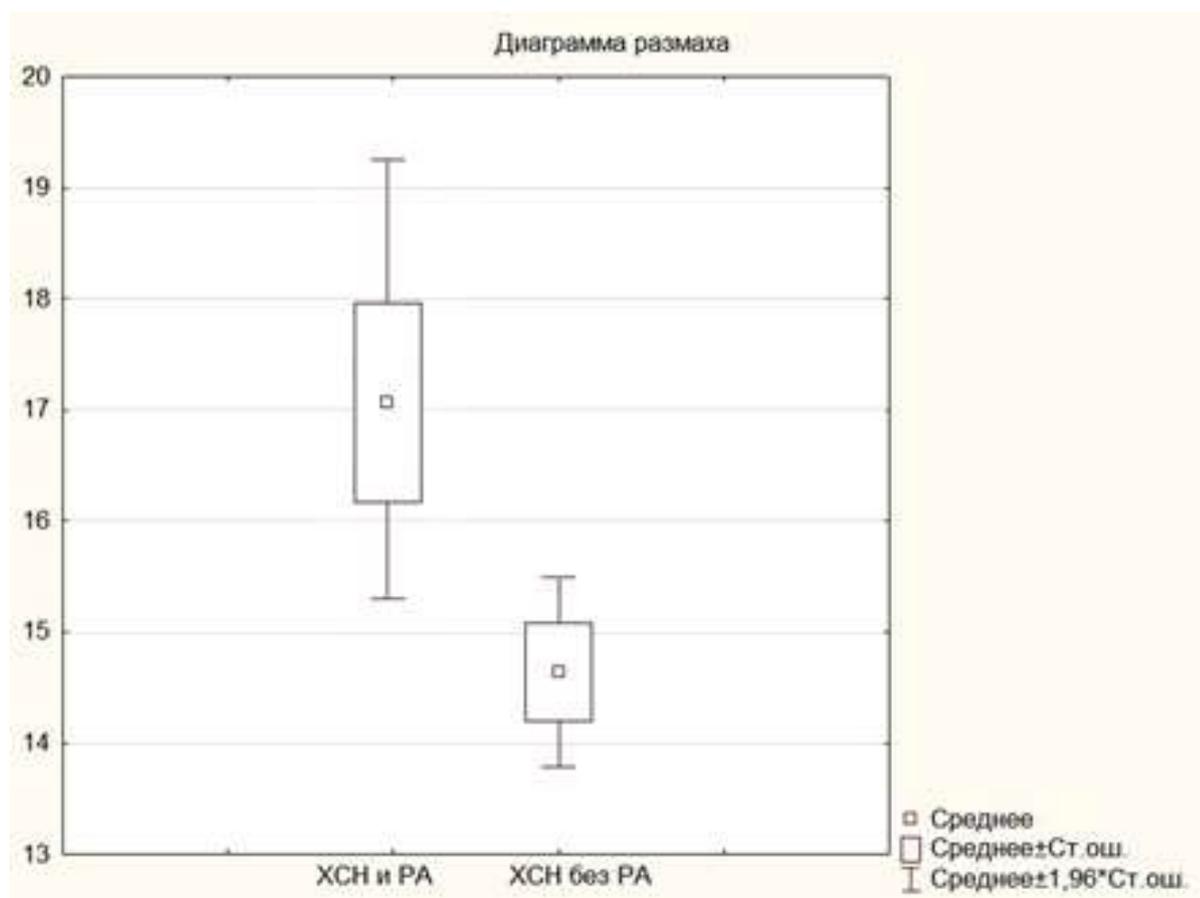


Рисунок 4.3 – Сравнительный анализ уровня галектина-3, нг/мл

Получены статистически значимые различия: в группе с ХСН и РА уровень галектина-3 составил $17,2 \pm 2,2$ нг/мл; в группе ХСН без РА – $14,6 \pm 1,3$ нг/мл ($p=0,04$).

С учетом того, что основная доля причин ХСН в обеих группах были ИБС и АГ, важным фактором оценки особенностей течения сердечной недостаточности у пациентов с РА является определение факторов, которые могли бы указывать на повреждение сосудистой стенки, степени кальцификации и прогрессирования атеросклероза. Для решения этой задачи произведена оценка уровня пентраксина-3 у обследуемых больных. Результаты представлены на рисунке 4.4.

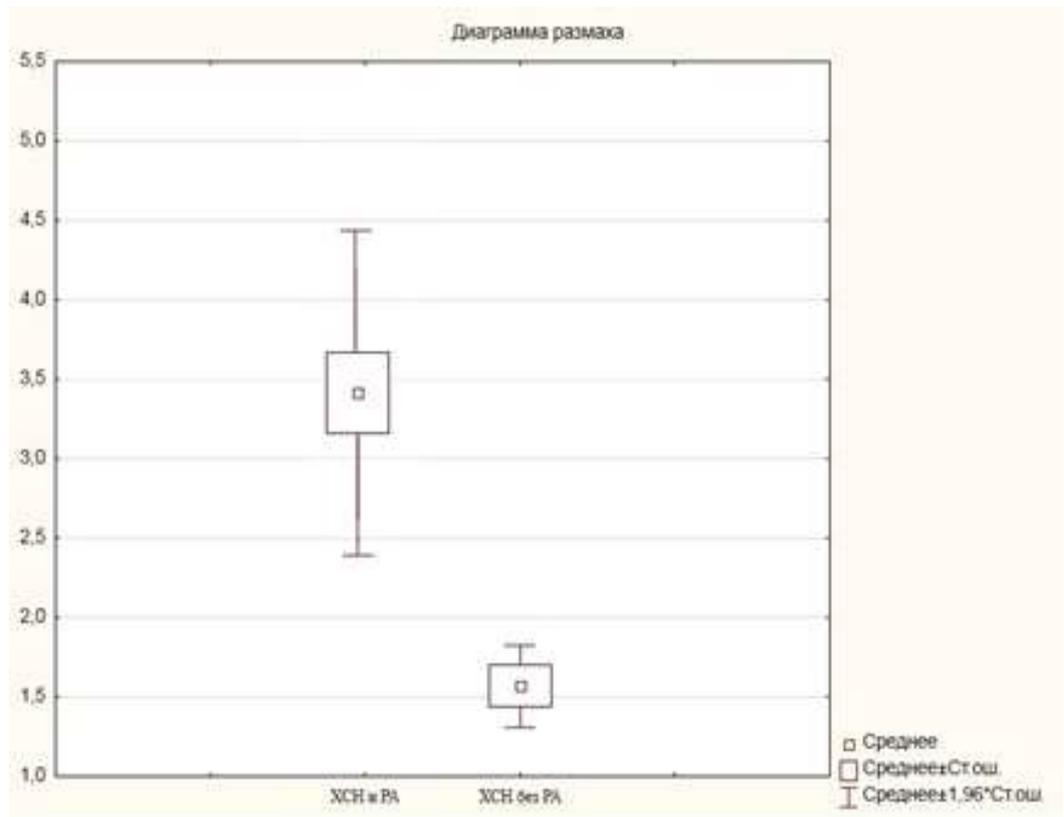


Рисунок 4.4 – Сравнительный анализ уровня пентраксина-3, пг/мл

Анализ выявил статистически значимые различия, так в исследуемой группе уровень пентраксина-3 составил $3,4 \pm 1,9$ пг/мл, а в группе сравнения – $1,5 \pm 0,4$ пг/мл ($p=0,0001$).

4.2. Оценка концентрации иммуномодулирующих цитокинов в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии

С учетом полученных различий в уровнях иммуномодулирующих цитокинов между группами с ХСН и РА и с ХСН без РА проведен сравнительный анализ уровней цитокинов в группе пациентов с ХСН и РА в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии. Выделены две подгруппы – пациенты, принимающие метотрексат ($n=101$), и пациенты, принимающие лефлуномид ($n=33$). Результаты сравнительного анализа цитокинов представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ цитокинов в исследуемой группе в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии

Подгруппы	Цитокины			
	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Галектин-3, нг/мл	Пентраксин-3, пг/мл
ХСН и РА (лефлуномид, $n=33$)	29,5±7,05	5,9±2,1	17,9±2	4,6±0,3
ХСН и РА (метотрексат, $n=101$)	18,3±5,05	7,9±1,9	14,6±9,8	3,4±0,12
<i>p</i>	0,01	0,4	0,04	0,04

В подгруппе пациентов, принимавших лефлуномид, выявлены более высокие уровни ИЛ-6, галектина-3 и пентраксина-3 по сравнению с пациентами, принимавшими метотрексат. Статистически значимых различий в уровнях ИЛ-10 получено не было.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

5.1. Сравнительный анализ параметров качества жизни

На данном этапе работы 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 ($p=0,02$). Суммарная диаграмма всех изученных показателей представлена на рисунке 5.1.

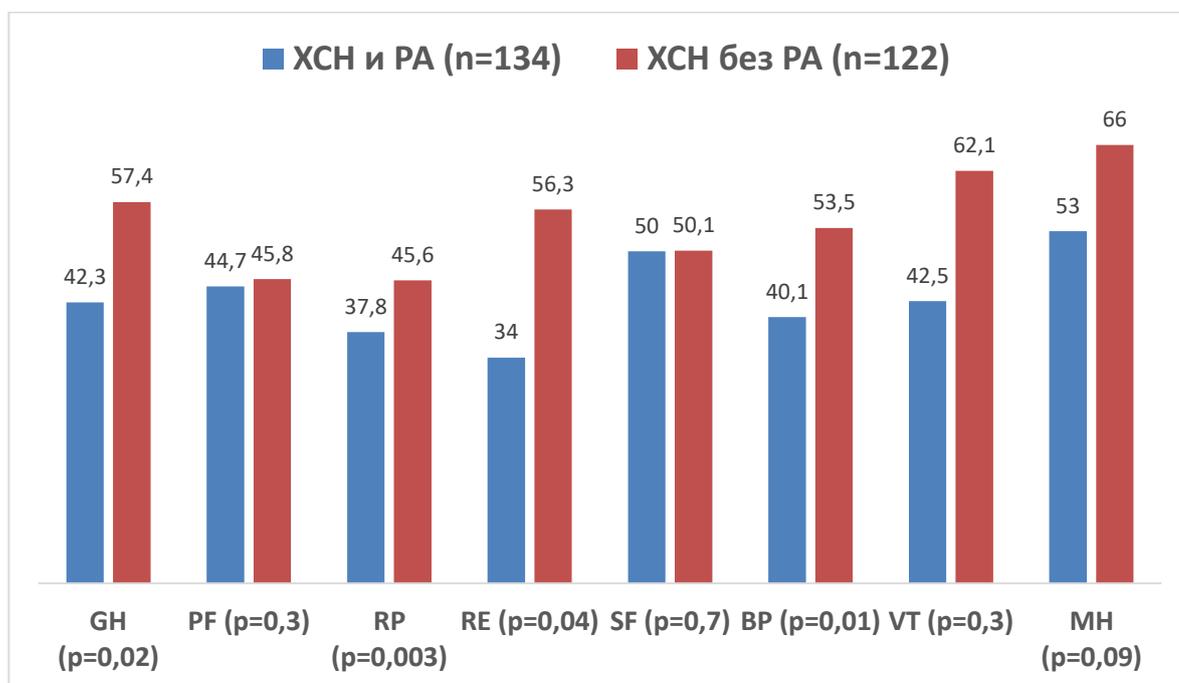


Рисунок 5.1 – Сравнительный анализ показателей *SF-36*

По остальным показателям анкеты статистически значимых различий получено не было.

В исследуемых группах проведен анализ значений *BP*, *RP* и *RE* в зависимости от типа ХСН по ФВЛЖ (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Сравнительный анализ значений *BP*, *RP* и *RE* в зависимости от типа ХСН по ФВЛЖ

Параметр	Подгруппа					
	СНсФВ и РА	СНунФВ и РА	<i>p</i>	СНсФВ без РА	СНунФВ без РА	<i>p</i>
<i>BP</i>	39,4	37,8	0,1	54,5	50,4	0,2
<i>RP</i>	35,7	37,5	0,4	70,2	72,7	0,09
<i>RE</i>	32	36	0,07	78,7	75,1	0,08

Примечание – СНсФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка; РА – ревматоидный артрит; *BP* – интенсивность боли; *RP* – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; *RE* – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.

Результат анализа не выявил статистически значимых различий в исследуемых параметрах качества жизни в зависимости от уровня ФВЛЖ.

5.2. Анализ параметров качества жизни в зависимости от характера противовоспалительной терапии

Учитывая, что в группе пациентов с ХСН и РА были выделены две подгруппы в зависимости от характера получаемой базисной противовоспалительной терапии – проведен сравнительный анализ параметров качества жизни данных подгрупп между собой (рисунок 5.2).

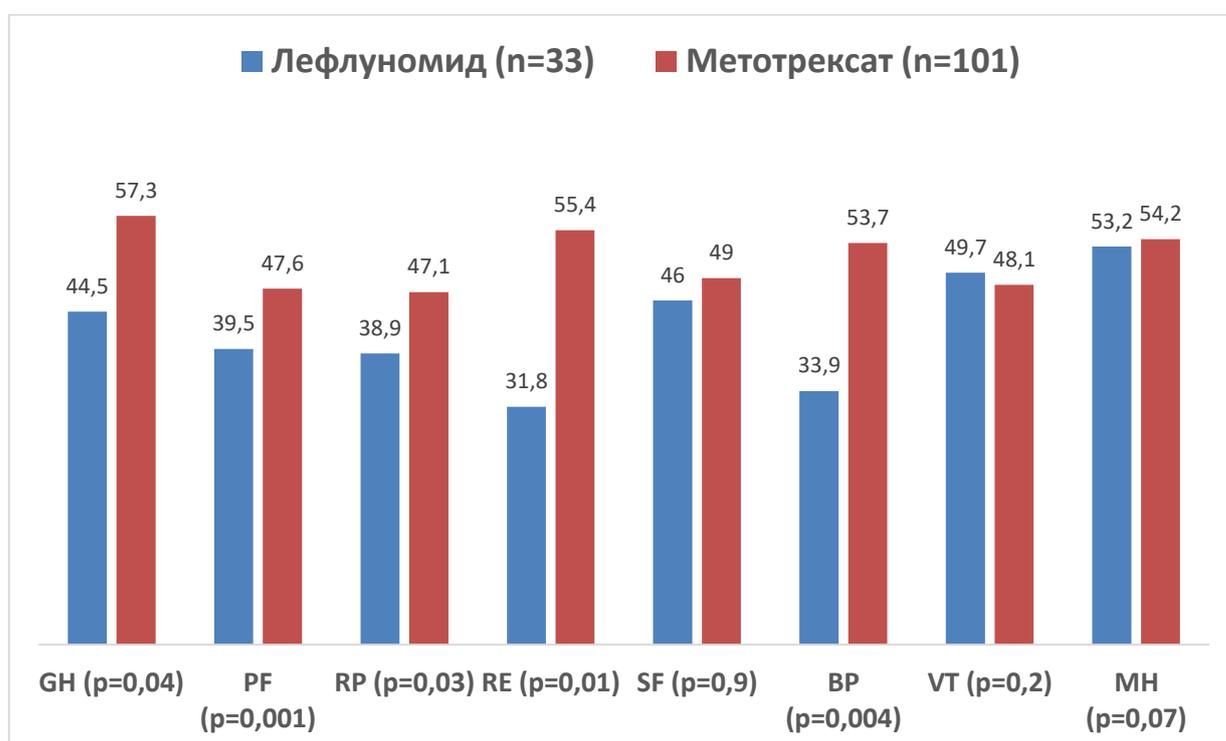


Рисунок 5.2 – Сравнительный анализ показателей качества жизни в зависимости от варианта базисной противовоспалительной терапии

Результаты анализа выявили статистически значимо лучшие показатели *general health* (GH) – общего здоровья, RP, RE и BP на фоне приема метотрексата по сравнению с пациентами, принимавшими лефлуномид.

Сопоставление данных показателей качества жизни между пациентами с ХСН без РА с пациентами, принимавшими лефлуномид в исследуемой группе представлено на рисунке 5.3.

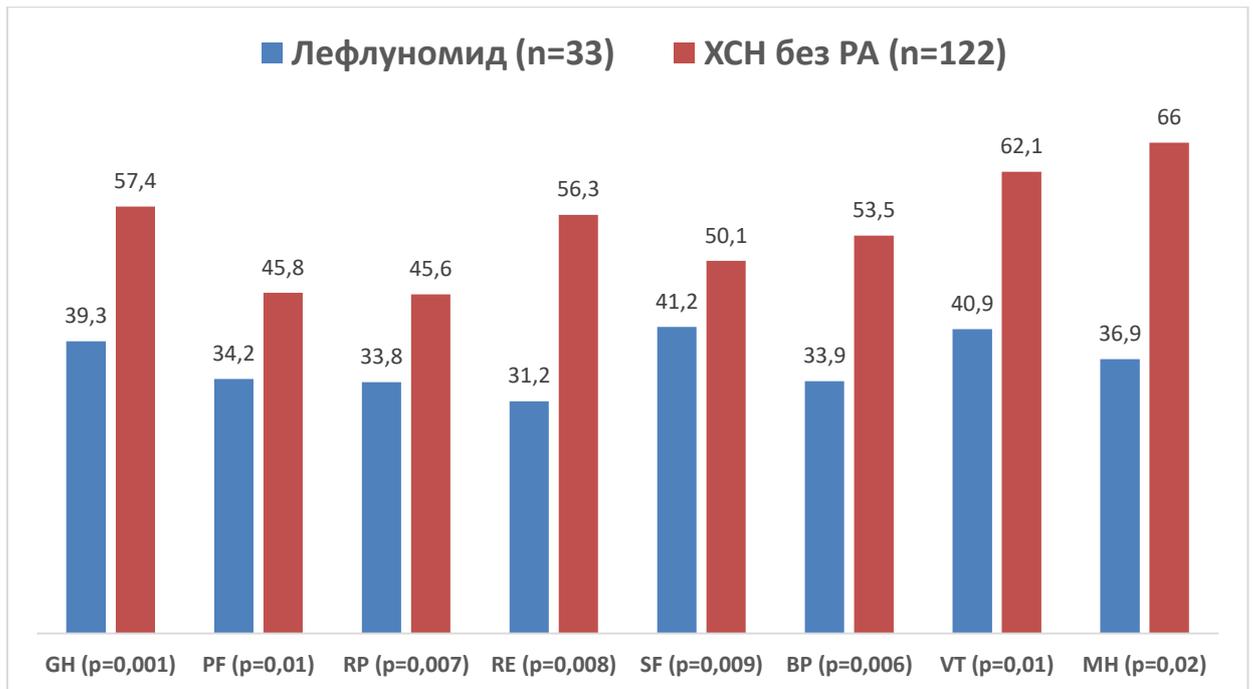


Рисунок 5.3 – Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов, принимавших лефлуноמיד с пациентами без РА

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия в показателях *RP* и *RE*. В параметрах *GH* и *BP* статистически значимых различий обнаружено не было.

5.3. Анализ ассоциаций показателей качества жизни с лабораторно-инструментальными показателями

На данном этапе проведен анализ возможных ассоциаций показателей качества жизни с лабораторными показателями, отражающими тяжесть течения ХСН у пациентов с РА. Результаты представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Корреляционный анализ показателей *SF-36* с морфофункциональными параметрами миокарда

Параметр	<i>GH</i>	<i>PF</i>	<i>RP</i>	<i>RE</i>	<i>SF</i>	<i>BP</i>	<i>VT</i>	<i>VH</i>
	<i>r</i>							
КДР, см	0,03	0,1	-0,3	0,01	0,04	-0,3	0,07	0,05
КСР, см	0,011	0,2	-0,1	0,03	0,02	-0,1	-0,06	-0,03
ЗСЛЖ, см	-0,1	0,04	-0,07	0,05	0,01	0,3	-0,2	0,1
МЖП, см	0,01	0,03	0,1	0,07	0,2	0,3	-0,04	-0,02
ИММЛЖ, г/м ²	0,02	0,2	0,02	0,01	0,11	0,28*	0,1	-0,1
<i>E/A</i>	0,01	0,05	0,07	0,04	0,03	0,06	0,3	-0,07
<i>E/e`</i>	0,03	0,02	0,06	0,1	0,11	0,012	0,1	0,1
ИОЛП, мл/м	0,04	0,05	0,2	0,02	0,3	0,14	0,3	0,02
ТР, м/с	0,07	0,1	0,04	0,04	0,04	0,07	0,3	0,07
ФВЛЖ, %	0,1	0,11	-0,03	0,07	0,02	-0,28*	0,2	0,06
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	0,004	0,06	0,3	0,2	0,1	0,0006	0,09	0,2

Примечание – КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированного объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка *NT-proBNP* – предсердный натрийуретический пептид, *E/A* – соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу

предсердий, E/e' – соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF – социальное функционирование, BP – интенсивность боли, VT – жизненная активность, MH – психическое здоровье, r – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.

Статистически значимая ассоциация уровня BP , выраженного в баллах с ИММЛЖ ($г/м^2$) графически отображена на рисунке 5.4.

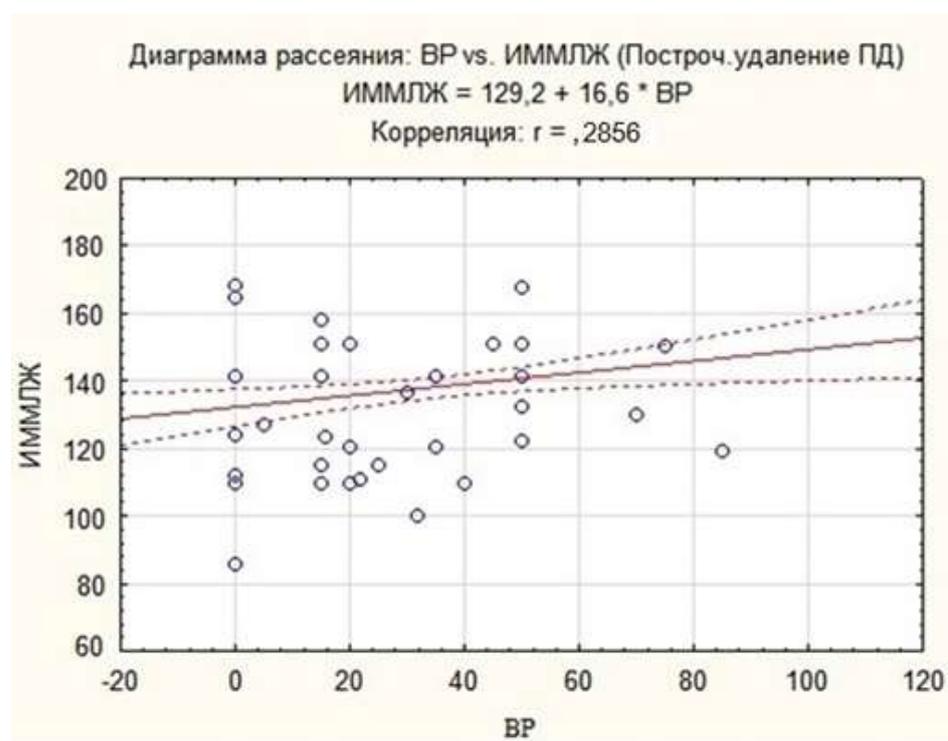


Рисунок 5.4 – Корреляционный анализ BP и ИММЛЖ

Статистически значимая ассоциация уровня BP , выраженного в баллах с ФВЛЖ (%) графически отображена на рисунке 5.5.

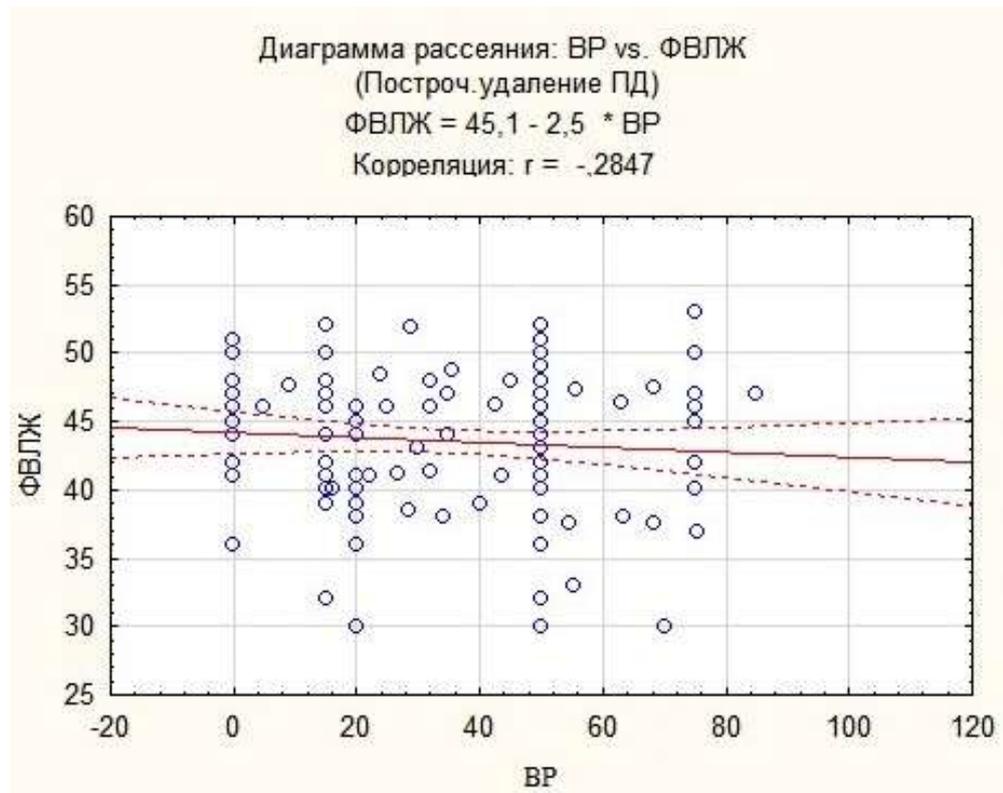


Рисунок 5.5 – Корреляционный анализ *ВР* и *ФВЛЖ*

Учитывая возможность влияния противовоспалительных маркеров и иммуномодулирующих цитокинов на показатели качества жизни, проведен анализ возможных ассоциаций с уровнями ИЛ-6, ИЛ-10, пентраксина-3 и галектина-3. Результат представлен в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Корреляционный анализ показателей *SF-36* с иммуномодулирующими цитокинам

Параметр	<i>GH</i>	<i>PF</i>	<i>RP</i>	<i>RE</i>	<i>SF</i>	<i>BP</i>	<i>VT</i>	<i>VH</i>
	<i>r</i>							
Галектин-3, нг/мл	0,01	-0,1	-0,3	0,01	0,04	0,3	0,11	0,012
Пентраксин-3, пг/мл	0,04	-0,02	-0,04	0,07	0,02	0,29*	0,3	0,14
ИЛ-6, пг/мл	-0,11	0,05	-0,09	0,04	0,01	-0,08	0,04	0,07
ИЛ-10, пг/мл	0,01	0,06	0,1	0,07	0,2	0,02	0,02	0,4
Примечание – ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, <i>PF</i> – физическое функционирование, <i>RP</i> – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, <i>RE</i> – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, <i>SF</i> – социальное функционирование, <i>BP</i> – интенсивность боли, <i>VT</i> – жизненная активность, <i>MH</i> – психическое здоровье, <i>r</i> – коэффициент корреляции, * – значение $p < 0,05$.								

Результат анализа выявил наличие прямой статистически значимой корреляции пентраксина-3 (пг/мл) с показателем *BP* в баллах. В отношении остальных параметров статистически значимых ассоциаций выявлено не было. Графическая характеристика выявленной корреляции пентраксина-3 (пг/мл) и *BP* в баллах представлена на рисунке 5.6.

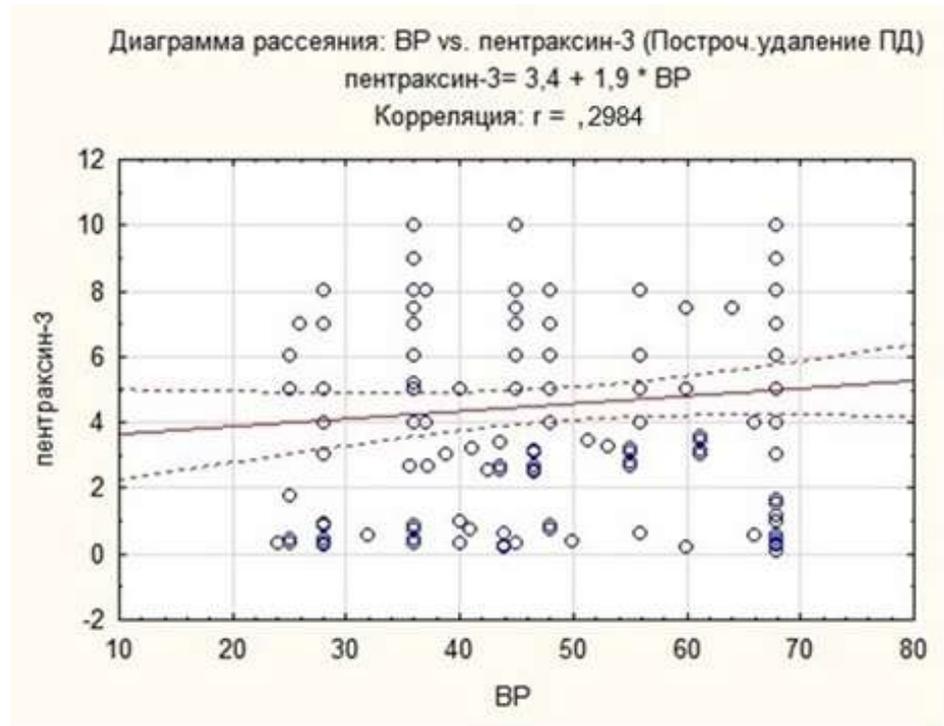


Рисунок 5.6 – Корреляционный анализ ВР и пентраксина-3

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 И ПЕНТРАКСИНА-3

6.1. Оценка влияния базисной противовоспалительной терапии на концентрации галектина-3 и пентраксина-3

В результате анализа современных литературных данных были обнаружены результаты одномоментных и проспективных исследований, указывающих на определенные пограничные значения галектина-3 и пентраксина-3, при наличии превышения которых у пациентов с сердечной недостаточностью были выявлены повышенные риски декомпенсации ХСН и развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. По данным *Dirk J., A. Lok*, прогностическое неблагоприятное значение галектина-3, при котором наблюдаются более выраженные морфофункциональные изменения миокарда, составляет 17,8 нг/мл и выше [209]. В отношении пентраксина-3, по мнению *Qiu Sheng Yin*, уровень более 3,64 пг/мл соразмерно повышался с уровнем *BNP*, ассоциировался с прогрессированием симптомов и увеличением случаев повторных госпитализаций [125].

Учитывая, что данные вышеуказанные уровни выступают в роли независимых факторов и в других проспективных исследованиях, количество пациентов в которых варьировало от 200 до 1500, где были показаны не только данные, указывающие на прогрессирование симптомов, но и наличие статистически значимых корреляции с параметрами течения ХСН, проведена оценка тяжести ХСН у пациентов с РА в зависимости от уровней вышеописанных цитокинов [242, 255].

На рисунке 6.1 представлены доли пациентов группы с ХСН и РА, относящиеся к повышенному, либо пониженному значению вышеуказанного диапазона галектина-3 и пентраксина-3.

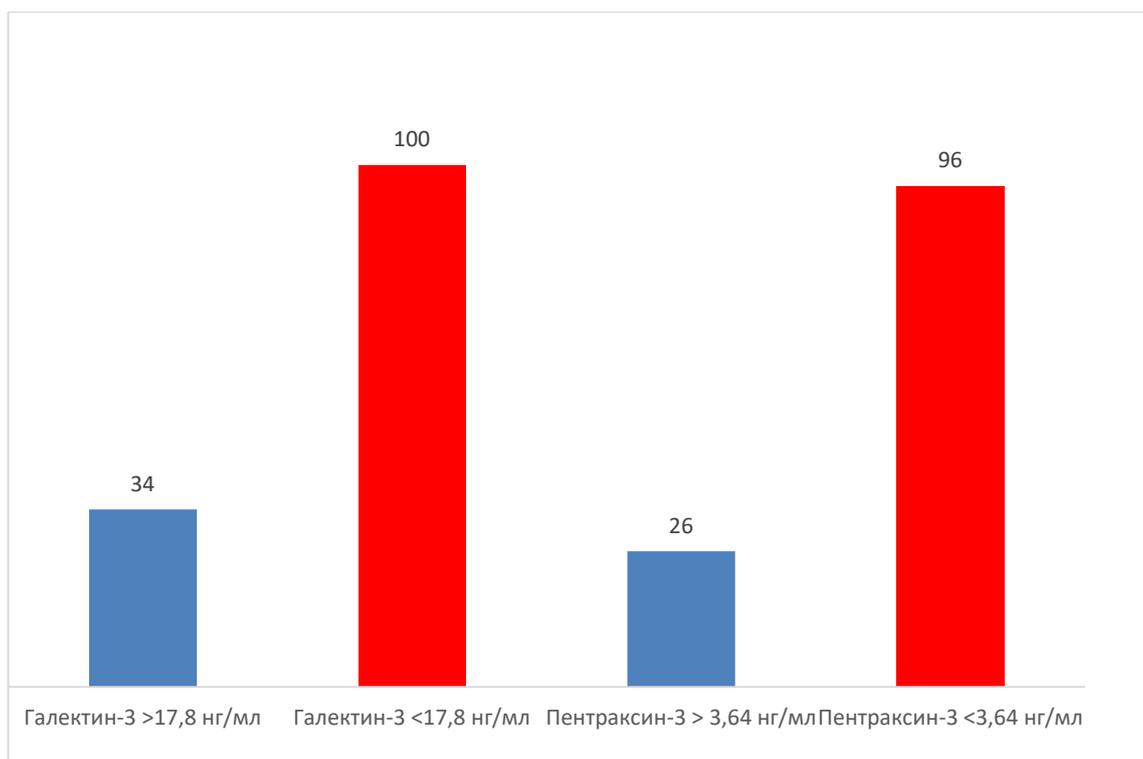


Рисунок 6.1 – Распределение пациентов с ХСН и РА в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3

Количество пациентов в подгруппах со значениями галектина-3 и пентраксина-3 ниже референтных статистически значимо превышало количество пациентов со значениями цитокинов, превышающих референтные значения 25,3 и 74,8 % ($p=0,01$) – для галектина-3; 21,3 и 78,7 % для пентраксина-3 ($p=0,02$) (оценка проводилась с помощью z -критерия).

Диапазон значений цитокинов обследуемых подгрупп в группе пациентов с ХСН и РА представлен в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Средние значения цитокинов по отношению к границе диапазона

Статистические параметры	Цитокины			
	Галектин-3 >17,8 нг/мл	Галектин-3 <17,8 нг/мл	Пентраксин-3 >3,64 пг/мл	Пентраксин-3 <3,64 пг/мл
	<i>n</i> =34 (25,3 %)	<i>n</i> =100 (74,8 %)	<i>n</i> =26 (21,3 %)	<i>n</i> =96 (78,7 %)
<i>M</i> ± <i>SD</i> , нг/мл	20,4±3,4	14,6±4,8	4,7±0,9	1,9±0,4

Для более детальной оценки тяжести ХСН в группе с РА проведено деление на подгруппы с повышенными и сниженными уровнями исследуемых цитокинов по отношению к принятым прогностическим значениям. Данные пациенты были соотнесены с принимаемой базисной противовоспалительной терапией в отношении РА. Таким образом, было выделено 22 пациента с повышенными уровнями цитокинов по отношению к референтным значениям и 97 со сниженными уровнями (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Подгруппы пациентов с ХСН и РА со значениями цитокинов по отношению к референтным значениям

Базисный противовоспалительный препарат	ХСН и РА (<i>n</i> =134)				
	Галектин-3 > 17,8 нг/мл; пентраксин-3 > 3,64 пг/мл		Галектин-3 < 17,8 нг/мл; пентраксин-3 < 3,64 пг/мл		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Метотрексат	4	3	97	72	0,003
Лефлуномид	16	12	17	13	0,07
Примечание – Оценка статистических различий проведена с помощью <i>z</i> -критерия					

В результате формирования подгрупп было выявлено, что пациенты с ХСН и РА, принимавшие в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат, в большинстве случаев имели уровень галектина-3 и пентраксина-3 ниже прогностического значения, указанного в ранее обозначенных исследованиях. У пациентов, принимавших в качестве базисной противовоспалительной терапии лефлуномид, количество наблюдаемых в подгруппах с уровнями галектина-3 и пентраксина-3 по отношению к прогностическому значению не имело статистически значимых различий.

На дальнейшем этапе проведена оценка концентрации галектина-3 и пентраксина-3 в зависимости от длительности приема метотрексата и лефлуномида (рисунки 6.2, 6.3).

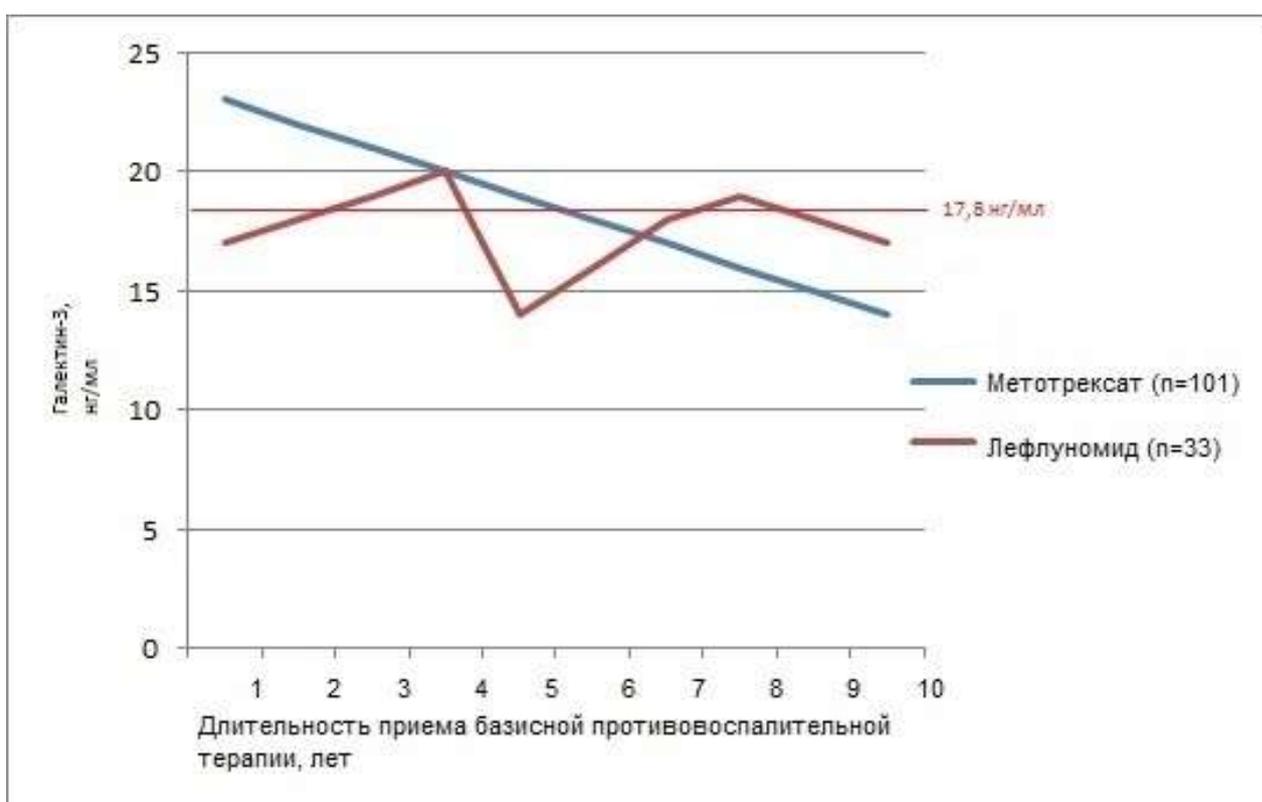


Рисунок 6.2 – Сравнительный анализ концентрации галектина-3

В результате анализа выявлено, что на фоне приема метотрексата у пациентов с ХСН и РА наблюдается статистически значимое снижение уровня галектина-3 ($p=0,01$).

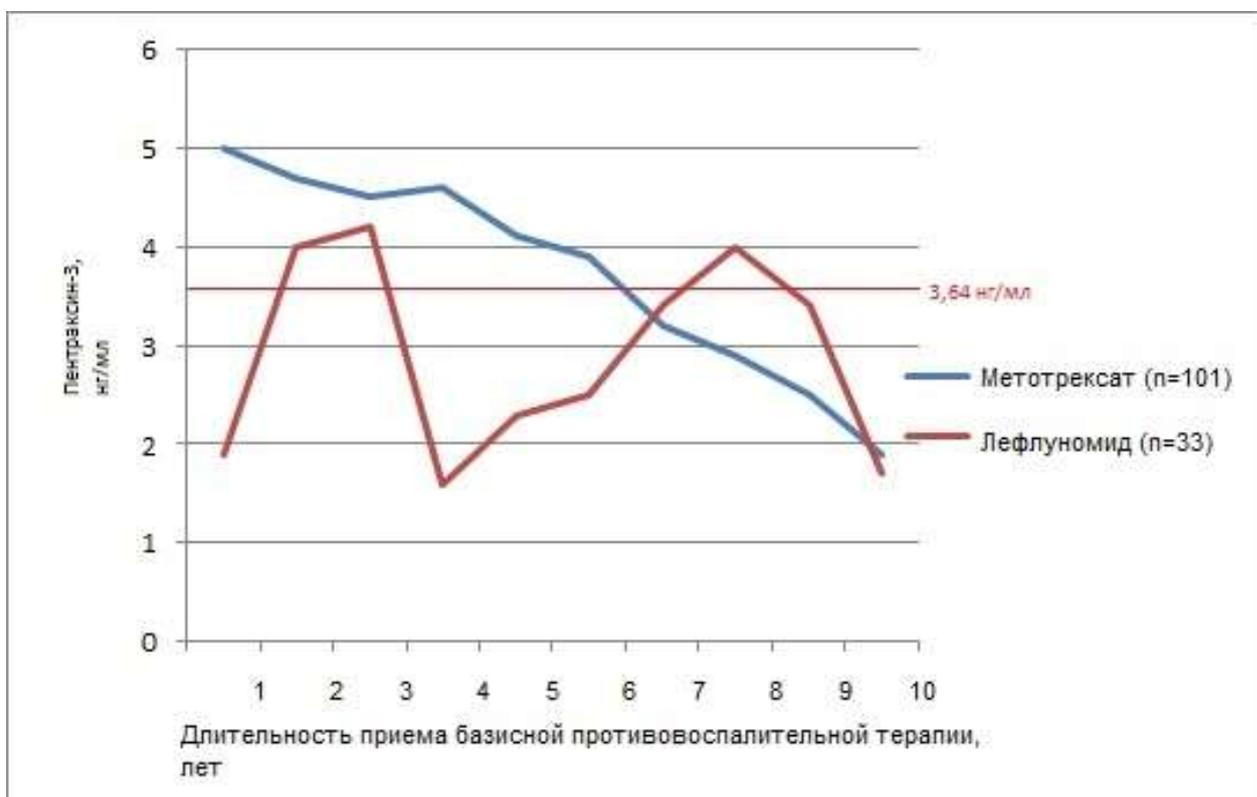


Рисунок 6.3 – Сравнительный анализ концентрации пентараксина-3

Также аналогичная динамика концентрации пентраксина-3 выявлена на фоне приема метотрексата ($p=0,01$). Статистически значимого влияния лефлуномида на концентрации исследуемых цитокинов обнаружено не было.

6.2. Анализ морфофункциональных параметров в зависимости от уровня галектина-3 и пентраксина-3

На данном этапе работы проведен сравнительный анализ показателей Эхо-КГ и уровня *NT-proBNP* в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3 (таблица 6.3). Здесь и далее пациенты с уровнем галектина-3 > 17,8 нг/мл и пентраксина-3 > 3,64 пг/мл указаны как подгруппа-1; пациенты с уровнем галектина-3 < 17,8 нг/мл и пентраксина-3 < 3,64 пг/мл – подгруппа-2.

Таблица 6.3 – Морфофункциональные параметры сравниваемых подгрупп

Параметры ЭхоКГ	Галектин-3 > 17,8 нг/мл; пентраксин- 3 > 3,64 пг/мл (n=34)	Галектин-3 < 17,8 нг/мл; пентраксин- 3 < 3,64 пг/мл (n=100)	<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
КДР, см	4,8±0,5	4,9±0,5	0,1
КСР, см	3,4±0,8	3,5±0,6	0,09
ЗСЛЖ, см	1,1±0,1	1,2±0,1	0,6
МЖП, см	1,1±0,1	1,2±0,1	0,9
ИММЛЖ, г/м ²	128±15,6	127,5±13,5	0,1
<i>E/A</i>	1,9±0,08	1,9±0,07	0,9
ТР	1,1±0,04	1,2±0,01	0,9
ИОЛП, мл/м	32±2,5	31±4,1	0,09
ФВЛЖ, %	46,1±3,5	43,1±1,5	0,06

Примечание – КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ТР – максимальная скорость трикуспидальной регургитации, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, *E/A* – соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий.

В представленных параметрах статистически значимых различий получено не было. Между обследуемыми подгруппами обнаружены статистически значимые различия в соотношении скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e') ($p=0,02$) (рисунок 6.4).

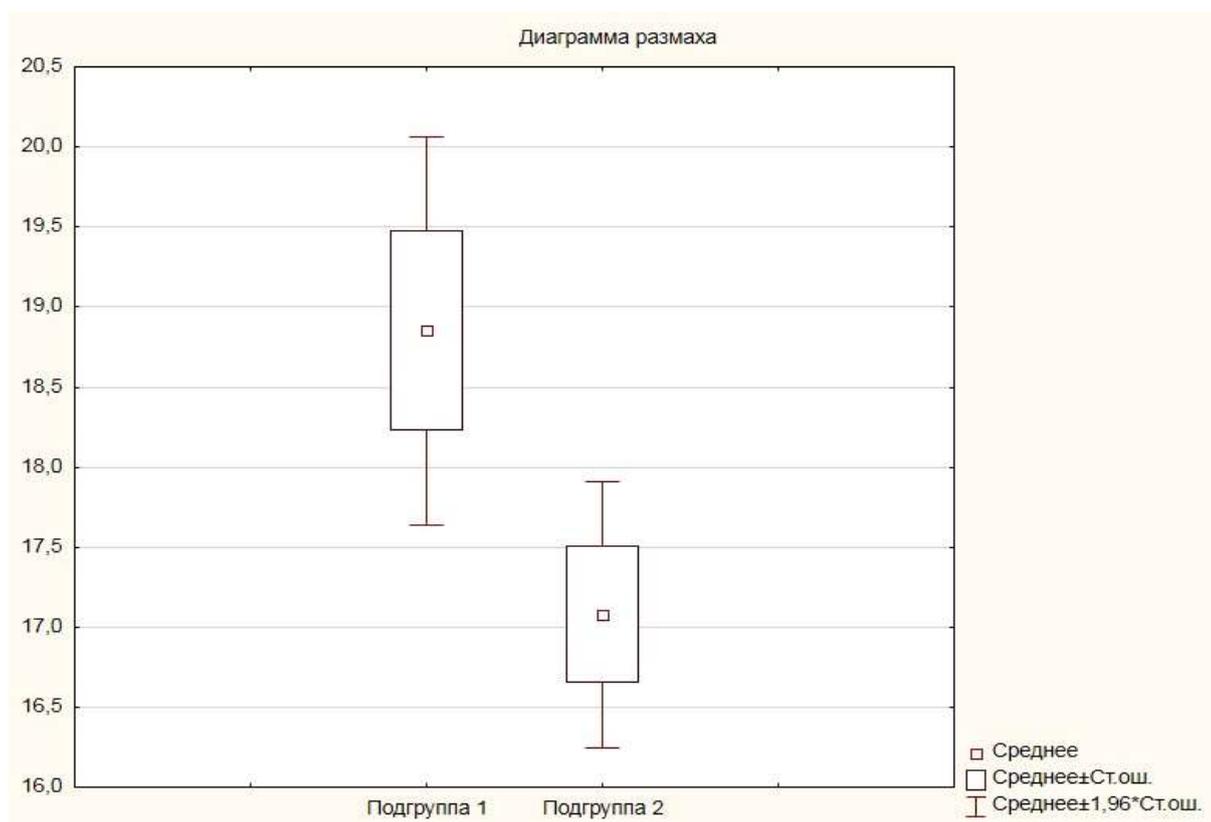


Рисунок 6.4 – Сравнительный анализ E/e'

Также выявлены статистически значимые различия в уровнях *NT-proBNP* между обследуемыми подгруппами ($p=0,04$) (рисунок 6.5).

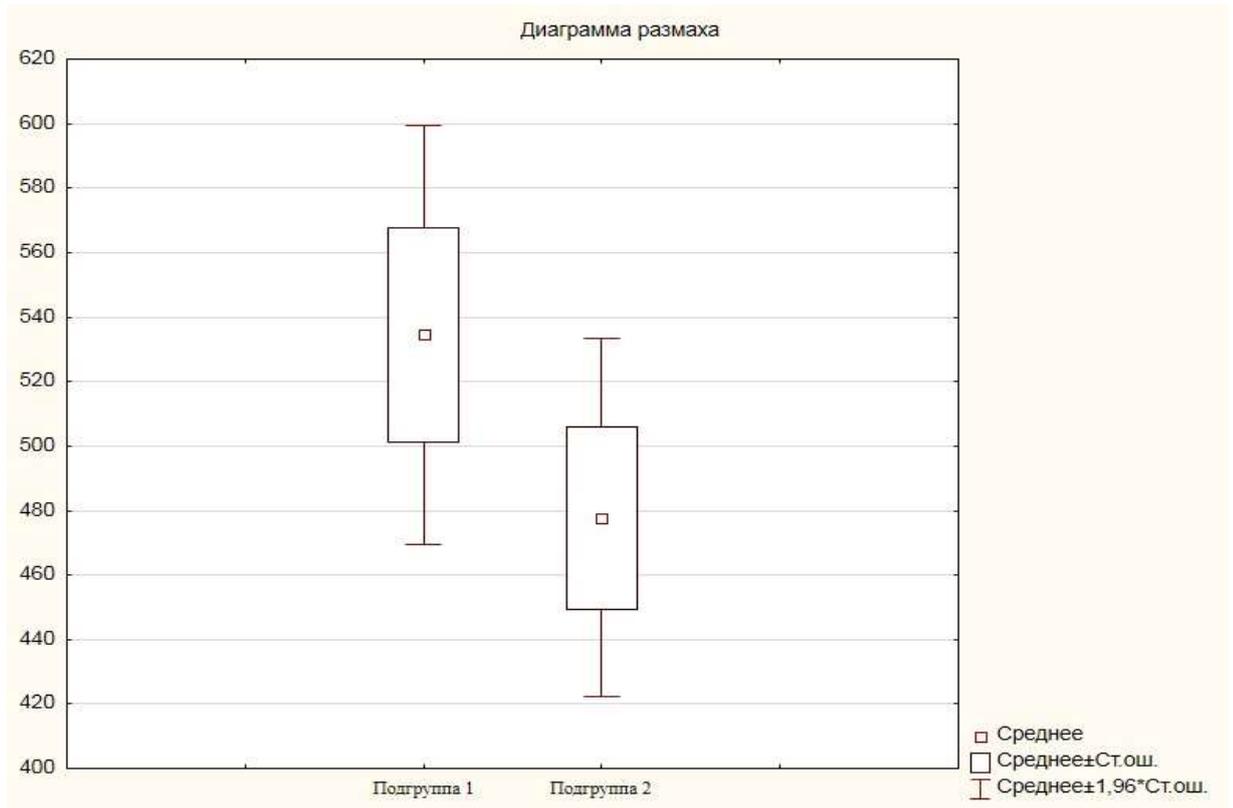


Рисунок 6.5 – Сравнительный анализ *NT-proBNP*

6.3. Оценка качества жизни, симптомов хронической сердечной недостаточности и степени активности ревматоидного артрита в зависимости от уровня галектина-3 и пентраксина-3

Ранее в работе при сравнительном анализе показателей качества жизни были выявлены статистически значимые различия в таких показателях, как *BP*, *RP* и *RE* между пациентами с сердечной недостаточностью, ассоциированной с РА и без РА. На данном этапе проведен сравнительный анализ параметров *SF-36* в подгруппах пациентов с ХСН и РА в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3 (подгруппа 1 – уровни галектина-3 > 17,8 нг/мл; пентраксин-3 > 3,64 пг/мл, подгруппа 2 – уровни галектина-3 < 17,8 нг/мл; пентраксин-3 < 3,64 пг/мл) Результаты представлены на рисунке 6.6.

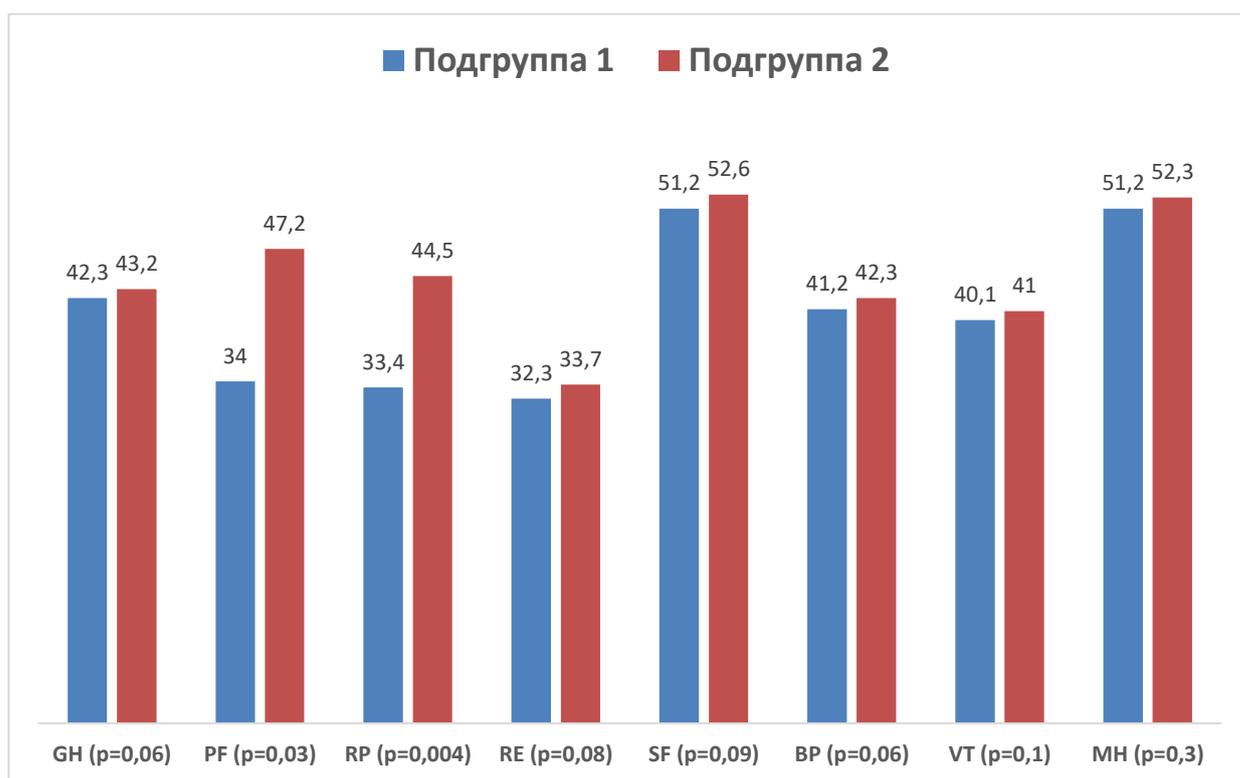


Рисунок 6.6 – Сравнительный анализ параметров *SF-36*

В результате анализа выявлены статистически значимые различия в параметрах *PF* и *RP*.

Проведена оценка симптомов пациентов с сердечной недостаточностью и РА в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3 (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Сравнительный анализ симптомов сердечной недостаточности в сформированных подгруппах

Симптом	ХСН и РА				<i>p</i>
	Подгруппа-1 (<i>n</i> =34)		Подгруппа-2 (<i>n</i> =100)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Одышка	39	29	15	12	0,01
Утомляемость	34	25	11	9	0,02
Тахикардия	16	12	6	5	0,1
Отеки	11	7	2	1	0,07
Примечание – Оценка статистических различий проведена с помощью <i>z</i> -критерия					

При сравнительном анализе симптомов выявлено преобладание частоты встречаемости одышки и утомляемости в подгруппе пациентов со значениями галектина-3 более 17,8 нг/мл и пентраксина-3 более 3,68 пг/мл (подгруппа 1).

Далее для оценки возможных различий активности РА проведен сравнительный анализ уровней серологических параметров и показателя визуально-аналоговой шкалы выраженности болевого синдрома (ВАШ) при РА между подгруппами пациентов с ХСН и РА (рисунки 6.7).

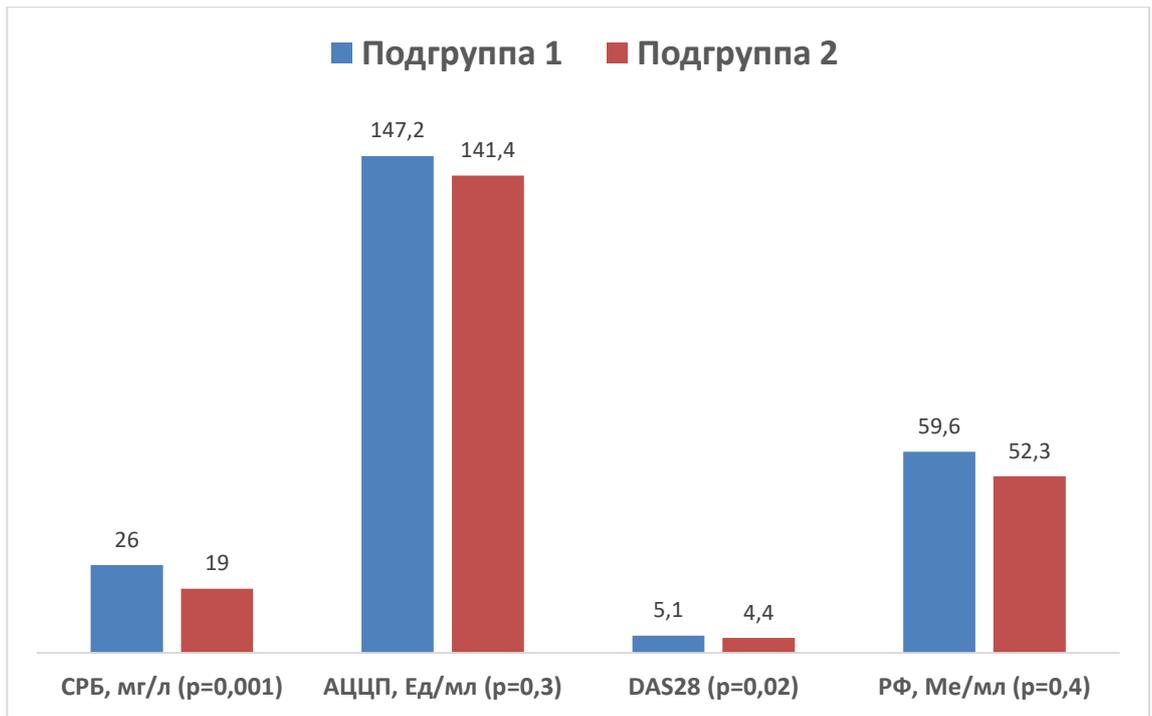


Рисунок 6.7 – Оценка серологических показателей активности РА в подгруппах

Выявлены статистически значимые различия в уровне РФ ($p=0,004$).

Сравнительный анализ ВАШ в исследуемых подгруппах не выявил статистически значимых различий показателя ($p=0,4$).

Далее в подгруппах проведена оценка уровней ИЛ-6 и ИЛ-10. Результаты представлены на рисунке 6.8.

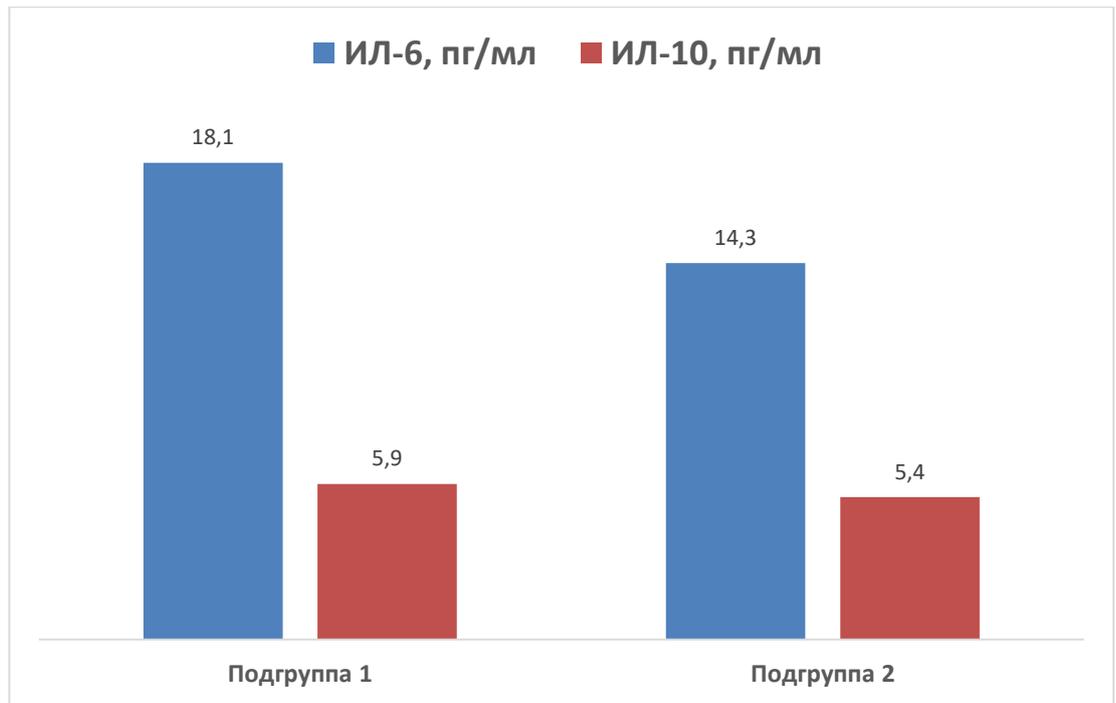


Рисунок 6.8 – Сравнительный анализ уровней интерлейкинов

В подгруппе-1 выявлены статистически значимо более высокие значения уровня ИЛ-6 ($p=0,001$) по сравнению с уровнем подгруппы-2. Сравнительный анализ уровней ИЛ-10 не выявил статистически значимых различий ($p=0,1$).

ГЛАВА 7. АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С ПАРАМЕТРАМИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

7.1. Ассоциации серологических показателей и активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

С учетом найденных ранее статистически значимых различий в некоторых морфофункциональных показателях, а также уровнях *NT-proBNP* между пациентами с ХСН с РА и без РА проведен анализ возможных ассоциаций между показателями интенсивности воспалительного процесса РА и морфофункциональными показателями миокарда в основной группе (таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Корреляционный анализ показателей воспалительной активности РА с морфофункциональными параметрами миокарда

Параметр	СРБ	РФ	АЦЦП	<i>DAS28</i>	ВАШ
	<i>r</i>				
КДР, см	0,03	0,1	-0,3	0,01	0,04
КСР, см	0,011	0,2	-0,1	0,03	0,04
ЗСЛЖ, см	-0,1	0,04	-0,07	0,05	0,03
МЖП, см	0,01	0,03	0,1	0,07	0,2
ИММЛЖ, г/м ²	0,01	0,2	0,02	0,01	0,05
<i>E/A</i>	0,03	0,05	0,04	0,04	0,04
<i>E/e`</i>	0,05	0,02	0,1	0,1	0,11
ИОЛП, мл/м	0,07	0,05	0,2	0,02	0,3
ТР, м/с	0,07	0,1	0,04	0,04	0,04
ФВЛЖ, %	0,1	0,11	0,03	0,07	0,09
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	0,07	0,008	0,001	0,29*	0,32*

Примечание – КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированного объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка *NT-proBNP* – предсердный натрийуретический пептид, *E/A* – соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, *E/e'* – соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, СРБ – С – реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, *DAS28* – индекс активности заболевания, ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли, *r* – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.

Анализ выявил статистически значимые ассоциации индекса *DAS28* и *NT-proBNP*, а также ВАШ с ФВЛЖ и ВАШ с *NT-proBNP*. Графические характеристики ассоциаций показателя ВАШ с уровнем *NT-proBNP* пг/мл в группе пациентов с ХСН и РА представлена на рисунке 7.1.

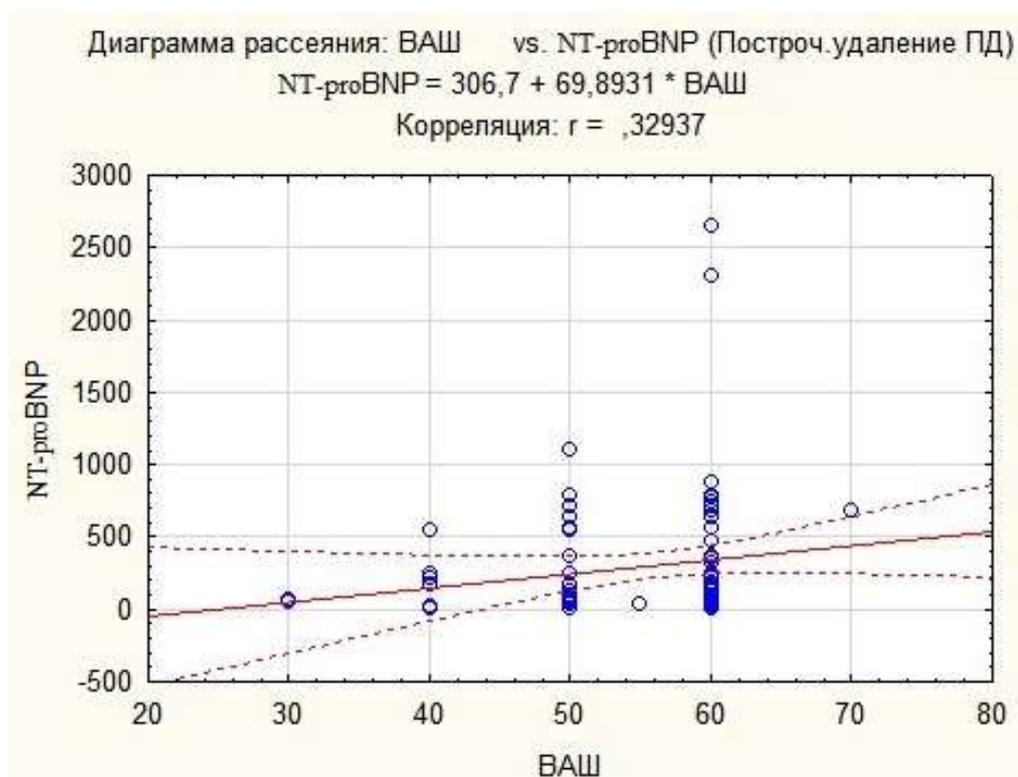


Рисунок 7.1 – Корреляционный анализ ВАШ и *NT-proBNP*

Корреляционный анализ показателя *DAS28* с уровнем *NT-proBNP* (пг/мл) в группе пациентов с ХСН и РА представлен на рисунке 7.2.

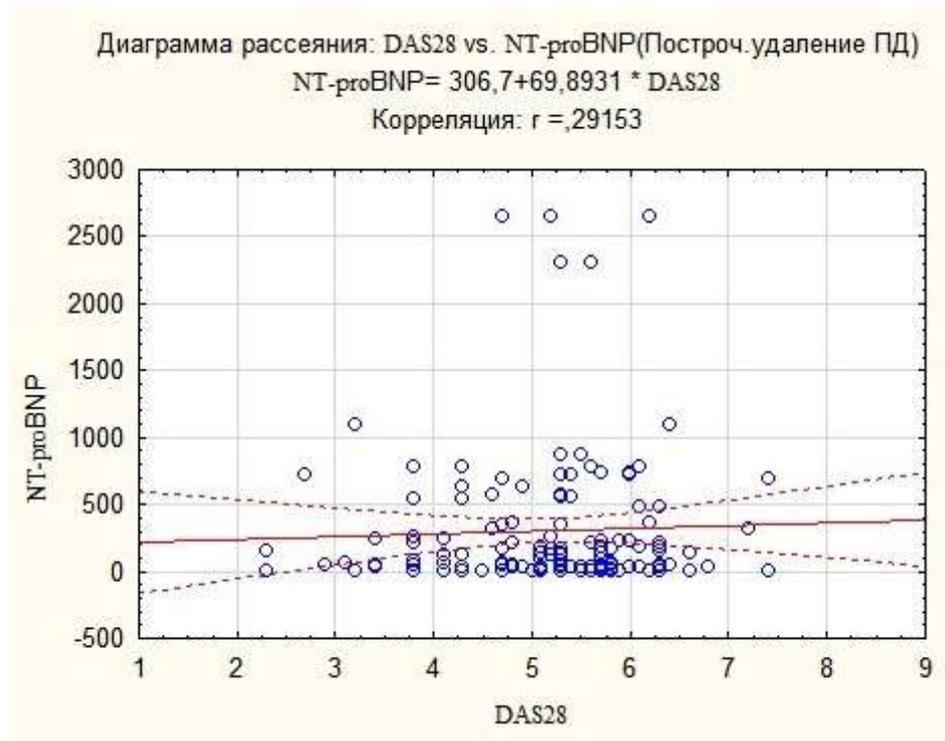


Рисунок 7.2 – Корреляционный анализ *DAS28* и *NT-proBNP*

Все обнаруженные статистически значимые корреляции имеют прямой характер ассоциации.

Далее в группе пациентов с ХСН и РА проведен поиск возможных ассоциаций уровней интерлейкинов с морфофункциональными показателями миокарда. Результаты представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Корреляционный анализ уровней интерлейкинов с морфофункциональными параметрами миокарда

Параметр	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
	<i>r</i>	
КДР, см	0,001	0,01
КСР, см	0,011	0,002
ЗСЛЖ, см	-0,1	0,04
МЖП, см	0,04	0,03
ИММЛЖ, г/м ²	0,03	0,02
<i>E/A</i>	0,02	0,07*
<i>E/e`</i>	0,04	0,02
ИОЛП, мл/м	0,07	0,05
ТР, м/с	0,07	0,09
ФВЛЖ, %	0,01	0,1*
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	0,3*	-0,3*

Примечание – КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированного объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка *NT-proBNP* – предсердный натрийуретический пептид, *E/A* – соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, *E/e`* – соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, *r* – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.

Корреляционный анализ ИЛ-6 (пг/мл) с уровнем *NT-proBNP* (пг/мл) в группе пациентов с ХСН и РА представлена на рисунке 7.3.

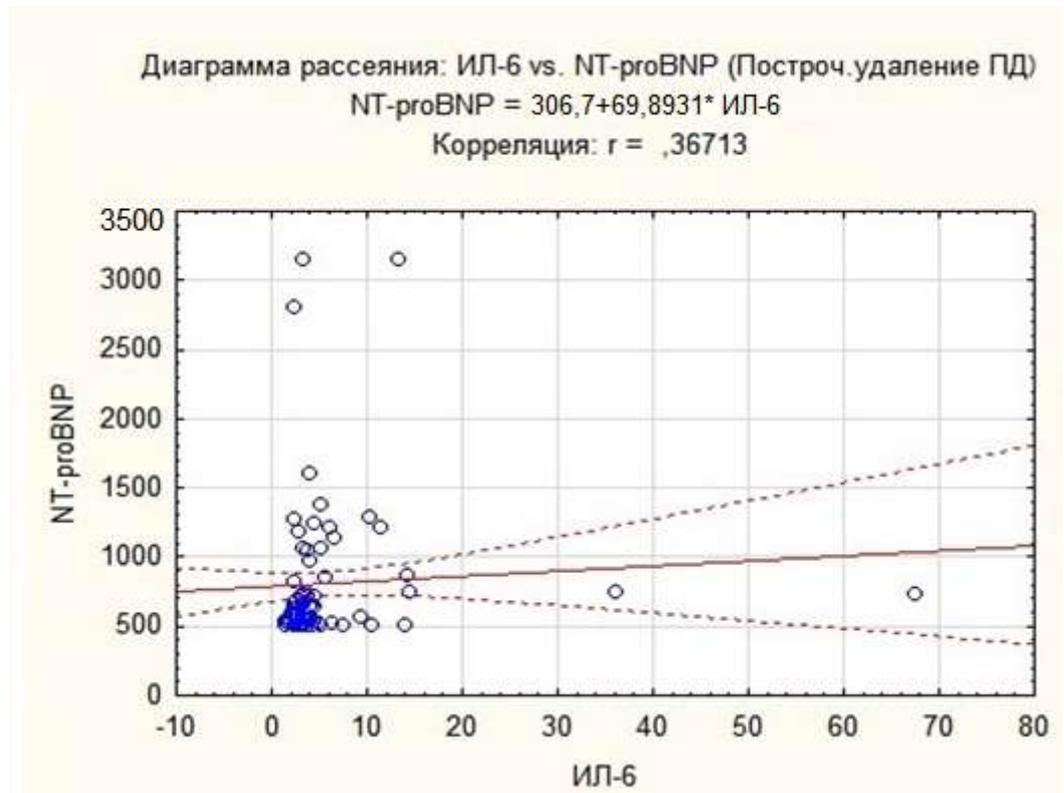


Рисунок 7.3 – Корреляционный анализ ИЛ-6 и *NT-proBNP*

Корреляционный анализ ИЛ-10 (пг/мл) и *NT-proBNP* (пг/мл) в группе ХСН и РА представлен на рисунке 7.4.

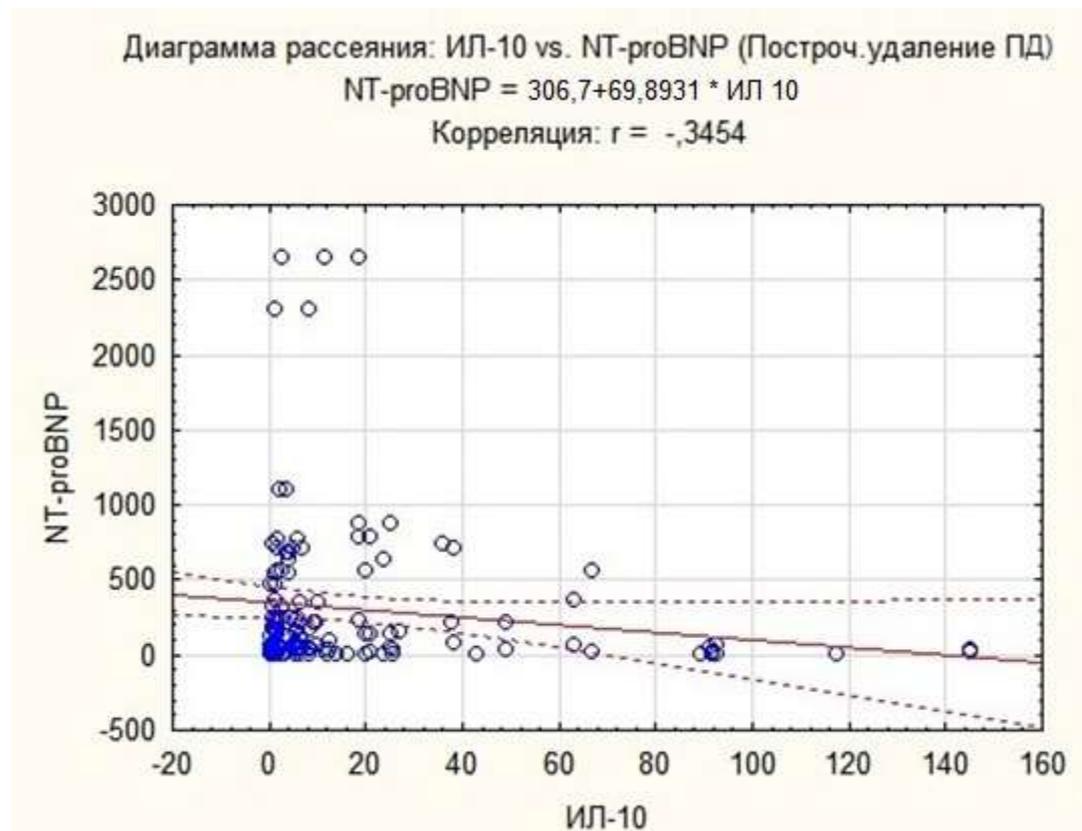


Рисунок 7.4 – Корреляционный анализ ИЛ-10 и *NT-proBNP*

7.2. Анализ ассоциаций уровней галектина-3 и пентраксина-3 с морфофункциональными показателями пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом

Ранее в работе были выявлены статистически значимые различия в уровнях галектина-3 и пентраксина-3. Также были обнаружены статистически значимые различия в показателях качества жизни, симптомах сердечной недостаточности и морфофункциональных параметрах миокарда в зависимости от уровня данных цитокинов. На данном этапе работы проанализированы возможные ассоциации морфофункциональных параметров миокарда в группе пациентов с ХСН и РА с уровнями галектина-3 и пентраксина-3. Результаты представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Корреляционный анализ галектина-3 и пентраксина-3 с морфофункциональными параметрами миокарда

Параметр	Галектин-3 (нг/мл)	Пентраксин-3 (пг/мл)
	<i>r</i>	
КДР, см	0,1	0,07
КСР, см	0,2	0,07
ЗСЛЖ, см	0,04	0,1
МЖП, см	0,03	0,07
ИММЛЖ, г/м ²	0,25*	0,28*
<i>E/A</i>	0,03	0,05
<i>E/e`</i>	0,05	0,002
ИОЛП, мл/м	0,07	0,0001
ТР, м/с	0,07	0,01
ФВЛЖ, %	0,1	0,1
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	0,26*	0,04
Примечание – КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный		

диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированного объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка *NT-proBNP* – предсердный натрийуретический пептид, E/A – соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, E/e' – соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, r – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.

Графический анализ статистически значимой корреляции галектина-3 (нг/мл) с *NT-proBNP* представлен на рисунке 7.5.

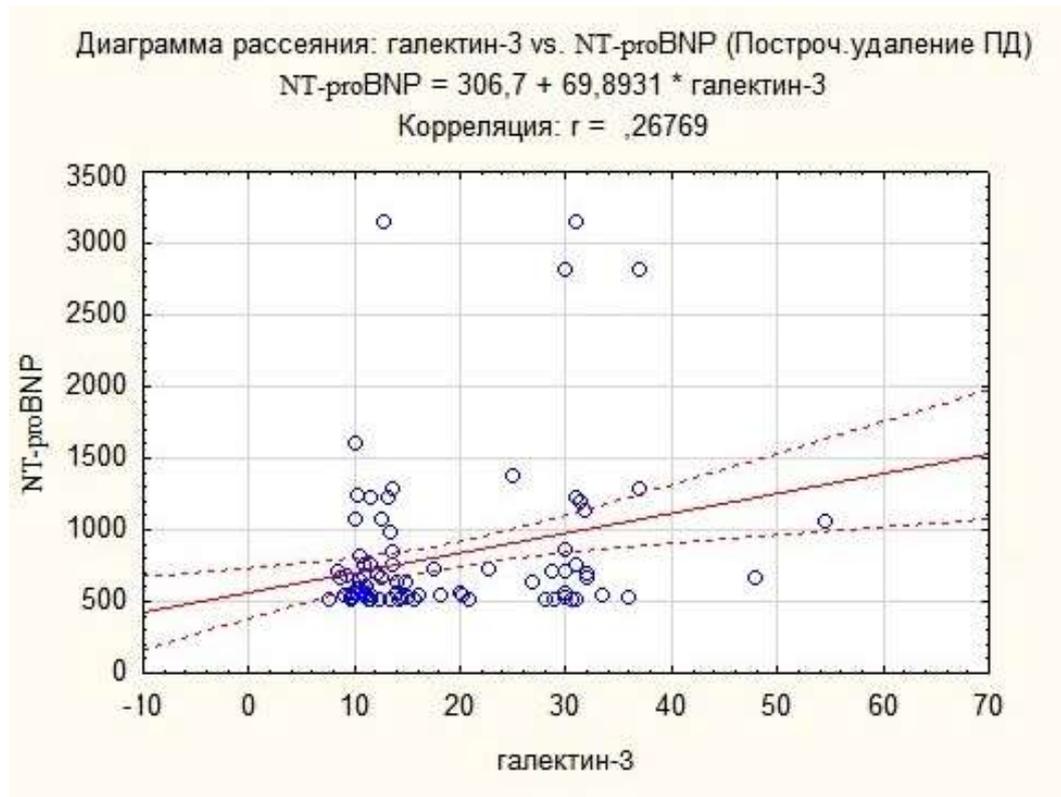


Рисунок 7.5 – Корреляционный анализ галектина-3 и *NT-proBNP*

Анализ выявил прямую зависимость между уровнем галектина-3 и *NT-proBNP*. Статистически значимая корреляция галектина-3 (нг/мл) с ИММЛЖ ($г/м^2$) представлен на рисунке 7.6.

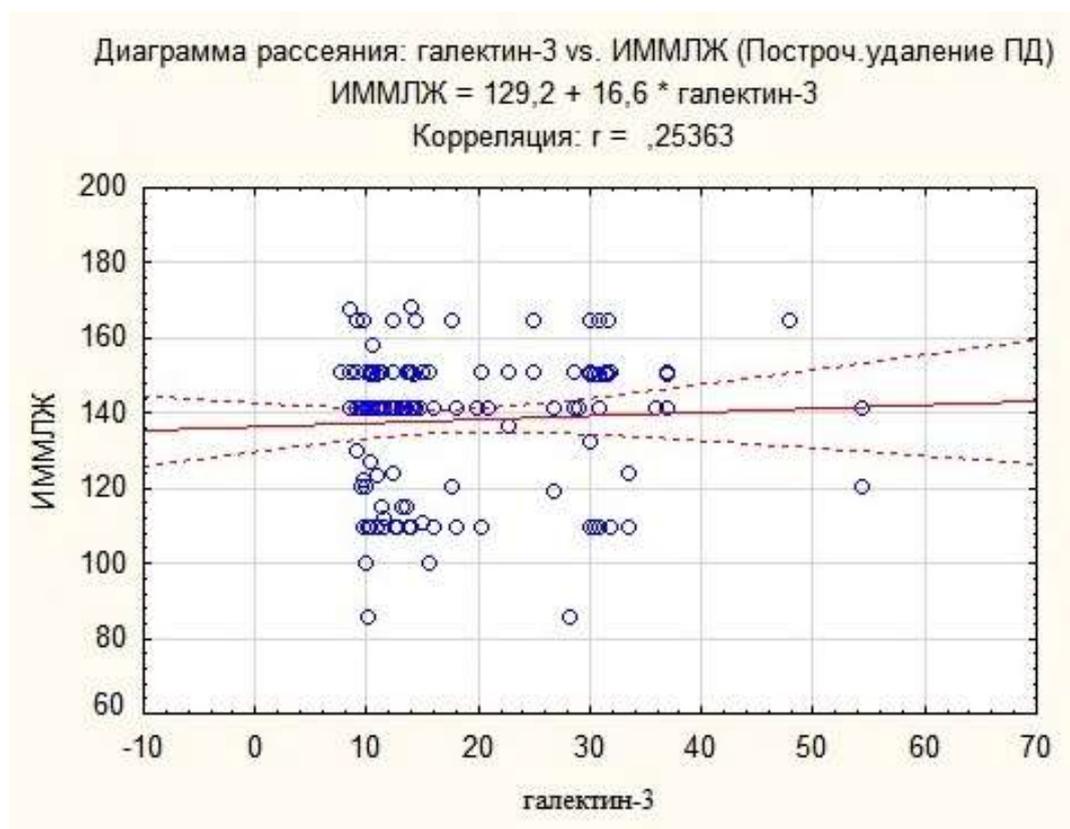


Рисунок 7.6 – Корреляционный анализ галектина-3 и ИММЛЖ

Графический анализ статистически значимой корреляции пентраксина-3 (пг/мл) с ИММЛЖ ($\text{г}/\text{м}^2$) представлен на рисунке 7.8.

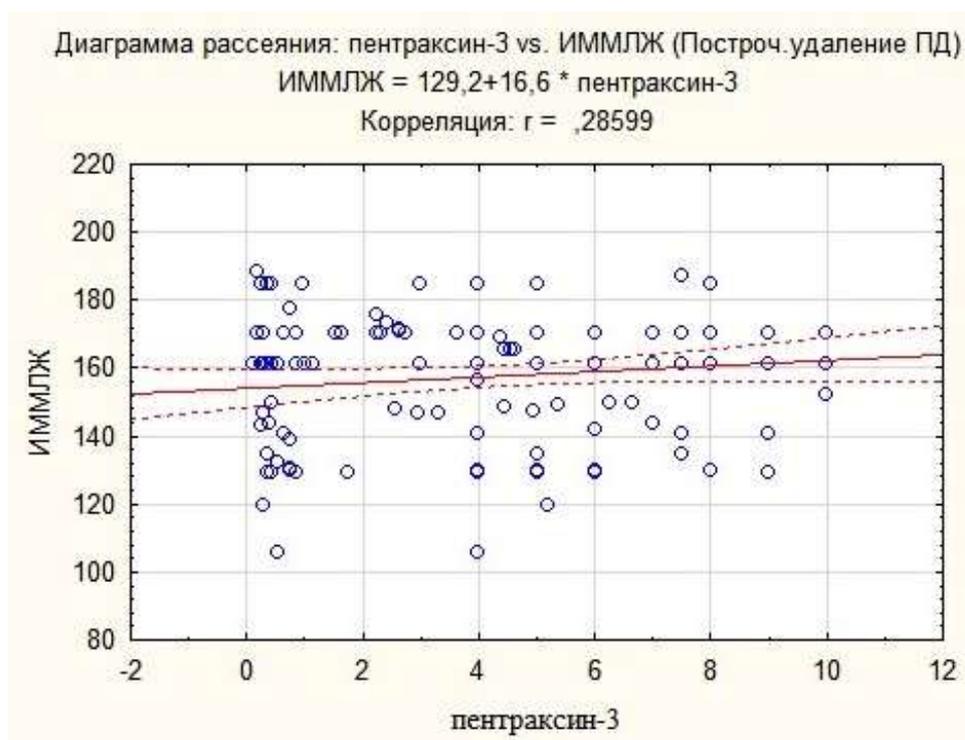


Рисунок 7.7 – Корреляционный анализ пентраксина-3 и ИММЛЖ

Обнаруженные корреляционные параметры имели статистически значимый прямой характер зависимости.

7.3. Оценка ассоциаций базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита с показателями тяжести хронической сердечной недостаточности

На начальных этапах работы был проведен сравнительный анализ симптомов ХСН пациентов с РА и без РА. Статистически значимых различий обнаружено не было. Однако далее при сравнительном анализе подгрупп пациентов с ХСН и РА в зависимости от уровня галектина-3 и пентраксина-3 было выявлено преобладание частоты встречаемости одышки и утомляемости в подгруппе пациентов с уровнями галектина-3 и пентраксина-3, превышающее прогностическое пороговое значение 17,8 нг/мл и 3,64 пг/мл соответственно. На данном этапе 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 7.4.

Таблица 7.4 – Корреляционный анализ вариантов базисной противовоспалительной терапии с симптомами ХСН у пациентов с РА

Симптом (баллы)	Метотрексат (мг) (<i>n</i> =101)	Лефлуномид (мг) (<i>n</i> =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 – *r* – коэффициент корреляции, * - значение *p* <0,05.

В результате анализа выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости одышки, утомляемости и отеков на фоне приема метотрексата. На фоне приема лефлуномида аналогичных ассоциаций выявлено не было.

Ранее в работе были выявлены статистически значимые различия в параметрах липидограммы. Учитывая возможное негативное воздействие длительного хронического аутоиммунного процесса на липидный профиль, а также данные литературных источников о возможностях положительного влияния метотрексата на параметры липидограммы, на данном этапе проведен анализ возможных ассоциаций базисной противовоспалительной терапии с показателями липидограммы у пациентов с ХСН и РА. Результаты представлены в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Корреляционный анализ вариантов базисной противовоспалительной терапии с параметрами липидограммы пациентов с ХСН и РА

Параметры липидограммы	Метотрексат (мг) (<i>n</i> = 101)	Лефлуномид (мг) (<i>n</i> = 33)
	<i>r</i>	
ОХ, ммоль/л	0,01	0,007
ТГ, ммоль/л	0,002	0,002
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,1	0,03
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,3*	0,02
КА	0,02	0,04

Примечание – ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС – ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС – ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности *r* – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.

В результате анализа выявлена статистически значимая ассоциация приема метотрексата (мг) с уровнем ХС-ЛПВП (ммоль/л). Графическая характеристика представлена на рисунке 7.8.

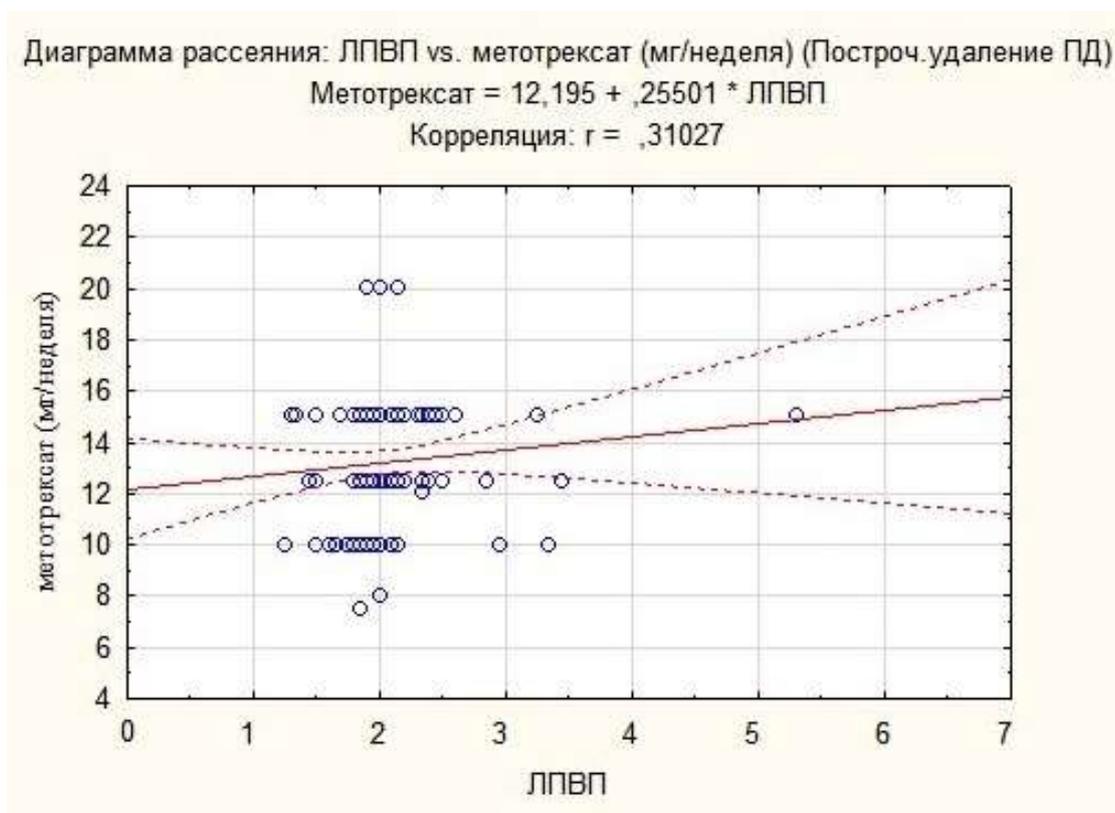


Рисунок 7.8 – Корреляционный анализ метотрексата и ХС-ЛПВП

Статистически значимых ассоциаций лефлуномида с показателями липидограммы у пациентов данной группы обнаружено не было.

Основываясь на данных исследований, результаты которых отображены в литературном обзоре, проведен анализ возможных ассоциаций базисной противовоспалительной терапии с морфофункциональными параметрами миокарда пациентов с ХСН и РА. Результаты представлены в таблице 7.6.

Таблица 7.6 – Корреляционный анализ базисной противовоспалительной терапии и морфофункциональных параметров миокарда

Параметр	Метотрексат (мг) (<i>n</i> =101)	Лефлуномид (мг) (<i>n</i> =33)
	<i>r</i>	
КДР, см	0,02	0,07
КСР, см	0,005	0,07
ЗСЛЖ, см	0,04	0,1
МЖП, см	0,03	0,07
ИММЛЖ, г/м ²	0,02	0,1
<i>E/A</i>	0,03	0,05
<i>E/e`</i>	-0,27*	0,002
ИОЛП, мл/м	0,07	0,0007
ТР, м/с	0,07	0,06
ФВЛЖ, %	0,1	0,1
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	-0,28 *	0,04

Примечание – КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированного объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка *NT-proBNP* – предсердный натрийуретический пептид, *E/A* – соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, *E/e`* – соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, *r* – коэффициент корреляции, * - значение $p < 0,05$.

Графическое отображение статистически значимой ассоциации средней дозировки метотрексата в неделю с уровнем *NT-proBNP* (пг/мл) в группе ХСН и РА представлено на рисунке 7.9.

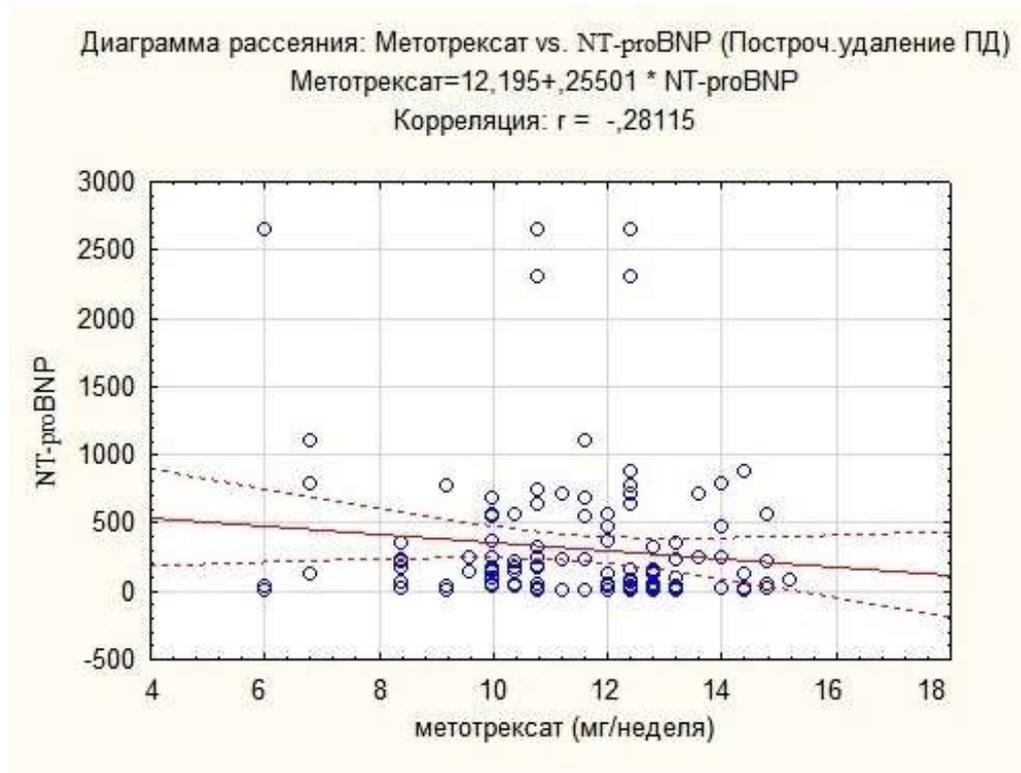


Рисунок 7.9 – Корреляционный анализ метотрексата и *NT-proBNP*

Графическое отображение статистически значимой ассоциации средней дозировки метотрексата в неделю с уровнем E/e' представлено на рисунке 7.10.

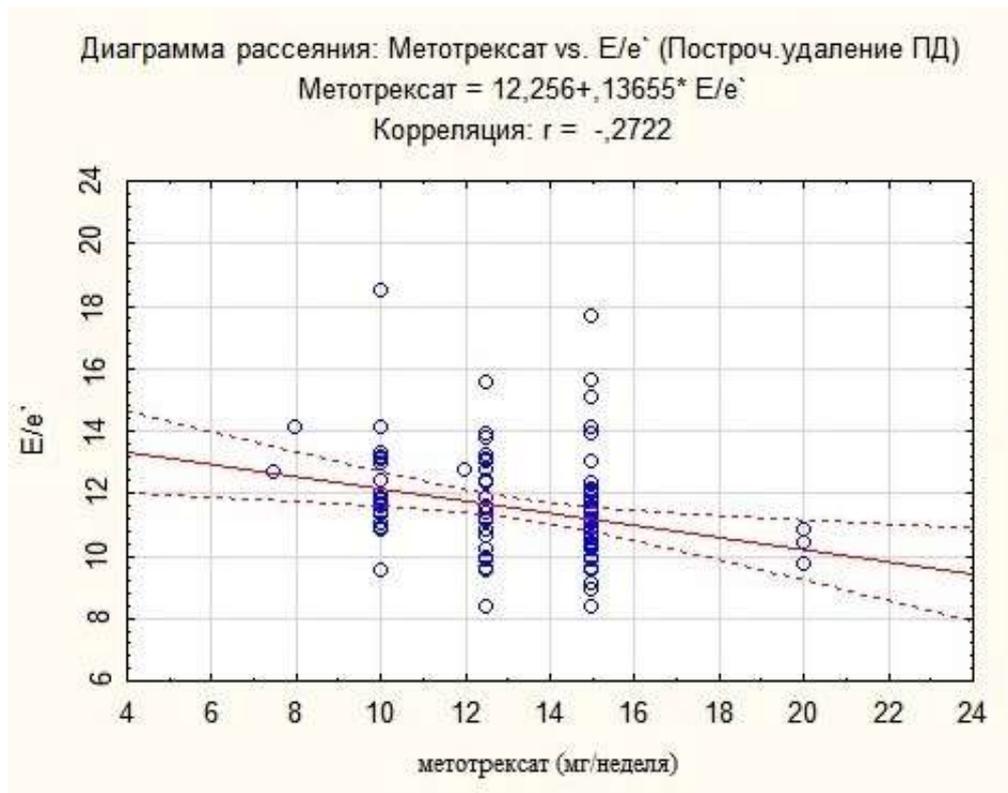


Рисунок 7.10 – Корреляционный анализ метотрексата и E/e'

Статистически значимых корреляций между среднесуточной дозировкой лефлуномида и морфофункциональными параметрами миокарда в группе пациентов с ХСН и РА не обнаружено.

Проведен анализ возможного влияния базисной противовоспалительной терапии на концентрацию уровней галектина-3 (нг/мл) и пентраксина-3 (пг/мл). Результаты представлены в таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Корреляционный анализ базисной противовоспалительной терапии и уровней галектина-3 и пентраксина-3

Параметр	Метотрексат (мг) (<i>n</i> =101)	Лефлуномид (мг) (<i>n</i> =33)
	<i>r</i>	
Галектин-3, нг/мл	-0,29*	0,07
Пентраксин-3, пг/мл	-0,02	0,07

Примечание – *r* – коэффициент корреляции, * - значение *p* <0,05.

Выявлена статистически значимая ассоциация средней дозировки метотрексата в неделю (мг) и галектина-3 (нг/мл). Результат представлен на рисунке 7.11.

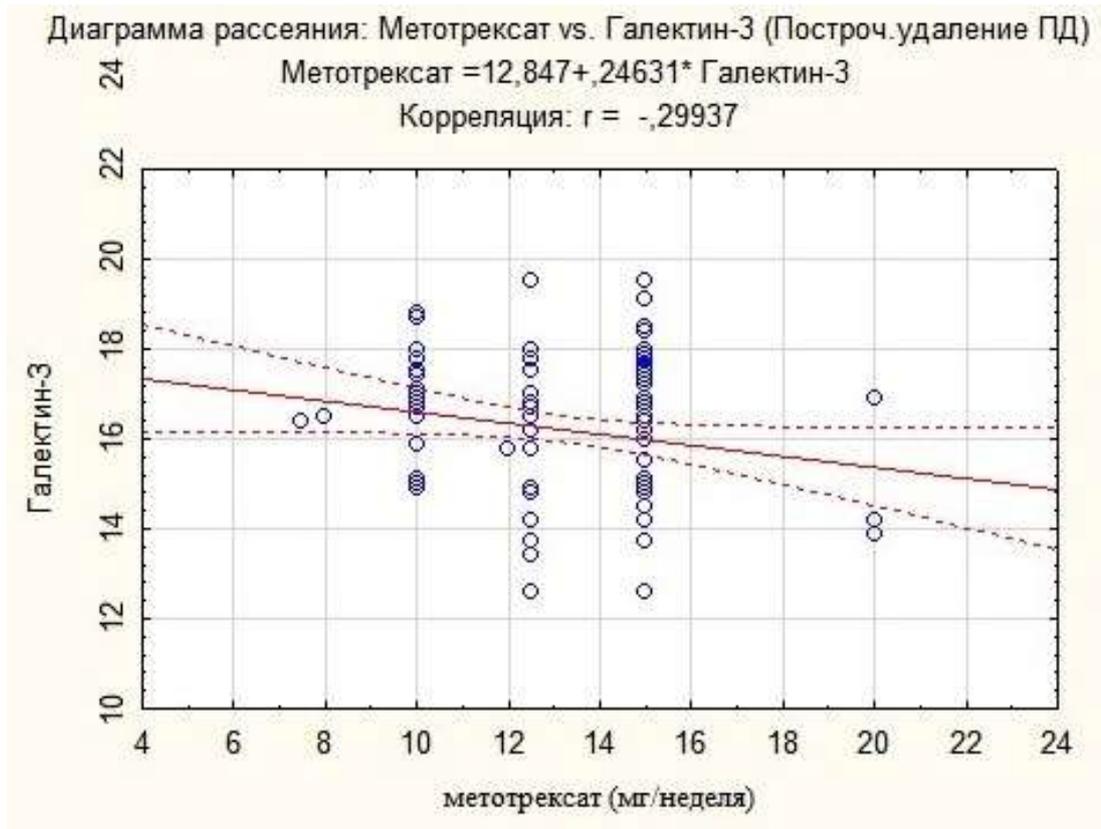


Рисунок 7.11 – Корреляционный анализ галектина-3 и метотрексата

Выявленная ассоциация имела обратный тип взаимосвязи. Статистически значимых ассоциаций лефлуномида с изучаемыми цитокинами обнаружено не было.

7.4. Регрессионный анализ маркеров воспаления с факторами декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

Системное воспаление является существенным отягчающим фактором дестабилизации течения сердечной недостаточности у пациентов с РА. В данной группе были обнаружены повышенные значения галектина-3, пентраксина-3, ИЛ-6 по сравнению с пациентами без РА. Также были получены статистически значимые корреляции данных цитокинов с серологическими показателями активности РА с морфофункциональными параметрами миокарда, параметрами липидограммы и симптомами сердечной недостаточности.

На данном этапе работы 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. В анализе использованы показатели, имеющие статистически значимые различия в исследуемых уровнях между группами, а также представляющие диагностическую и прогностическую ценность для пациентов с сердечной недостаточностью. Были выделены: уровень *NT-proBNP*, АД и показатели липидограммы. Для оценки адекватности составленного уравнения регрессии проведено исследование регрессионных остатков. Для выполнения данной задачи использован метод проверки гипотезы независимости остатков Дарбина-Уотсона (*DW*-критерий). Уровни АЦЦП и РФ не были использованы в регрессионной модели, так как данные параметры не имели нормального (Гауссово) распределения. Результаты представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Регрессионный анализ иммуномодулирующих цитокинов и серологических показателей РА с *NT-proBNP*

Параметр	<i>NT-proBNP</i> , нг/мл						
	<i>n</i>	<i>M±SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
Галектин-3, нг/мл	134	16,1±3,8	0,3	0,36	0,02	0,15	3,03 (1,73- 6,27)
Пентраксин- 3, пг/мл	134	3,5±0,6	0,3	0,2	0,01	0,15	2,51 (0,91- 4,82)
ИЛ-6, пг/мл	134	18,3±5,05	0,3	0,03	0,08	0,15	0,92 (0,81- 1,24)
ИЛ-10, пг/мл	134	5,9±1,9	0,04	0,02	0,1	0,2	1,01 (1,01- 1,49)
СРБ, мг/л	134	56,08±14,4	0,4	0,1	0,03	0,12	2,2 (1,05- 3,08)
<i>DAS28</i>	134	5,1±1,7	0,1	0,09	0,04	0,18	4,82 (2,71- 6,44)
ВАШ	134	56,1±19,2	0,01	0,08	0,2	0,3	0,32 (0,01- 0,45)

Примечание – *NT-proBNP* – предсердный натрийуретический пептид, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, СРБ – С – реактивный белок, АЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ВАШ – визуально аналоговая шкала боли, *DAS28* – индекс активности РА, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

В результате анализа была 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.

Далее проведен аналогичный анализ с уровнями САД и ДАД, и иммуномодулирующими цитокинами и серологическими показателями РА в группе пациентов с ХСН и РА. Результаты представлены в таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Регрессионный анализ иммуномодулирующих цитокинов и серологических показателей РА с уровнями артериального давления

Параметр	САД, ДАД, мм рт.ст.						
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> - уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
Галектин-3, нг/мл	134	18,6±1,8	0,02	0,001	0,07	0,3	0,82 (0,71- 1,13)
Пентраксин- 3, пг/мл	134	3,2±0,4	0,02	0,002	0,09	0,7	1,31 (1,11- 1,509)

Параметр	САД, ДАД, мм рт.ст.						
	<i>n</i>	<i>M±SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> - уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
ИЛ-6, пг/мл	134	18,3±5,05	0,004	0,008	0,1	0,5	0,72 (0,4- 1,29)
ИЛ-10, пг/мл	134	5,9±1,9	0,03	0,07	0,08	0,17	1,38 (0,51- 2,12)
СРБ, мг/л	134	56,08±14,4	0,01	0,02	0,4	0,3	0,71 (0,32- 1,12)
<i>DAS28</i>	134	5,1±1,7	0,05	0,1	0,09	0,12	0,32 (0,11- 1,5)
ВАШ	134	56,1±19,2	0,001	0,09	0,4	0,18	1,32 (1,14- 1,511)
Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое давление, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, СРБ – С –реактивный белок, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ВАШ – визуально аналоговая шкала боли, <i>DAS28</i> – индекс активности РА, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.							

Анализ не выявил статистически значимых ассоциаций между исследуемыми параметрами.

Проведен линейный регрессионный анализ с параметрами липидограммы. Обнаружены статистически значимые ассоциации с уровнями ХС-ЛПНП и ТГ. Результаты представлены в таблице 7.10.

Таблица 7.10 – Регрессионный анализ иммуномодулирующих цитокинов и серологических показателей РА с показателями липидограммы

Параметр	ХС-ЛПНП, ммоль/л						
	<i>n</i>	<i>M±SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
Галектин-3, нг/мл	134	16,8±0,9	0,3	0,2	0,001	0,09	4,02 (1,01- 7,01)
Пентраксин- 3, пг/мл	134	3,1±3,1	0,4	0,1	0,03	0,12	2,24 (1,12- 3,31)
ИЛ-6, пг/мл	134	18,3±5,0 5	0,09	0,2	0,03	0,2	0,39 (1,14- 1,65)
ИЛ-10, пг/мл	134	5,9±1,9	0,07	0,3	0,07	0,19	0,88 (0,71- 1,11)
СРБ, мг/л	134	56,08±1 4,4	0,4	0,1	0,08	0,12	1,51 (1,71- 2,32)
<i>DAS28</i>	134	5,1±1,7	0,1	0,09	0,07	0,18	0,98 (0,81-

Параметр	ХС-ЛПНП, ммоль/л						
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
							1,11)
ВАШ	134	56,1±19, 2	0,01	0,08	0,2	0,3	2,19 (1,23- 3,29)
ТГ, ммоль/л							
Галектин-3, нг/мл	134	17,6±2,8	0,3	0,6	0,04	0,09	4,32 (1,41- 7,29)
Пентраксин- 3, пг/мл	134	3,5±1,6	0,4	0,4	0,03	0,09	2,49 (1,44- 3,49)
ИЛ-6, пг/мл	134	18,3±5,0 5	0,2	0,3	0,08	0,08	1,2 (0,81- 1,64)
ИЛ-10, пг/мл	134	5,9±1,9	0,07	0,05	0,09	0,09	1,61 (1,91- 2,33)
СРБ, мг/л	134	56,08±1 4,4	0,00 1	0,02	0,1	0,12	1,39 (0,52- 2,14)
<i>DAS28</i>	134	5,1±1,7	0,06	0,1	0,08	0,4	0,77 (0,32- 1,15)
ВАШ	134	56,1±19,	0,00	0,04	0,5	0,11	0,32

Параметр	ХС-ЛПНП, ммоль/л						
	<i>n</i>	<i>M±SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
		2	8				(0,11- 1,5)
Примечание – ХС – ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, СРБ – С – реактивный белок, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ВАШ – визуально аналоговая шкала боли, DAS28 – индекс активности РА, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.							

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.

Результаты регрессионного анализа с уровнем СКФ представлены в таблице 7.11.

Таблица 7.11 – Регрессионный анализ иммуномодулирующих цитокинов и серологических показателей РА с СКФ

Параметр	СКФ мл/мин/1,73м ²						
	<i>n</i>	<i>M±SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
Галектин-3,	134	16,1±0,5	0,5	0,3	0,01	0,07	2,49

Параметр	СКФ мл/мин/1,73м ²						
	<i>n</i>	<i>M±SD</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> - уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
нг/мл							(1,44- 3,49)
Пентраксин- 3, пг/мл	134	3,2±0,6	0,3	0,1	0,01	0,08	2,4 (1,21- 3,44)
ИЛ-6, пг/мл	134	18,3±5,05	0,4	0,5	0,04	0,08	0,74 (0,32- 1,11)
ИЛ-10, пг/мл	134	5,9±1,9	0,04	0,02	0,1	0,2	1,1 (0,84- 1,64)
СРБ, мг/л	134	56,08±14,4	0,3	0,2	0,06	0,19	1,41 (0,51- 2,33)
<i>DAS28</i>	134	5,1±1,7	0,1	0,08	0,4	0,14	1,39 (0,52- 2,14)
ВАШ	134	56,1±19,2	0,002	0,09	0,09	0,3	0,77 (0,32- 1,15)
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, СРБ – С – реактивный белок, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ВАШ – визуально аналоговая шкала боли, <i>DAS28</i> – индекс активности РА, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.							

В результате анализа была установлена взаимосвязь между уровнем СКФ в группе пациентов с ХСН и РА с такими показателями, как галектин-3, пентраксин-3 и ИЛ-6. *F*-критерий для данной модели составил 24, коэффициент $R^2 - 0,3$, что указывает на умеренную силу ассоциации исследуемых признаков. *DW*-коэффициент составил 0,019 при $d=0,5$, что указывает на адекватность представленной модели.

Таким образом, во всех регрессионных моделях наряду с другими показателями у галектина-3 и пентраксина-3 были выявлены статистически значимые показатели, указывающие на наличие взаимосвязи с выбранными критериями оценки течения и прогноза сердечной недостаточности с РА.

На заключительном этапе работы в группе пациентов с ХСН и РА проанализированы факторы риска, которые по данным клинических рекомендаций могут потенциально привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Таким образом, в группах пациентов с РА и без РА были выделены факторы, имеющие влияние на течение и прогноз сердечной недостаточности и проведен сравнительный анализ частоты их встречаемости. Результаты отображены в таблице 7.12.

Таблица 7.12 – Анализ частоты встречаемости факторов декомпенсации ХСН

Факторы риска декомпенсации ХСН	ХСНс РА ($n=134$)		ХСН без РА ($n=122$)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
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					

Все пациенты были оценены на 4 балла на предмет приверженности к терапии по методике Мориски–Грина. Следовательно, данный фактор дестабилизации ХСН отсутствовал в обеих группах.

Ранее в работе было обнаружено, что пациенты с ХСН и РА имеют статистически значимо повышенные значения уровней САД и ДАД по сравнению с пациентами без РА, и соответственно, повышенное число случаев недостигнутых целевых значений АД.

Также ранее в нашем исследовании было указано, что, по результатам суточного мониторирования ЭКГ, в группе пациентов с ХСН и РА наблюдается статистически значимое преобладание случаев наджелудочковых экстрасистол, а также частоты встречаемости эпизодов депрессии сегмента ST.

Все пациенты, имеющие тяжелые нарушения почечной функции были исключены из исследования. Средние значения уровня СКФ в обеих группах указывают на наличие минимального снижения почечной функции. Однако стоит отметить, что в группе пациентов с ХСН без РА случаев со сниженной СКФ статистически значимо меньше, чем в группе с РА.

Между обследуемыми группами пациентов не было обнаружено различий в уровнях ФВЛЖ, однако получены статистически значимые различия в таких показателях, как соотношения скорости раннего диастолического наполнения

левого и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, а также максимальной скорости трикуспидальной регургитации, с преобладанием указанных параметров в группе пациентов с РА.

При сравнительной оценке средних значений параметров липидограммы в группе пациентов с РА было выявлено статистически значимое преобладание ХС-ЛПНП, ТГ, КА и снижение уровня ХС-ЛПВП. При сравнительном анализе случаев с недостигнутыми целевыми показателями липидограммы выявлено статистически значимое преобладание в группе с ХСН и РА.

На заключительном этапе работы 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 в таблице 7.13.

Таблица 7.13 – Логистический регрессионный анализ факторов риска декомпенсации ХСН с уровнем галектина-3

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
Пожилой возраст						
Галектин-3, нг/мл	34	0,2	0,16	0,06	0,4	0,88 (0,71- 1,11)
Прием НПВП						
Галектин-3, нг/мл	127	0,26	0,21	0,07	0,7	0,77 (0,61- 0,49)
АД \geq 140/90 мм рт.ст.						
Галектин-3, нг/мл	56	0,3	0,45	0,04	0,09	2,2 (1,11- 3,33)

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
СКФ мл/мин/1,73м ²						
Галектин-3, нг/мл	33	0,4	0,23	0,001	0,07	2,24 (1,12- 3,31)
Дислипидемия						
Галектин-3, нг/мл	69	0,31	0,14	0,008	0,2	4,24 (2,12- 6,31)
Примечание – НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.						

В результате анализа получены данные, указывающие на взаимосвязь таких факторов риска, как недостижение целевых значений АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), снижение СКФ < 90 мл/мин/1,73м² и нарушение липидного обмена с уровнем галектина-3. Учитывая, что данные факторы более чем у половины пациентов с ХСН и РА (58,4 %) встречались одновременно, проведен анализ их ассоциации с галектином-3 с целью определения его среднего значения в регрессионной модели. Результат представлен на рисунке 7.12.

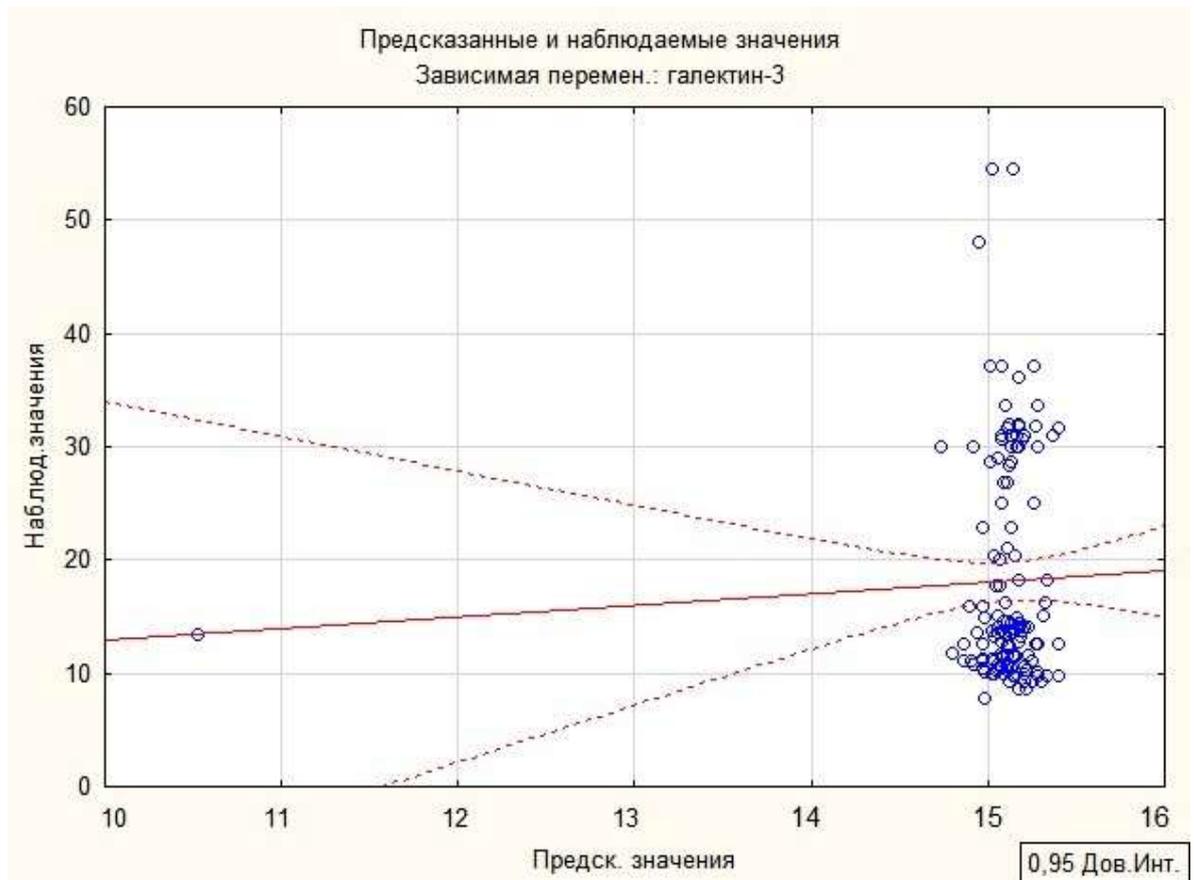


Рисунок 7.12 – Оценка ассоциации факторов риска декомпенсации ХСН и галектина-3

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.

Аналогичный анализ ассоциации факторов риска декомпенсации сердечной недостаточности в группе пациентов с РА проведен с уровнем пентраксина-3. Результаты представлены в таблице 7.14.

Таблица 7.14 – Логистический регрессионный анализ факторов риска декомпенсации ХСН с уровнем пентраксина-3

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>Beta</i>	<i>p</i> -уровень <i>Beta</i>	Стандартная ошибка оценки модели	ОШ (95 % ДИ)
Пожилой возраст						
Пентраксин-3, пг/мл	34	0,1	0,35	0,09	0,14	2,4 (1,21-3,44)
Прием НПВП						
Пентраксин-3, пг/мл	127	0,2	0,89	0,04	0,8	2,6 (1,01-4,28)
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.						
Пентраксин-3, пг/мл	56	0,44	0,1	0,001	0,0005	3,21 (3,03-3,51)
СКФ мл/мин/1,73м ²						
Пентраксин-3, пг/мл	33	0,24	0,09	0,001	0,006	2,31 (2,57-2,09)
Дислипидемия						
Пентраксин-3, пг/мл	69	0,41	0,005	0,004	0,34	4,02 (1,01-7,01)
Примечание – НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.						

В результате анализа получены данные, указывающие на взаимосвязь таких факторов риска, как прием НПВП, недостигнутые целевые значения АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), снижение СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² и нарушение липидного обмена с уровнем пентраксина-3. Анализ среднего значения в регрессионной модели представлен на рисунке 7.13.

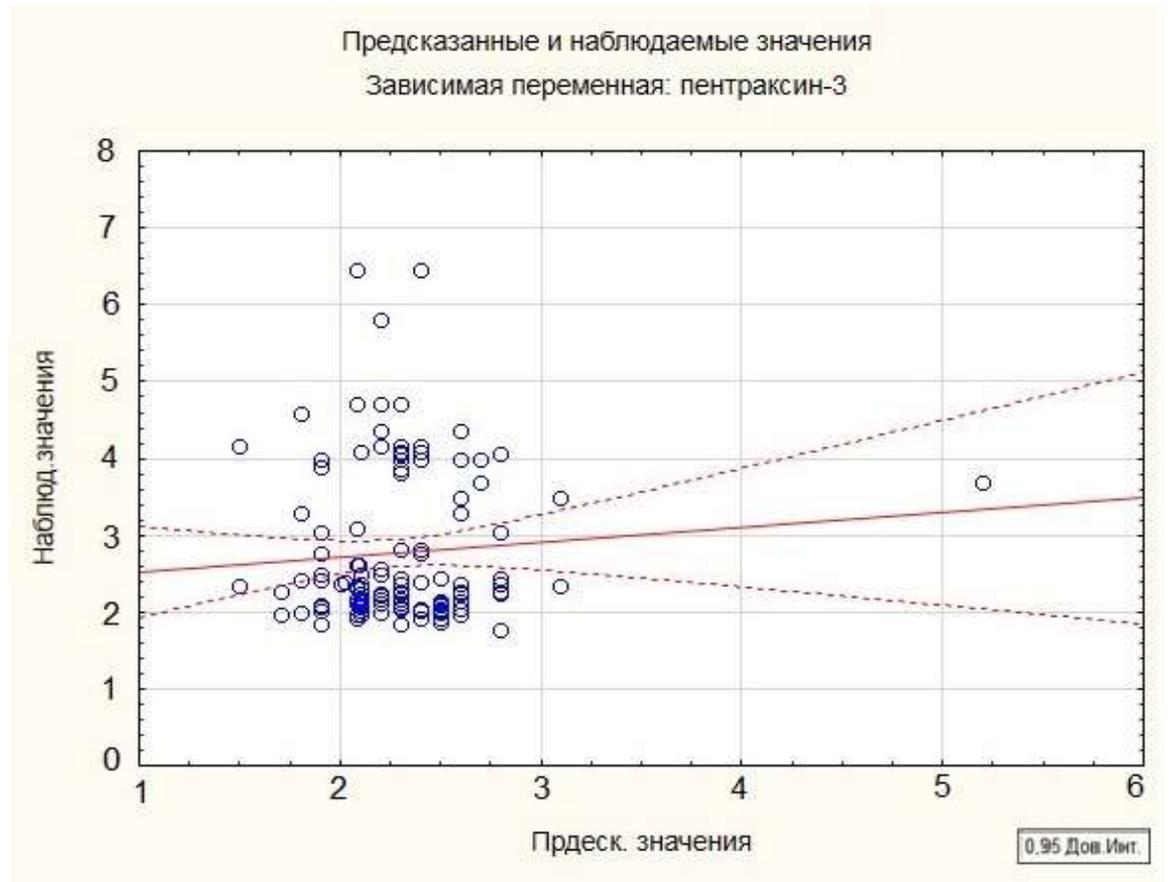


Рисунок 7.13 – Оценка ассоциации факторов риска декомпенсации ХСН и пентраксина-3

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.

Важным патогенетическим звеном лечения РА по мимо базисной противовоспалительной терапии является применение НПВП. Однако, как известно, регулярный прием НПВП может увеличивать риск развития декомпенсации ХСН, Учитывая данный факт, а также статистически значимые ассоциации метотрексата с некоторыми описанными параметрами, проведен регрессионный анализ факторов декомпенсации ХСН с кратностью приема НПВП и дозировкой метотрексата в неделю. Результаты представлены в таблице 7.16. Факторы декомпенсации ХСН для удобства расчета представлены в баллах (таблица 7.15).

Таблица 7.15 – 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 ≥140/90 мм рт.ст	Есть	1
	Нет	0
Уровень галектина-3 ≥ 15,4 нг/мл	Есть	1
	Нет	0
		Сумма баллов
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление		

Таблица 7.16 – 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.

ГЛАВА 8. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 И ПЕНТРАКСИНА-3 В ВЫЯВЛЕНИИ ФАКТОРОВ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

8.1. Проспективный анализ симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от уровня галектина-3 и пентраксина-3

После проведения исследовательской части диссертационной работы была произведена попытка использования выявления факторов прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с РА с помощью уровней галектина-3 и пентраксина-3. В период с 09.2020 по 31.11.2020 был произведен мониторинг пациентов с ХСН и РА на предмет выявления симптомов, указывающих на прогрессирование ХСН, либо факторов, увеличивающих риск данного состояния. В связи с крайне неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в связи с распространением *SARS-CoV-2* в Иркутской области на момент проведения опроса, и соответственно, отсутствием возможности вызвать пациентов на амбулаторный прием, мониторинг проводился дистанционно (по телефону).

Первоначально, для этой цели исследуемая группа была ранжирована на дополнительные подгруппы в зависимости от ранее найденных в логистической регрессионной модели диагностических значимых уровней галектина-3 и пентраксина-3. Были выделены четыре подгруппы пациентов с ХСН и РА:

- подгруппа – 1: уровень галектина-3 $\geq 15,4$ нг/мл и пентраксина-3 $\geq 2,5$ пг/мл;
- подгруппа – 2: уровень галектина-3 $\leq 15,4$ нг/мл и пентраксина-3 $\leq 2,5$ пг/мл;

- подгруппа – 3: уровень галектина-3 $\geq 15,4$ нг/мл и пентраксина-3 $\leq 2,5$ пг/мл;
- подгруппа – 4: уровень галектина-3 $15,4 \leq$ нг/мл и пентраксина-3 $\geq 2,5$ пг/мл.

Результаты распределения пациентов в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3 представлены на рисунке 8.1.

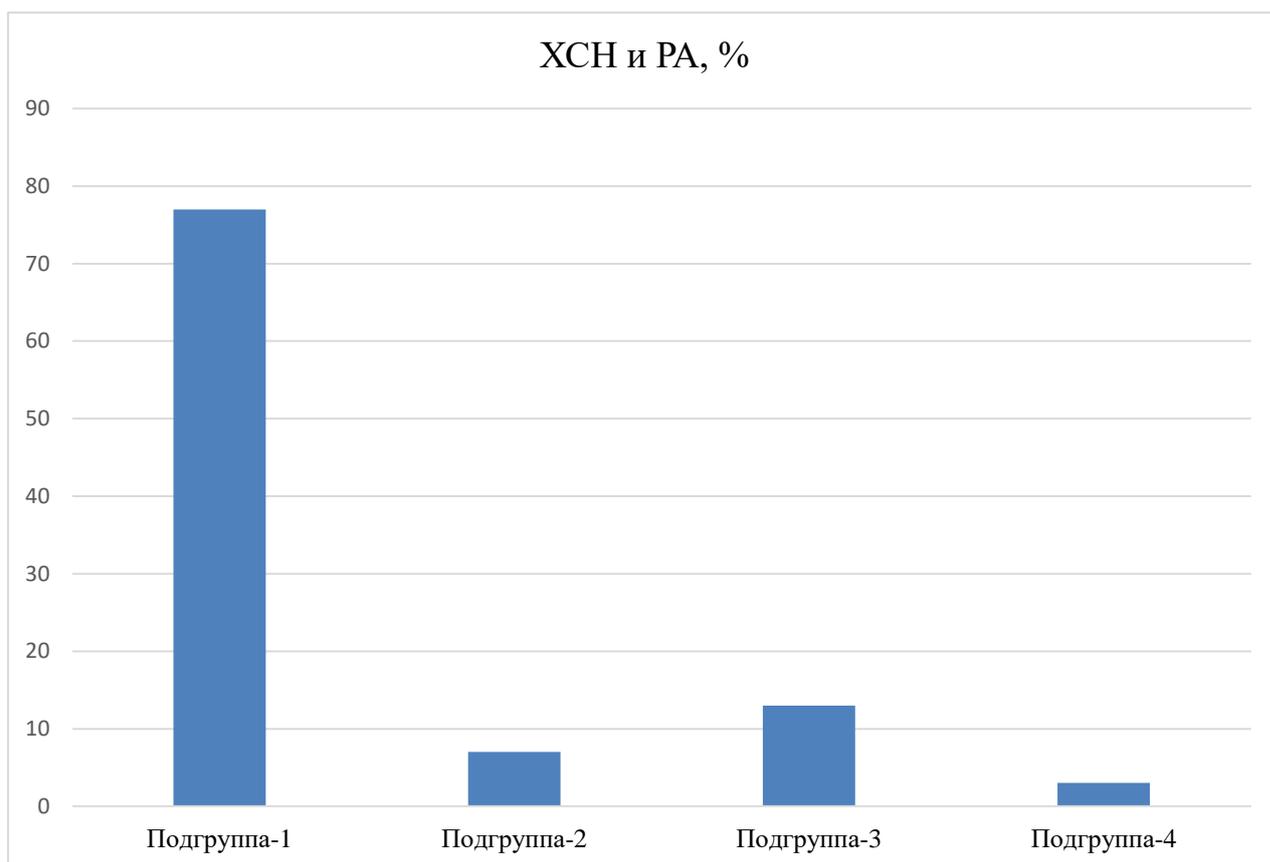


Рисунок 8.1 – Доли больных с ХСН и РА в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3

Значимо преобладающая доля 77 % (57 пациентов) имели уровень галектина-3 $\geq 15,4$ нг/мл и пентраксина-3 $\geq 2,5$ пг/мл.

Затем посредством телефонирования был проведен опрос текущего состояния. Пациенты были опрошены о наличии и характере различных симптомов ХСН, средних уровнях АД, ЧСС с целью оценки модификации факторов риска декомпенсации сердечной недостаточности, а также текущей степени приверженности к принимаемой терапии в отношении сердечной

недостаточности. Проведен опрос на предмет прогрессирования симптомов РА и некоторых показателей качества жизни. Результат представлен в таблице 8.1.

Таблица 8.1 – Результаты дистанционного мониторинга

Показатели	ХСН с РА (n=134)			
	Подгруппа -1, % (n)	Подгруппа -2, % (n)	Подгруппа -3, % (n)	Подгруппа -4, % (n)
Прогрессирование симптомов ХСН:				
– нарастание одышки;	18 (24,2)	4 (5,3)	5 (6,7)	1 (1,3)
– нарастание утомляемости;	6 (8,1)	3 (4,02)	2 (2,6)	1 (1,3)
– появление отеков;	8 (10,3)	4 (5,3)	0	0
– появление приступов ночной сердечной астмы;	1 (1,3)	0	0	0
– увеличение массы тела.	4 (5,3)	0	0	0
Ухудшение показателей качества жизни:				
– появление/ прогрессирование депрессии;	5 (6,7)	2 (2,6)	2 (2,6)	1 (1,3)
– ухудшение	6 (8,04)	3 (4,02)	2 (2,6)	1 (1,3)

Показатели	ХСН с РА (n=134)			
	Подгруппа -1, % (n)	Подгруппа -2, % (n)	Подгруппа -3, % (n)	Подгруппа -4, % (n)
показателей физического функционирован ия; – ухудшение показателей ролевого функционирован ия;	8 (10,7)	4 (5,3)	2 (2,6)	1 (1,3)
– ухудшение общего самочувствия.	15 (20,1)	8 (10,3)	4 (5,3)	4 (5,3)
Увеличение кратности прием лекарственных препаратов, ухудшающих течение ХСН (НПВП)	24 (32,1)	5 (6,7)	19 (25,4)	3 (4,02)
Появление нарушения ритма/ увеличение эпизодов тахикардии	16 (21,4)	4 (4,02)	15 (20,1)	1 (1,3)
Изменение приверженности к терапии (тест Мориски-	0	1 (1,3)	0	0

Показатели	ХСН с РА (n=134)			
	Подгруппа -1, % (n)	Подгруппа -2, % (n)	Подгруппа -3, % (n)	Подгруппа -4, % (n)
Грина)				
Нестабильность АД, недостижение целевых уровней АД \leq 140/90 мм рт.ст.	14 (18,7)	5 (6,7)	13 (17,4)	3 (4,02)
Нарастание активности РА				
– усиление болевого синдрома;	34 (45,5)	6 (8,04)	30 (22,3)	5 (6,7)
– увеличение количества болезненных суставов;	5 (6,7)	1 (1,3)	4 (5,3)	0
– увеличение скованности;	9 (12,06)	1 (1,3)	7 (9,3)	3 (4,02)
– лихорадка.	2 (2,6)	0	1 (1,3)	0
Примечание – НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АД – артериальное давление. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.				

В результате опроса было выявлено, что в подгруппе – 1 выявлено значимое преобладание таких симптомов как нарастание одышки, появление отеков и увеличения массы тела по сравнению с остальными подгруппами. В

подгруппе – 1 и подгруппе – 3 выявлено значимое преобладание частоты появления эпизодов тахикардии, симптомов активности РА, увеличение кратности приема НПВП и числа пациентов с недостигнутыми целевыми уровнями артериального давления по сравнению с подгруппами – 2 и 4.

Таким образом, у пациентов с ХСН сохраненной и пограничной фракцией выброса левого желудочка с РА при значениях галектина-3 $\geq 15,4$ нг/мл наблюдаются симптомы прогрессирования ХСН, а также нарастания активности РА, что требует коррекции терапии.

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение. Больная С. 66 лет, диагноз: «ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК, гипертоническая болезнь I степени, 3 стадии, риск 4. ХСН стадия I, ФК I. РА, серопозитивный вариант, развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП (+), ФК II». Страдает ХСН в течение 7 лет, принимает бисопролол 5 мг утром, периндоприл 2,5 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки. Болеет РА в течение 5 лет, DAS28 – 3,6. Осуществляет ежедневный приём таблетированных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Базисный препарат для лечения РА – лефлуномид (20 мг/сутки), который принимает в течение 1 года. Ранее принимала метотрексат, который был отменён по причине непереносимости. Пациентке предложено динамическое наблюдение и проведена предварительная оценка состояния согласно представленной шкале кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка и РА у пациентки выявлено:

- уровень галектина-3 – 16,9 нг/мл (1 балл);
- уровень АД – 144/95 мм рт.ст. (1 балла);
- уровень СКФ – 94 мл/мин/1,73 м² (0 баллов);
- в показателях липидограммы выявлены признаки дислипидемии: ОХ – 5,1 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л, ХС – ЛПНП 2,3 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,1 ммоль/л. Коэффициент атерогенности – 3,6 (1 балл). Итого: 3 балла. Дополнительно для

клинической оценки ХСН определен уровень ФВЛЖ составил 51% (по Симпсону). *NT-proBNP* равен 367,8 нг/мл. Пациентке была увеличена дозировка периндоприла до 5 мг в сутки, планировалось увеличение дозы гиполипидемических препаратов. Далее она пропала из под нашего наблюдения на один год. За этот период характер и объём принимаемой терапии не изменился. Однако через год она вновь обратилась к нам за помощью, данные представлены в таблице 8.2.

Таблица 8.2 – Данные обследований

Параметр	Первый контакт	Контакт через 1 год
Галектин-3, нг/мл	16,4	17,9
<i>DAS28</i>	3,6	3,4
САД, мм рт.ст.	144	138
ДАД, мм рт.ст.	95	85
СКФ, мл/мин/1,73м ²	94	118
ОХ, ммоль/л	5,1	5,2
ТГ, ммоль/л	1,9	2,1
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,3	2,4
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,1	1,2
КА	3,6	3,9
ФВЛЖ, %	51	47
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	358,6	421,3
Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС – ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС – ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, <i>NT-proBNP</i> – предсердный натрийуретический пептид.		

При опросе, пациентка отметила нарастание симптомов ХСН: уменьшилась толерантность к физической нагрузке, стала отмечать появление отеков в области голеностопных суставов. При клинической оценке стадия ХСН ПА, ФК II, что указывает на прогрессирование ХСН в течение наблюдаемого периода. Терапия ХСН была дополнена антагонистом минералокортикоидных рецепторов, увеличена дозировка аторвастатина.

В качестве примера возможностей метотрексата на течение ХСН при РА приводим собственное клиническое наблюдение. Больная С. 58 года, диагноз: «РА, серопозитивный вариант, развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП (-), ФК II. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 3 риск. ХСН I стадии, ФК I». Страдает РА в течение 6 лет. Уровень ФВЛЖ 47% (по Симпсону). Уровень *NT-proBNP* составил 364,9 пг/мл. *DAS28* – 4,9. Принимает базисный противовоспалительный препарат – метотрексат в дозировке 10 мг/неделю. Ежедневный приём таблетированных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Принимает бисопролол 2,5 мг в сутки, лозартан 25 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки.

По результатам оценки согласно представленной шкале кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка и РА у пациентки выявлено: уровень галектина-3 – 17,1 нг/мл (1 балл); уровень АД – 135/75 мм рт.ст (0 баллов); уровень СКФ – 79 мл/мин/1,73м² (1 балл); в показателях липидограммы выявлены признаки дислипидемии: ОХ – 5,2 ммоль/л, ТГ – 2,1 ммоль/л, ХС – ЛПНП 2,6 ммоль/л, ХС-ЛПВП 0,8 ммоль. Коэффициент атерогенности – 5,5 (1 балл). Итого: 3 балла.

Учитывая клиническую картину и уровень галектина-3 пациентке была увеличена дозировка метотрексата до 12,5 мг/неделю (более высокая доза вызывает стойкую тошноту, позывы на рвоту, больная отказывается от её применения), увеличена дозировка статинов (аторвастатин с 20 до 40 мг в сутки). Через 12 недель на повторном визите пациентка отметила уменьшение

интенсивности числа болезненных суставов, улучшение общего самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке. Через год проведена повторная оценка факторов риска декомпенсации ХСН. Результат представлен в таблице 8.3.

Таблица 8.3 – Результаты динамического наблюдения

Параметр	Начало наблюдения	Окончание наблюдение
Галектин-3, нг/мл	17,1	14,8
<i>DAS28</i>	4,9	3,3
САД, мм рт.ст.	135	133
ДАД, мм рт.ст.	75	74
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79	95
ОХ, ммоль/л	5,2	4,7
ТГ, ммоль/л	2,1	1,9
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,6	1,9
ХС – ЛПВП, ммоль/л	0,8	1,1
КА	5,5	3,2
ФВЛЖ, %	47	51
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	364,9	302,9
Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС – ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС – ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, <i>NT-proBNP</i> – предсердный натрийуретический пептид.		

При динамическом наблюдении отмечено увеличение СКФ на 20,2 %, снижение уровня ОХ, ТГ и ХС – ЛПНП, снижение КА, повышение ХС – ЛПВП. Отмечено изменение типа ХСН – ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Пациентка отметила снижение потребности в использовании НПВП до 2 таблеток в неделю.

8.2. Дополнительный алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности по выявлению и коррекции факторов риска декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

С учетом результатов сравнительного, корреляционного анализа и данных логистического регрессионного анализа, нами предложен дополнительный алгоритм диагностики ХСН у пациентов с РА, предполагающий выявление на амбулаторно-поликлиническом этапе факторов риска декомпенсации ХСН и возможных способов их коррекции (рисунок 8.2)

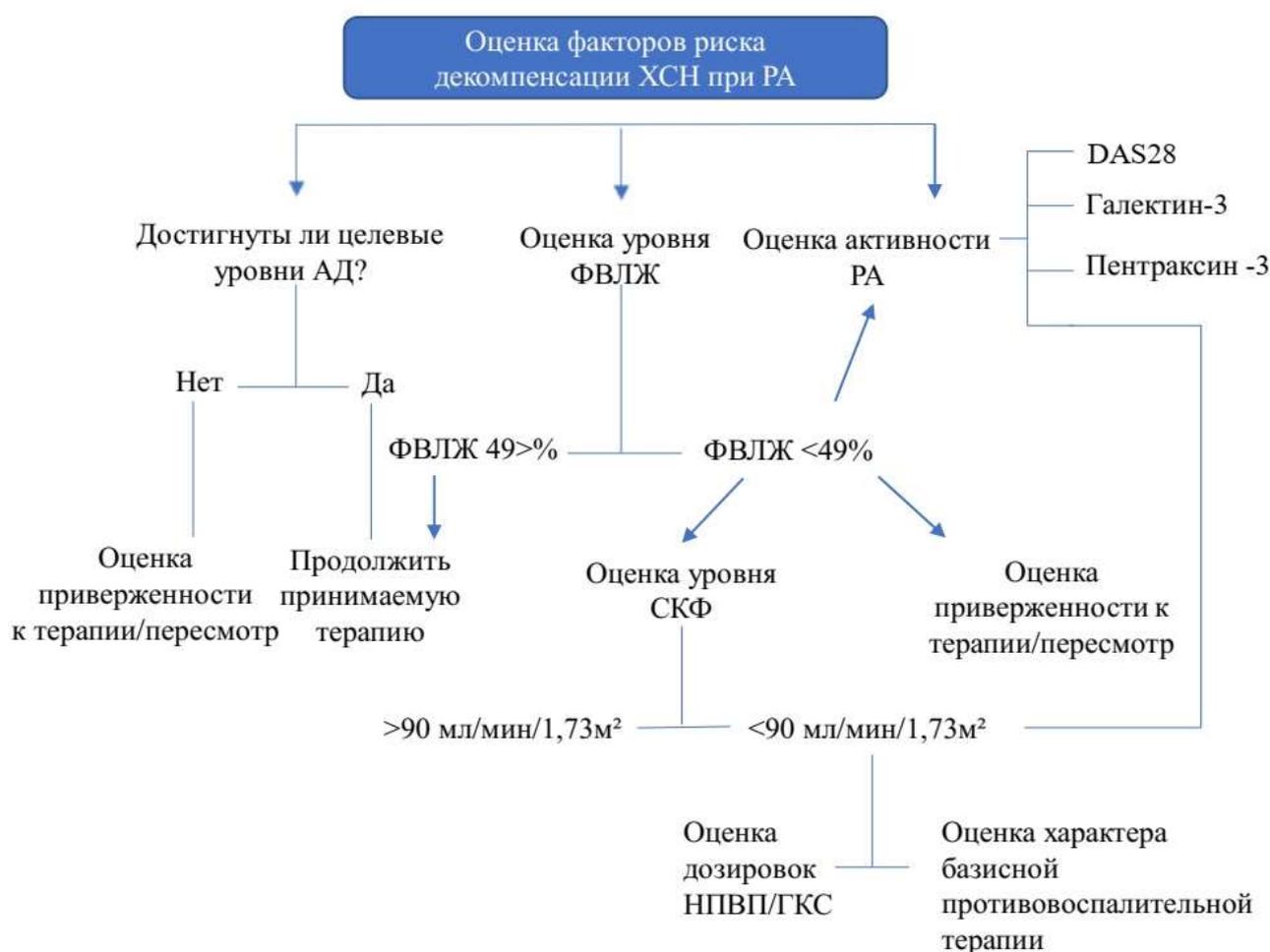


Рисунок 8.2. – Алгоритм выявления факторов риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Дополнительный алгоритм диагностики ХСН на амбулаторно-поликлиническом этапе предполагает определение трех основных факторов декомпенсации:

1. Достигнуты ли целевые показатели АД?
2. Оценка уровня ФВЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ.
3. Оценка степени активности РА.

При среднесуточных значениях САД свыше 140 мм рт.ст. и ДАД свыше 90 мм рт.ст. и/или снижении ФВЛЖ ниже 49% необходимо определить степень приверженности пациентов к принимаемой терапии. Согласно методике Мориски-Грина единственным приемлемым уровнем может считаться значение 4 балла согласно опроснику. Если обследуемые пациенты считаются приверженными, тогда необходима коррекция принимаемых дозировок либо замена назначенных препаратов.

Уровень СКФ, по нашему мнению, также является одним из важных факторов риска развития декомпенсации ХСН у пациентов с РА, ввиду его присутствия в статистических моделях. Снижение значения ниже 90 мл/мин/1,73 м² должно быть поводом для оценки степени активности РА, пересмотра противовоспалительной терапии. Наиболее информативным способом оценки активности РА, по результатам анализа, является *DAS28*, учитывая его присутствие в статистически значимых корреляционных и регрессионных моделях. Также мы рекомендуем использовать уровни таких иммунологических цитокинов как галектин-3 и пентраксин-3. Уровень галектина-3 превышающий 15,4 нг/мл и пентраксина-3 превышающий 2,5 пг/мл ассоциирован с факторами декомпенсации ХСН у пациентов с РА. Однако стоит заметить, что галектин-3 имеет более сильные статистические ассоциации с факторами декомпенсации по сравнению с пентраксином-3.

Еще одним важным фактором, особенно для пациентов, имеющих ишемическую этиологию ХСН является, более тщательный контроль параметров липидограммы, и при наличии повышенных значений ЛПНП и ТГ.

При наличии вышеперечисленных факторов, а также высокой степени активности РА по *DAS28* ($>5,1$) необходима оценка принимаемой базисной противовоспалительной терапии. По результатам проведенного исследования, прием метотрексата у пациентов с РА ассоциирован с уменьшением таких симптомов как одышка, утомляемость и отеки. Также отмечены статистически значимые ассоциации с некоторыми показателями липидограммы, эхо-параметрами и *NT-proBNP* и уменьшением кратности приема НПВП. Согласно полученным результатам, среднесуточная дозировка метотрексата должна составлять не менее 12,5 мг/неделю с учетом оценки переносимости.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день занимают главные позиции в структуре смертности среди неинфекционных патологий во всем мире. По данным мультицентровых исследований, за последние 25 лет во всем мире зарегистрировано 17,9 млн смертельных случаев от ССЗ. В Европе от ССЗ ежегодно умирает более 4 млн человек, из которых 1,4 млн – это лица в возрасте до 75 лет [268]. Истинное число смертельных случаев, вероятно, значительно больше.

В Российской Федерации ежегодно около 1 млн человек умирает в результате ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Однако стоит отметить, что благодаря современным разработкам в области лабораторной и инструментальной диагностики, а также консервативным и хирургическим методам лечения, количество случаев смертности от ССЗ снижается. Однако такой результат неизбежно приводит к определенным последствиям, а именно – увеличению продолжительности жизни с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что неизбежно ведет к увеличению случаев повторных госпитализаций в связи с ростом количества эпизодов декомпенсации основного заболевания [122]. Данный процесс значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к росту затрат на их лечение, а также к увеличению нагрузки на специалистов практического здравоохранения. По данным специалистов из Американской ассоциации сердца (АНА), расходы на лечение ССЗ и уход за больными с данным диагнозом вырастут с текущих 616 млрд долларов в год до 1,2 трлн к 2035 году. Основная доля расходов будет приходиться на население с ССЗ в возрасте от 69 до 75 лет [137].

Одним из важнейших факторов возможной дестабилизации течения ХСН является наличие двух и более связанных патогенетическим механизмом заболеваний у одного и того же больного, приводящих к неизбежному

ухудшению качества жизни, прогрессии симптомов основного заболевания, ухудшению прогноза как для основной патологии, так и для жизни в целом.

На сегодняшний день нет конкретных цифр, которые бы указывали на точное распространение тех или иных форм коморбидных ассоциаций, в том числе и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. По данным различных источников, частота встречаемости коморбидных ассоциаций резко увеличивается после 55 лет вне зависимости от пола пациента и до 64 лет составляет, по различным оценкам, 22-23 %, от 65 до 74 лет – 40 %, старше 74 лет – около 60 % [55].

Изучение патогенетических взаимодействий у пациентов, страдающих ССЗ, с ревматическими заболеваниями, такими как РА, по мнению специалистов, является актуальной и современной задачей. Особенно это касается больных с ХСН, так как данная патология занимает особую нишу в структуре коморбидных ассоциаций, хотя каких-либо крупных исследований и клинических рекомендаций, посвященных изучению течения, тяжести и прогнозирования ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ у пациентов с РА, немного.

По мнению Европейского кардиологического общества, рост числа пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ будет сопровождаться неуклонным увеличением случаев коморбидных ассоциаций у данных пациентов. Специалисты предлагают выделять два типа коморбидности при ХСН (таблица 9.1) [84]

Таблица 9.1 – Типы коморбидности при хронической сердечной недостаточности (ESC, 2021)

Кардиальная коморбидность	Некардиальная коморбидность
Аритмии	СД тип 2
Нарушение проводимости	Заболевания щитовидной железы
ФП	Воспаление
НЖЭ, ЖЭ	Нарушение функции почек

Кардиальная коморбидность	Некардиальная коморбидность
	Болезни лёгких
	Нарушение дыхания во сне
	Дислипидемия
	Депрессия
	Инфекции
Примечание – СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.	

Воспалению в современном понимании проблемы отводится особая роль [229]. Так оно обуславливает два основных вектора влияния на течение ХСН: развитие и прогрессирование коронарной патологии (атеросклероза), а также изменений морфофункциональных параметров миокарда в результате сложного влияния медиаторов и цитокинов, хронического болевого синдрома, обусловленного системным аутоиммунным воспалением (рисунок 9.1) [263].

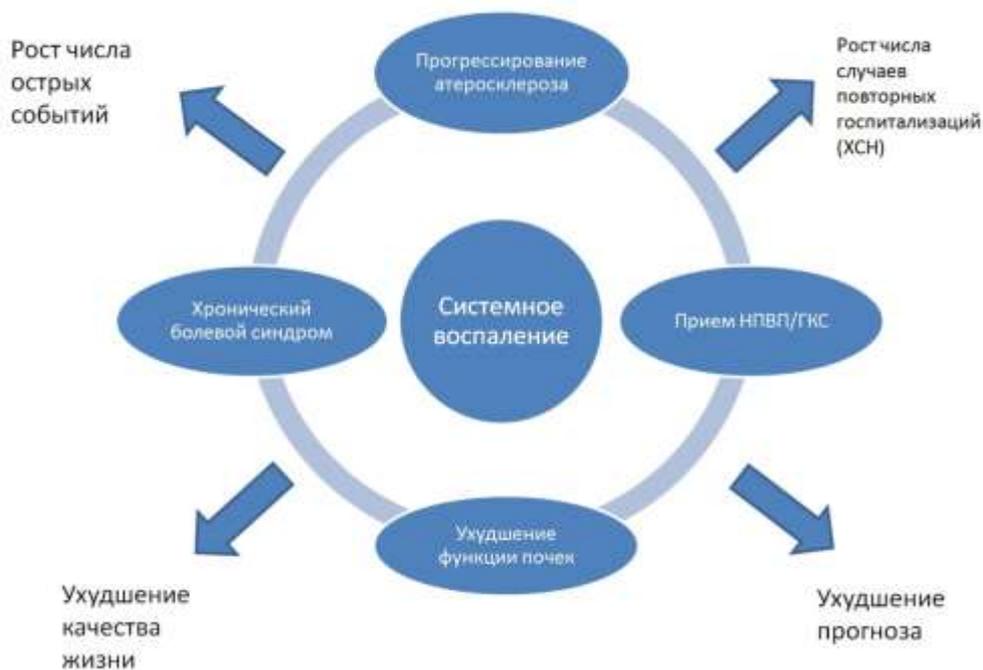


Рисунок 9.1. – Патогенетические взаимосвязи аутоиммунного воспаления и ХСН

В проведенном исследовании в группе пациентов с ХСН и РА наблюдается статистически значимо 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. При наличии данного заболевания пациенты вынуждены регулярно принимать НПВП, что, безусловно, имеет побочные эффекты. В 2016 году метаанализы по исследованию влияния НПВП на течение ХСН подтвердили негативное влияние ингибиторов циклооксигеназы-2 за счет блокирования синтеза простагландинов у пациентов с ХСН, повышения сосудистого сопротивления, снижения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и натрийуреза [279, 312]. В группе пациентов с ХСН и РА обнаружено статистически значимое снижение уровня СКФ, что может свидетельствовать об ухудшении почечной функции на фоне хронического аутоиммунного воспаления и приема НПВП: $72,5 \pm 21,1$ мл/мин/1,73м² в группе ХСН и РА и в $88,3 \pm 18,5$ мл/мин/1,73м² группе ХСН без РА ($p=0,001$). Также в группе пациентов с РА обнаружено статистически значимо сниженный уровень гемоглобина по сравнению с пациентами без РА: $113,01 \pm 14,06$ и $130,9 \pm 14,6$ г/л соответственно ($p=0,03$). Данное явление может быть объяснено, с одной стороны, влиянием системного воспаления, а также побочным действием базисной противовоспалительной терапии (метотрексат). Полученные данные согласуются и дополняют исследования других авторов, по мнению которых системное воспаление, прием НПВП и снижение СКФ могут выступать факторами декомпенсации основного ССЗ при РА [197].

С учетом этиологии сердечной недостаточности включенных в исследование пациентов – ИБС и АГ – одним из важных параметров течения ХСН в данном случае является оценка параметров липидограммы. По результатам исследования *CORONA*, у больных с ишемической этиологией ХСН применение статинов позволяет снизить риски повторных госпитализаций за счет снижения случаев декомпенсации сердечной недостаточности [253]. В отношении пациентов с ХСН и РА исследователями приводятся данные о существенном значении статинов у пациентов данной группы ввиду прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне длительного системного воспаления. Данное положение подтверждается имеющимися

исследованиями об улучшении показателей липидограммы при подавлении активности воспалительного процесса [236, 302]. В проведенном диссертационном исследовании в группе ХСН и РА выявлено статистически 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 ($p=0,001$); а также более низкие значения ХС-ЛПВП по отношению к группе без РА: $1,1 \pm 0,2$ и $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p=0,03$). Также в группе с ХСН и РА выявлено статистически значимое преобладание значения коэффициента атерогенности по сравнению с пациентами без РА: 4,0 против 2,2 ($p=0,001$). Полученные результаты одномоментного исследования указывают на значимо худшие показатели липидограммы у пациентов с ХСН и РА с учетом того, что пациенты обеих групп были сопоставлены по характеру и объему получаемой липидоснижающей терапии [30].

В группе пациентов с ХСН и РА обнаружены более высокие значения САД по сравнению с пациентами с ХСН без РА: 154,3 (115,2–169,3) и 135,4 (114,3–145,1) мм рт.ст. соответственно ($p=0,04$), а также ДАД: 80,2 (69–92,0) мм рт.ст. и 71 (61,2–82,9) мм рт.ст. ($p=0,02$) [27]. Необходимо отметить, что согласно современным исследованиям по данной тематике, рекомендованные уровни САД для пациентов с системными аутоиммунными патологиями имеют более низкие значения, чем указанные значения в рекомендациях по ведению пациентов с ХСН. В исследовании *G. Stojan* у пациентов с системной красной волчанкой было отмечено значимое снижение случаев острых сердечно-сосудистых событий на фоне достижения значений САД менее 132 мм рт.ст. [280]. К сожалению, подобных исследований у пациентов с ХСН и РА при оценке литературных источников нами обнаружено не было. Однако, учитывая другие работы, схожие с данной тематикой, наша позиция по важности контроля уровней АД у с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ и РА согласуется с мнением других исследователей [281].

С учетом отсутствия статистически значимых различий в объеме получаемой антигипертензивной терапии в обеих группах, все вышеуказанные

различия можно трактовать как одно из проявлений более выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушения почечной функции и регулярным приемом НПВП в группе ХСН и РА.

Роль влияния дислипидемии на течение ССЗ, в частности ХСН, при РА активно обсуждается, однако согласованного мнения по данному вопросу пока что нет. По данным мультицентрового регистра *ESPOIR*, пациенты, имеющие РА в умеренной и выраженной степени активности, принимающие статины в стандартных дозировках в связи с имеющейся у них дислипидемией на фоне ССЗ, не достигают целевых значений ХС-ЛПНП и ТГ по результатам 5-летнего периода наблюдения [214]. Таким образом, члены рабочей группы указывают на необходимость пересмотра критериев терапии и контроля дислипидемии у пациентов с РА. Участники рабочей группы по сердечно-сосудистой фармакотерапии Европейского общества кардиологов считают, что для пациентов с РА и ССЗ на фоне дислипидемии необходима особая стратификация риска в зависимости от степени активности РА и уровней ХС-ЛПНП и ТГ [241]. В работах с участием пациентов с РА на фоне 6-месячного лечения аторвастатином по итогу наблюдалось не только снижение уровней ХС-ЛПНП и ТГ, но и индекса *DAS28*, ФНО-альфа, СОЭ и СРБ [206].

Значительное внимание роли липидоснижающей терапии у пациентов с системными заболеваниями уделяется специалистами *EULAR*. В обновленном консенсусе по управлению сердечно-сосудистыми рисками при ревматической патологии (2022), указывается о ведущем значении статинов в снижении смертельных случаев от сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов. Ключевая рекомендация в данном вопросе – обязательное увеличение дозировки статинов с учетом индивидуальной переносимости пациента.

Влияние метотрексата в контроле параметров липидограммы у пациентов с ХСН и РА также активно обсуждается, однако данные противоречивы. Существует мнение о том, что данный препарат малоэффективен в отношении контроля дислипидемии у пациентов с РА. Однако по результатам

проспективного исследования *C. Roubille*, у пациентов с ССЗ и РА на фоне приема метотрексата отмечено замедление прогрессирования атеросклероза и статистически значимое уменьшение всех острых сердечно-сосудистых событий на протяжении всего периода наблюдения [293].

По данным проведенного нашего исследования в группе ХСН и РА такие показатели липидограммы, как ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ и КА, имеют значимо худшие значения по сравнению с пациентами без РА. Таким образом, мы допускаем применение более высоких дозировок статинов для пациентов с ХСН и РА с последующим контролем показателей липидограммы и печеночных трансаминаз с целью контроля побочных эффектов [28].

Одним из возможных симптомов течения ХСН могут быть нарушения ритма. Наиболее частой формой нарушения ритма у пациентов с ХСН является тахикардия, ФП, желудочковая экстрасистолия. По данным современных исследований, у пациентов с РА длительное системное воспаление, вызывающее оксидативный стресс, ишемию миокарда, симпатическую гиперактивацию, может провоцировать возникновение нарушений ритма. В основе данных патологических процессов лежит опосредованная аутоантителами ингибирование калиевых и кальциевых токов *L*-типа, *M2* – мускариновая холинергическая или бета-1 – сигнализация адренергических рецепторов [113]. По данным исследований, наличие хронического аутоиммунного процесса связано с двукратным увеличением частоты внезапной сердечной смерти [91].

В данном диссертационном исследовании в группе пациентов с ХСН и РА обнаружено статистически значимое преобладание средней максимальной суточной ЧСС по сравнению с пациентами без РА: 134 (98–133) и 119 (88–121) уд./мин соответственно ($p=0,02$); среднего числа наджелудочковых экстрасистол: 415 (235–625) против 210 (110–325) в группе ХСН без РА ($p=0,01$); а также преобладание среднего числа эпизодов депрессии сегмента ST более 0,1мВ: 15 (15–30) против 6 (4–17) ($p=0,01$) соответственно.

Полученные данные могут свидетельствовать о потенциальном негативном эффекте в отношении течения ХСН с РА в отдаленном прогнозе.

Всем пациентам с ХСН либо при подозрении на ее наличие необходимо исследование уровней *BNP* и *NT-proBNP*, а также проведение эхокардиографии. Уровень доказательности данных пептидов, по данным клинических рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с ХСН, – IС. Интересно отметить результаты сравнительного анализа уровней *NT-proBNP* в данном диссертационном исследовании: в группе пациентов с ХСН и РА уровень пептида имел статистически значимо меньшее значение по сравнению с пациентами без РА: 306,7 (225;391) пг/мл и 488,7 (355;638) пг/мл соответственно ($p=0,02$). Стоит учитывать, что обследуемые пациенты не имели статистически значимых различий в характере и объеме принимаемой терапии в отношении сердечной недостаточности, хотя базисная противовоспалительная терапия РА в группе пациентов с ХСН различалась [42]. Достаточно затруднительно объяснить причину данного феномена, так как, по данным литературных источников, указанных ранее, у пациентов с наличием хронического аутоиммунного системного процесса, в целом наблюдается более выраженные показатели натрийуретических пептидов, а также более высокая частота случаев острых сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении. В основном, исследования касающиеся пациентов с ХСН, опубликованные в литературных источниках, включают больных с III и IV ФК ХСН по *NYHA*.

При анализе опубликованных данных, по оценке исходов течения ХСН с сохранной и умеренно сниженной ФВЛЖ у пациентов с РА обнаружено не было. В данном исследовании между обследуемыми группами пациентов обнаружены статистически значимые различия в соотношении скорости раннего диастолического наполнения левого и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу: $16,3 \pm 1,4$ в группе ХСН и РА и $15,7 \pm 1,4$ в группе ХСН без РА ($p=0,04$). Также обнаружены статистически значимые различия между значениями максимальной скорости

трикуспидальной регургитации: $4,1 \pm 0,2$ в группе пациентов с ХСН и РА и $2,7 \pm 0,2$ в группе пациентов без РА ($p=0,01$). Статистически значимых различий в размерах камер и структурных параметрах миокарда (КДР, КСР, ЗСЛЖ, МЖП, ИММЛЖ, ИОЛП), а также ФВЛЖ получено не было ($p>0,05$) [45]. Работы на небольших группах достаточно противоречивы. По данным *B. Targońska-Stepniak* было установлено, что параметры диастолической дисфункции в группах с РА (на фоне приема метотрексата) и без РА статистически значимо не различаются. Но в проспективных наблюдениях изменение E/A , несмотря на низкую активность РА, усугубляются по мере нарастания костно-суставной деструкции [132]. Описанные выводы дополняются полученной в нашем исследовании, ассоциацией индекса *DAS28* и уровнем *NT-proBNP*. По результатам работы *B. Logstrup*, у 66 больных РА с ХСН наблюдались улучшение показателей ФВЛЖ, уменьшение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка на фоне приема метотрексата в комбинации с гидроксихлорохином [203].

С учетом данных из вышеописанных работ был проведен сравнительный анализ уровней *NT-proBNP* между пациентами группы ХСН и РА на фоне приема лефлуномида и пациентами без РА. В результате анализа статистически значимых различий между уровнями *NT-proBNP* получено не было: в группе пациентов с ХСН и РА уровень *NT-proBNP* составил $444,3$ ($325; 560$) пг/мл; в группе ХСН без РА – $488,7$ ($355; 638$) ($p=0,08$).

Полученные результаты указывают на то, что на фоне длительного приема метотрексата у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ обнаружено статистически значимое снижение уровня *NT-proBNP* по отношению к пациентам без РА. Стоит отметить, что в общей группе пациентов с ХСН и РА обнаружены статистически значимые прямые ассоциации некоторых показателей активности системного воспаления, интенсивности болевого синдрома с уровнем *NT-proBNP*: ВАШ и *NT-proBNP* ($r=0,32; p=0,02$); *DAS28* и *NT-proBNP* ($r=0,29; p=0,001$) [9].

Сопоставляя данные полученные в проведенной диссертационном исследовании с имеющимися в работами, следует отметить, что метотрексат, вероятно, может оказывать сдерживающее влияние на течение ХСН, о чем свидетельствуют данные сравнительного анализа, кроме того, данные корреляционного анализа метотрексата и *NT-proBNP* ($r=-0,28$; $p=0,04$), которые согласуются с имеющимися работами по данной тематике в современной литературе.

При оценке показателей иммуновоспалительного статуса в группе пациентов с ХСН и РА выявлены значительные изменения по сравнению с пациентами без РА, а также ассоциации и взаимосвязи, указывающие на особенности течения сердечной недостаточности у пациентов с РА. В первую очередь, в основной группе выявлено статистически значимое преобладание значений следующих цитокинов: 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 ($3,4 \pm 1,9$ пг/мл и $1,6 \pm 0,4$ в группе сравнения, $p=0,0001$). Значимое повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с РА закономерно отражает провоспалительную реакцию в ответ на активацию макрофагов и *T*-клеток, что в свою очередь стимулирует иммунный процесс. Иммунный ответ негативно сказывается на изменении параметров, отражающих тяжесть течения сердечной недостаточности. В пользу данного утверждения выступают статистически значимая ассоциация ИЛ-6 с *NT-proBNP* ($r=0,36$; $p=0,004$), с точки зрения математического анализа, указывающая на увеличение концентрации пептида на фоне активации иммуновоспалительного процесса. Далее в диссертации с помощью логистического регрессионного анализа было показано, что рост концентрации ИЛ-6 в группе пациентов с ХСН и РА ассоциирован с увеличением концентрации *NT-proBNP* (F – критерий =17,6, коэффициент $R^2 = 0,29$, $p=0,03$); ХС – ЛПНП и ТГ (F – критерий =23,6, коэффициент $R^2 = 0,3$, $p=0,04$), а также с уровнем СКФ (F – критерий =24, коэффициент $R^2 = 0,3$, $p=0,04$). Полученные результаты статистического анализа, могут указывать на риск декомпенсации

течения ХСН при нарастании активности РА [4, 6, 33]. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведения проспективных исследований.

Значительное внимание в данной работе было уделено роли галектина-3 в изучаемой ассоциации ХСН и РА. Галектин-3 – бета-галактозид, кодируемый геном *LGALS3*, играет важную роль в межклеточной адгезии, межклеточных взаимодействиях, активации макрофагов, ангиогенезе, метастазировании, апоптозе. По данным литературных источников, увеличение галектина-3 у пациентов с ХСН свыше 17,8 нг/мл сопряжено с высоким риском декомпенсации и повторных госпитализаций, а также является признаком фибрирования миокарда [125]. Наряду с галектином-3 в данной диссертационной работе также был изучен пентраксин-3 – маркер развития эндотелиальной дисфункции и вторичного ангиогенеза. По данным литературных источников, значение пентраксина-3 для пациентов с уровнем выше 3,64 пг/мл сопряжено с высоким риском декомпенсации течения сердечной недостаточности [118, 255].

Таким образом, при сравнительном анализе уровней *NT-proBNP* у пациентов с ХСН и РА, чей уровень галектина-3 и пентраксина-3 был равен или больше вышеуказанных значений, т.е. свыше 17,8 нг/мл и 3,54 пг/мл соответственно (подгруппа 1), обнаружено статистически значимое повышение значения пептида 535 (502 – 610) пг/мл по отношению к пациентам чьи значения галектина-3 и пентраксина-3 меньше ранее указанных значений (подгруппа 2): 475 (450 – 510) пг/мл ($p=0,04$). Также у пациентов с ХСН и РА между исследуемыми подгруппами обнаружены статистически значимые различия в выраженности симптомов сердечной недостаточности. У пациентов с более высокими значениями галектина-3 и пентраксина-3 наблюдалось статистически значимое преобладание одышки и утомляемости [5]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН и РА наблюдается более выраженное проявление симптомов сердечной недостаточности, в особенности на фоне повышения уровней галектина-3 и

пентраксина-3, а также увеличения уровня *NT-proBNP*, указывающих на возможное утяжеление течения сердечной недостаточности. В пользу последнего утверждения указывают статистически значимые корреляции галектина-3 с *NT-proBNP* ($r=0,26$; $p=0,001$) и ИММЛЖ ($r=0,25$; $p=0,007$), а также пентраксина-3 с ИММЛЖ ($r=0,28$; $p=0,009$) в группе ХСН и РА. Более детально данная взаимосвязь изучена в регрессионной модели. Для ассоциации галектина-3 и пентраксина-3 с *NT-proBNP*, *F*-критерий составил 17,6, коэффициент $R^2 = 0,29$, что указывает на умеренную силу ассоциации исследуемых признаков.

Также по результатам регрессионного анализа обнаружены ассоциации галектина-3 ($r=0,3$; $p=0,001$) и пентраксина-3 ($r=0,4$; $p=0,003$) с ХС-ЛПНП; и галектина-3 ($r=0,3$; $p=0,004$), и пентраксина-3 ($r=0,4$; $p=0,003$) с ТГ. *F*-критерий для данной модели составил 23,6, коэффициент $R^2 = 0,3$, что указывает на умеренную силу ассоциации исследуемых признаков. Модель продемонстрировала взаимосвязь галектина-3 и пентраксина-3 с одним из важнейших факторов прогноза ХСН – СКФ. Это особенно важно в случае с РА ввиду хронического системного воспаления и регулярного приема НПВП. Общие данные модели (*F*-критерий = 24, коэффициент $R^2 = 0,3$) также указывают на наличие умеренной корреляции между исследуемыми признаками [35, 37].

Подобных работ по изучению патогенетических ассоциаций галектина-3 и пентраксина-3 у пациентов с ХСН и РА с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ нами обнаружено не было. Однако мы полагаем, что данные маркеры могут быть полезны в практической деятельности для дополнительной оценки тяжести сердечной недостаточности и прогнозирования.

Одной из задач диссертационного исследования являлись оценка качества жизни пациентов с ХСН и РА, и влияние на него хронического аутоиммунного воспалительного процесса. Анализ параметров качества жизни проводился с помощью стандартизированного опросника *SF-36*. На фоне хронического системного воспалительного процесса у пациентов с РА были выявлены

следующие статистически значимо худшие показатели: *body pain (BP)* – интенсивность боли ($40,1 \pm 10,3$ в группе ХСН и РА и $53,5 \pm 15,3$ 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 $45,6 \pm 10,3$ в группе ХСН без РА, $p=0,03$); *role-emotional (RE)* – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (34 ± 1 и $56,3 \pm 15,7$ соответственно, $p=0,02$) [8].

Проведена оценка возможных ассоциаций параметров качества жизни с показателями, отражающие течение сердечной недостаточности. В группе ХСН и РА выявлены прямая статистически значимая ассоциация показателя *BP* с ИММЛЖ ($r=0,28$; $p=0,001$) и обратная корреляция с ФВЛЖ ($r=-0,28$; $p=0,001$), а также *BP* с пентраксином-3 ($r=0,29$; $p=0,009$). Вероятно, усиление интенсивности болевого синдрома может не только ухудшать субъективное состояние пациентов, но и, возможно, приводить к дестабилизации течения сердечной недостаточности. В группе пациентов с ХСН без РА подобных ассоциаций обнаружено не было. Стоит отметить, что сравнительная оценка параметров *SF-36* в зависимости от ФВЛЖ (сохраненная либо умеренно сниженная) никак не повлияла на данные показатели. Таким образом, следует заключить, что при ведении пациентов с ХСН и РА, помимо стандартных клинических лабораторных данных, необходимо обращать внимание и на показатели качества жизни, а также оценить возможные способы их модификации с целью не только улучшения субъективного состояния пациентов, но и профилактики возможной декомпенсации сердечной недостаточности.

Изучение влияния базисной противовоспалительной терапии на течение сердечной недостаточности является одной из задач в данной диссертационной работе. В настоящее время доказано, что метотрексат, подавляя образование таких медиаторов, как интерлейкин-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа, снижает риск развития острых событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [109]. Однако исследования о влиянии метотрексата на течение и прогноз ХСН

с сохраненной и умеренно сниженной ФВЛЖ противоречивы. Ранее в обсуждении было отмечено, что в группе пациентов с ХСН и РА на фоне метотрексата отмечается статистически значимо меньшее значение *NT-proBNP*, по сравнению с пациентами, принимавшими лефлуномид. Также была проведена оценка других параметров на фоне приема метотрексата. У пациентов с ХСН и РА на фоне приема метотрексата наблюдаются статистически значимо меньшие концентрации иммуномодулирующих цитокинов, по сравнению с пациентами на фоне лефлуномида. Для ИЛ-6 уровни составили $18,3 \pm 5,05$ в подгруппе пациентов, принимавших метотрексат, и $29,5 \pm 7,05$ пг/мл, принимавших лефлуномид ($p=0,01$); галектин-3: $14,6 \pm 9,8$ и $17,9 \pm 2$ нг/мл соответственно ($p=0,04$); пентраксин-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 наблюдались менее выраженная интенсивность болевого синдрома (*BP*), а также статистически значимо лучшие показатели ролевого (*RP*) и эмоционального функционирования (*RE*). Таким образом, можно выделить положительное влияние метотрексата не только на снижение активности воспалительного процесса, но и на показатели качества жизни пациентов [13]. Однако стоит заметить, что все вышеуказанные данные получены на основании одномоментного поперечного исследования, поэтому была проведена оценка концентрации галектина-3 и пентраксина-3 в зависимости от длительности приема определенной базисной противовоспалительной терапии РА у пациентов с ХСН. В подгруппе пациентов на фоне приема метотрексата наблюдалось статистически значимое снижение концентрации галектина-3 и пентраксина-3. Причем стоит отметить стабильную динамику снижения уровня маркеров. На фоне лефлуномида аналогичной динамики выявлено не было ($p>0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что прием метотрексата у пациентов с РА, страдающих сердечной недостаточностью, положительно отражается на снижении концентрации таких иммуномодулирующих цитокинов, как ИЛ-6, галектина-3 и пентраксина-3, что, учитывая их свойства,

может положительно отразиться на замедлении процесса фиброзирования миокарда.

Для более детального понимания патогенетических взаимосвязей сердечной недостаточности и РА проведен анализ возможных ассоциаций показателей системного воспаления с параметрами тяжести хронической сердечной недостаточности. В группе пациентов с ХСН и РА выявлены статистически значимые прямые ассоциации индекса активности РА – *DAS28* с *NT-proBNP* ($r=0,29$; $p=0,009$), а также ВАШ с *NT-proBNP* ($r=0,32$; $p=0,007$). Полученные ассоциации, вероятно, отражают возможность риска декомпенсации сердечной недостаточности на фоне роста активности РА и интенсивности болевого синдрома. Также была выявлена статистически значимая прямая слабая корреляция ИЛ-6 с *NT-proBNP* [4]. В современных публикациях указываются данные о значении повышения концентрации интерлейкина-6 как маркера дестабилизации течения сердечной недостаточности. Особенно это касается больных с коморбидными ассоциациями [130]. Также выявлены статистически значимые корреляции ИЛ-10 с *NT-proBNP* и ФВЛЖ, что, вероятно, обусловлено его активацией в ответ на системный воспалительный процесс. По данным *M.J. Mahmoudi*, пациенты с повышенными уровнями ИЛ-10 имеют более высокий риск как развития сердечной недостаточности так и ее прогрессирования [189]. Таким образом, полученные результаты диссертационного исследования дополняют имеющиеся публикации об особенностях иммунопатогенетических взаимосвязей у пациентов с ХСН и РА.

Учитывая результаты анализа ассоциаций метотрексата с иммуновоспалительными показателями течения РА, а также с галектином-3 и пентраксином-3, проведен корреляционный анализ между метотрексатом и показателями, отражающими тяжесть течения, а также риски неблагоприятного исхода ХСН в группе пациентов с РА. Обнаружена обратная статистически значимая корреляция между приемом метотрексата и выраженностью одышки ($r=-0,34$; $p=0,02$) и утомляемостью ($r=-0,27$; $p=0,003$). Обнаружена

статистически значимая обратная корреляция между приемом метотрексата и уровнем *NT-proBNP* ($r=-0,28$; $p=0,04$). Полученные данные могут свидетельствовать в пользу метотрексата, как стабилизирующего фактора для ХСН у пациентов с РА.

Ранее в диссертации у пациентов с ХСН и РА были продемонстрированы значимо худшие значения по всем показателям липидограммы по сравнению с пациентами без РА, а также статистически значимые ассоциации, полученные с помощью логистического регрессионного анализа, галектина-3 и пентраксина-3 с ХС-ЛПНП и ТГ. В результате проведенного корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая корреляция между приемом метотрексата и ХС-ЛПВП ($r=0,31$; $p=0,001$), а также статистически значимая обратная корреляция между приемом метотрексата и галектином-3 ($r=-0,29$; $p=0,004$). Учитывая полученные корреляции, мы полагаем, что в совокупности с вышеуказанными данными метотрексат может оказывать стабилизирующее действие на указанные показатели оценки течения сердечной недостаточности.

На завершающем этапе диссертационного исследования в общем числе пациентов с ХСН и РА (вне зависимости от ФК ХСН, уровня ФВЛЖ, а также и вида принимаемой базисной противовоспалительной терапии) выявлено статистически значимое преобладание случаев определенных факторов, которые, по данным клинических рекомендаций, сопряжены с риском декомпенсации сердечной недостаточности. Выявлено преобладание случаев дислипидемии ($p=0,04$), нарушений ритма сердца ($p=0,001$), снижение уровня СКФ <90 мл/мин/1,73м² ($p=0,03$). Также в группе пациентов с ХСН и РА весомым фактором возможной декомпенсации сердечной недостаточности является регулярный прием НПВП. Регрессионный анализ выявил, что у 58,4 % пациентов с ХСН и РА при наличии уровня галектина-3 $\geq 15,1$ нг/мл и уровня пентраксина-3 $\geq 2,5$ пг/мл наблюдается одновременное сочетание таких факторов декомпенсации ХСН, как недостижение целевых значений АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), снижение СКФ <90 мл/мин/1,73м² и нарушение липидного обмена. Стоит отметить, что значения галектина-3 в данной модели на 15,2 %

меньше порогового стандартизированного значения данного цитокина, указанного в литературных источниках, который ассоциирован с неблагоприятным исходом сердечной недостаточности. Значение пентраксина-3 в данной модели меньше стандартизированного на 30,5 % [35, 37].

Таким образом, по нашему мнению, ключевыми патогенетическими особенностями течения ХСН у пациентов с РА являются 4 ключевые позиции: недостижение целевых значений АД, худшие показатели дислипидемии, снижение уровня СКФ и повышенные значения иммуновоспалительных цитокинов, которые по результатам проведенного анализа имеют ряд значимых ассоциаций с параметрами оценки тяжести ХСН.

Результаты регрессионного анализа выявили значимые ассоциации метотрексата с уменьшением частоты проявления факторов декомпенсации декомпенсации ХСН, а также кратности приема НПВП.

Проведенное диссертационное исследование позволило установить ряд особенностей ХСН у пациентов с РА. По сравнению с пациентами без РА, выявлены значимо худшие показатели качества жизни, сниженный уровень СКФ, показатели липидограммы. В данной группе пациентов наблюдается статистически значимо повышенный уровень ИЛ-6, галектина-3 и пентраксина-3 по сравнению с пациентами без РА, а также статистически значимо сниженный уровень гемоглобина. Между иммуномодулирующими цитокинами и параметрами критериями тяжести сердечной недостаточности выявлены ассоциации, которые с большой долей вероятности указывают на повышенный риск развития декомпенсации ХСН у пациентов с РА [17, 18]. В подгруппе пациентов с ХСН и РА, принимающих метотрексат, выявлены математические связи, указывающие на его потенциальное благоприятное действие в отношении течения сердечной недостаточности и параметров липидограммы. Полученные результаты нуждаются в сопоставлении с особенностями патогенетической терапии ХСН, что более объективно отразит данные по улучшению прогноза пациентов, как для заболевания, так и для жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 лефлуноמיד. 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 лефлуноמיד ($p=0,01$); 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дальнейшие исследования могут посвящены проспективному наблюдению больных с ХСН и РА на фоне терапии метотрексатом, генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназ. Интерес представляет оценка динамики лабораторно-инструментальных параметров (уровня *NT-proBNP*, параметров липидограммы, галектина-3 и пентраксина-3). Наибольшее значение, по нашему мнению имеет сравнительная длительная проспективная оценка исходов у пациентов с ХСН и РА, принимающих метотрексат и другие базисные противовоспалительные препараты (лефлуномид, сульфасалазин), а также генно-инженерные биологические препараты разных механизмов действия и ингибиторов янус-киназ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АМФК	аденозинмонофосфаткиназа
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРА	аспартатаминотрансфераза
АСК	антагонисты рецепторов ангиотензина
АСТ	ацетилсалициловая кислота
БА	бронхиальная астма
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГКС	глюкокортикостероиды
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДД	диастолическая дисфункция
ДКМП	диастолическая кардиомиопатия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
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
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КСО	конечный систолический объем
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
МЖП	межжелудочковая перегородка
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОХ	общий холестерин
ПГ	простагландины
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	C – реактивный белок
ТГ	триглицериды

ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТИМП	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УО	ударный объем
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	хроническая почечная недостаточность
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
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
<i>AHA</i>	<i>American heart association</i>
<i>BNP</i>	мозговой натрийуретический пептид
<i>BP</i>	интенсивность боли
<i>CEC</i>	способность оттока холестерина из сыворотки

<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>NFkB</i>	ядерный фактор каппа- <i>B</i>
<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>VEGF</i>	эндотелиальный фактор роста сосудов
<i>VT</i>	жизненная активность
<i>SD</i>	стандартное отклонение
<i>SF</i>	социальное функционирование

<i>SPECT</i>	<i>single-photon emission computed tomography</i>
<i>ST-2</i>	<i>stimulates growth factor</i>
<i>TGF-beta</i>	трансформирующий фактор роста
<i>U</i>	критерий Манна – Уитни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анкудинов, А.С. 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.
2. Анкудинов, А.С. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Кардиология. – 2018. – Т. 58. № 10S – С.4–8. DOI:10.18087/cardio.2495
3. Анкудинов, А.С. 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.
4. Анкудинов, А.С. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Кардиоваскулярная патология и профилактика. – 2020. – Т. 19. № 3. – С. 181-185. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2382
5. Анкудинов, А.С. 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

6. Анкудинов, А.С. 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_1
7. Анкудинов, А.С. 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-fraktsiey-vybrosa-levogo-zheludochka-urovнем-predserdnogo-natriyureticheskogo-peptida-u-patsi> (дата обращения: 24.01.2022)
8. Анкудинов, А.С. 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
9. Анкудинов, А.С. 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.
10. Анкудинов, А.С. 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. 6.
11. Анкудинов, А.С. Взаимосвязь боли, интенсивности воспаления и морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с хронической

- сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 128.
12. Анкудинов, А.С. 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 форумв (Санкт-Петербург, 2022). – СПб., 2022. – С. 34.
13. Анкудинов, А.С. 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.
14. Анкудинов, А.С. 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.
15. Анкудинов, А.С. 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.
16. Анкудинов, А.С. 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.

17. Анкудинов, А.С. 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
18. Анкудинов, А.С. Иммунологическая оценка процесса фиброобразования 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
19. Анкудинов, А.С. 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.
20. Анкудинов, А.С. 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.
21. Анкудинов, А.С. 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.
22. Анкудинов, А.С. Корреляция боли и уровня предсердного натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ревматоидным артритом / А.С. Анкудинов // Форум 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

23. Анкудинов, А.С. 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.
24. Анкудинов, А.С. 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.
25. Анкудинов, А.С. 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/YMJ.2019.68.27
26. Анкудинов, А.С. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне заболеваний суставов: учебное пособие / А.С. Анкудинов. – Иркутск, 2019. – 32 с.
27. Анкудинов, А.С. 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.
28. 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

29. Анкудинов, А.С. 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.
30. Анкудинов, А.С. 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
31. Анкудинов, А.С. 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.
32. Анкудинов, А.С. 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
33. Анкудинов, А.С. 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
34. Анкудинов, А.С. 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: 02.01.2022)
35. Анкудинов, А.С. 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
36. Анкудинов, А.С. 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: 23.01.2022)
37. Анкудинов, А.С. 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. DOI: 10.17513/spno.31085
38. Анкудинов, А.С. 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.
39. Анкудинов, А.С. 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.
40. Анкудинов, А.С. 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.

41. Анкудинов, А.С. Современные методы диагностики хронической сердечной недостаточности. Возможности иммунологических маркеров: учебное пособие / А.С. Анкудинов. – Иркутск, 2021. – 32 с.
42. Анкудинов, А.С. 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
43. Анкудинов, А.С. Хроническая сердечная недостаточность и ревматоидный артрит: коморбидность или этиопатогенетическая взаимосвязь? / А.С. Анкудинов // Конгресс сердечная недостаточность: материалы конгресса (Москва, 2018) – М., 2018. – С. 28.
44. Анкудинов, А.С. Хроническая сердечная недостаточность и ревматоидный артрит: современное представление коморбидной ассоциации: монография / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин; Ред. И.В. Малов; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Иркутск: ИНЦХТ, 2022. – 90 с. ISBN 978-5-98277-351-7.
45. Анкудинов, А.С. 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
46. Анкудинов, А.С. 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.
47. Верткин, А.Л. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике / А.Л. Верткин,

- А.В. Носова, В.А. Алисов // *Consilium medicum*. – 2013. – Т.15. № 3. – С. 63–67.
48. Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, А.В. Мартынова [и др.] // *Научно практическая ревматология*. – 2019. – Т.57, № 5. – С. 517–522.
49. Дзуева, С.С. Оценка качества жизни при сердечно-сосудистых заболеваниях / С.С. Дзуева, З.А. Ахубекова, Ф.А. Жамборова // *Трудный пациент*. – 2018. – Т. 16, № 10. – С. 6–9.
50. Закирова, Н.Э. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, Д.Ф. Низамова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 36–41. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-07
51. Каграманова, С.Р. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности / С.Р. Каграманова, Е.Н. Чичерина // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2019. – № 3. – С. 96–100. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-3-96-100
52. Каратеев, А.Е. Клинические рекомендации: Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно // *Современная ревматология*. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 424. DOI: 10.3109/03009740903079321
53. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4–13. DOI: 10.18087/cardio.2021.5. n1530
54. Кольцов, А.В. Опыт использования валсартан+сакубитрил у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Кольцов, О.А. Калимулин, В.А.

- Качанов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14. № 2. – С. 53–58. DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.91.36.012
55. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. № 1. – С. 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
56. Маркеры миокардиального фиброза при коронарной патологии / В.А. Разин, Р.Х. Гимаев, Е.В. Чернышева [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 19–23.
57. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогада [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 12. – С. 131–142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
58. Насонов, Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Галушко // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 5. – С. 4–9.
59. Насонов, Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6
60. Насонов, Е.Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. № 5. – С. 4–12. DOI: 10.17116/terarkh20168854-12
61. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеин ассоциированной фосфолипазы A2 / А.Т. Тепляков, Е.В.

- Гракова, В.В. Валюжин [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. С. 50–60.
62. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55. № 5. – С.12–21. DOI:10.18565/cardio. 2015.5.12–21
63. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, Д.Ф. Салтыкова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22–28.
64. Повреждение эндотелия и циркадный профиль артериального давления при ревматоидном артрите / Н. П. Шилкина, И. Е. Юнонин, С. В. Бутусова [и др.] // Терапевтический архив – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052
65. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II) / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал хроническая сердечная недостаточность. – 2006. – Т.7, № 3. – С. 112–115.
66. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 305 с.
67. Стимулирующий фактор роста ST2 – новый маркер госпитальных осложнений инфаркта миокарда / Ю.А. Дылеева, О.В. Груздева, Е.Г. Учасова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, №9. – С. 87– 91. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-87-91
68. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. 2021 https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2 (дата обращения: 18.02.2022)

- 69.Фомин, И. В. Хроническая ХСН в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 8. – С. 7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- 70.Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И.В. Фомин // В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 7–77.
- 71.Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н.А. Козиолова, Ю.Н. Никонова, Я. Э. Шилова [и др.] // Журнал хроническая сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 14–21.
- 72.Хроническая ХСН у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики / Д.С. Новикова, Е.В. Удачкина, И.Г. Кириллова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 6. – С. 870–878. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886
- 73.Хроническая ХСН у больных ревматоидным артритом (часть III): трудности диагностики / Д.С. Новикова, Е.В. Удачкина, И.Г. Кириллова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 820–830. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-820-830
- 74.Хроническая ХСН. Клинические рекомендации. 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156> (дата обращения: 07.10.2021).
- 75.Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая ХСН с сохранной фракцией выброса / А.А. Щендрыгина, К.А. Жбанов, Е.В. Привалова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 128 –136. DOI: 10.18087/cardio.2020.11. n1222
- 76.Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Журнал ХСН. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 299–305.

- 77.2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – N 69. – P. 1580–1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
- 78.2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis / J.A. Singh, K. G. Saag, S. L. Bridges [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2016. – Vol. 68, N 1. – P. 1–26. DOI: 10.1002/art.39480
- 79.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, N 27. – P.2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 80.2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation* – 2017. – Vol. 136, N 6. – P. 137–161. DOI:10.1161/CIR.0000000000000509
- 81.2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). M. Valgimigli, H. Bueno, A.B. Byrne [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, N 3. – P. 213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
- 82.2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, / B. Williams, M. Giuseppe, W. Spiering, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018 – Vol. 39, N 1. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339

- 83.2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis / R. Osthoff, K. Niedermann, J. Braun [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77, N 9. – P. 1251–1260. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213585
- 84.2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, N 36. – P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- 85.Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis / K. Khunti, I. Squire, K.R. Abrams [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – Vol. 6, N 5. – P. 571–576. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.03.013.
- 86.Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing? / T. Reichlin, R. Abächerli, R. Twerenbold [et al.] // *Swiss Med Wkly*. – 2016. – Vol. 146: w14303. DOI: 10.4414/smw.2016.14303. eCollection 2016
- 87.Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research / A. Y. Gasparyan, L. Ayvazyan, G. Cocco [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18, N 11. – P.1543–1555. DOI:10.2174/138161212799504759
- 88.Ajeganova, S. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial / S. Ajeganova, B. Svensson, I. Hafström // *IBMJ Open*. – 2014. – Vol. 7, N 4: e004259. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004259
- 89.Alemzadeh-Ansari, M. J. Chronic pain in chronic heart failure: a review article / M. J. Alemzadeh-Ansari, M. M. Ansari-Ramandi, N. Naderi // *The Journal of Tehran University Heart Center*. – 2017. – Vol. 12, N 2. – P. 49–56.
- 90.Analysis of left ventricular volumes and function—a multicenter comparison of cine ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography / R. Hoffmann, G. Barletta, S. von Bardeleben [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2014. – Vol. 27. – P. 292–301

91. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS / V. B. Patel, N. Clarke, Z. Wang [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2014. – Vol. 66. – P. 167-176. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.11.017
92. Anti-remodeling and anti-fibrotic effects of the neuregulin-1 β glial growth factor 2 in a large animal model of heart failure / C.L. Galindo, E. Kasasbeh, A. Murphy [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3, N 5: e000773. DOI: 10.1161/JAHA.113.000773
93. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases / N.A.B., Ntusi, J.M. Francis, E. Sever [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 270. – P. 253–259. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099
94. Anyfanti, P. Association of galectin-3 with markers of myocardial function, atherosclerosis, and vascular fibrosis in patients with rheumatoid arthritis / P. Anyfanti, E. Gkaliagkousi, E. Gavriilaki // *Clinical Cardiology*. – 2019. – Vol. 42, N 1. – P. 62–68. DOI: 10.1002/clc.23105
95. Armstrong, D.J. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher brain natriuretic peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects / D.J. Armstrong, P.V. Gardiner, M.J. O'Kane // *Ulster Medical Journal*. – 2010. – Vol. 79, N 2. – P.82–84.
96. Asanuma, Y.F. Plasma pentraxin 3 is associated with progression of radiographic joint damage, but not carotid atherosclerosis, in female rheumatoid arthritis patients: 3-year prospective study / Y.F. Asanuma, Y. Aizaki, H. Noma // *Modern Rheumatology*. – 2020. – Vol. 30, N 6. – P. 959–966. DOI: 10.1080/14397595.2019.1681583
97. Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries / S. Rajan, M. McKee, S. Rangarajan [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77, N 10. – P. 1052–1063. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1351

98. Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5 / K.V. Engebretsen, K. Skårdal, S. Bjørnstad [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2014. – Vol. 76. – P. 148–157. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.008
99. Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signaling pathways. B. Shen, C. Zhao, Y. Wang [et al.] / *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 23, N 6. – P. 4063–4075. DOI: 10.1111/jcmm.14293
100. Benacka, J. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients / J. Benacka, P. Blazicek, M. Belansky // *Bratislavske Lekarske Listy* – 2017. – Vol. 118, N 1. – P.28 – 33. DOI: 10.4149/BLL_2017_006
101. Bernatsky, S. Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis / S. Bernatsky, M. Hudson, S. Suissa // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44, N 5. – P. 677–680. DOI: 10.1093/rheumatology/keh610.
102. Birkeland, K.I. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study / K. I. Birkeland, J. Bodegard, J. W. Eriksson // *Diabetes, obesity and metabolism*. – 2020. – Vol. 22, N 9. – P.1607–1618. DOI: 10.1111/dom.14074
103. Borlaug, B.A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, N 9. – P. 559–573. DOI: 10.1038/s41569-020-0363-2
104. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy / H.V. Udachkina, D.S. Novikova, T.V. Popkova [et al.] // *Rheumatology International*. – 2018. – Vol. 38, N 2. – P. 211–217. DOI: 10.1007/s00296-017-3860-9
105. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases / M. Monica, P. Balsam, P. Lodzinski // *Circulation Journal*. – 2020. – Vol. 84, N 5. – P. 685–694. DOI: 10.1253/circj. CJ-19-0705.

106. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature / C. Chatre, F. Roubille, H. Vernhet [et al.] – 2018. – Vol. 41, N 10. – P.919 – 931. DOI:10.1007/s40264-018-0689-4
107. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis / V. Pascale, R. Finelli, R. Giannotti [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 58–67. DOI:10.1038/s41598-018-24323
108. Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor / Z. Wang, D.J. Stuckey, C.E. Murdoch [et al.] // Cell Death & Disease. – 2018. – Vol. 9, N 6. – P. 613. DOI:10.1038/s41419-018-0573-2
109. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis / T.V. Popkova, D.S. Novikova, E.L. Nasonov [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 22. – P. 1903–1910. DOI: 10.2174/0929867322666150415122039
110. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis / P.C. Taylor, M.E. Weinblatt, G.R. Burmester [et al.] // Arthritis & Rheumatology – 2019. – Vol. 71, N 7. – P. 1042–1055. DOI:10.1002/art.40841
111. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor / C. Charles-Schoeman, P. Wicker, M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2016. – Vol. 46, N 3. – P. 261 – 271. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.014.
112. Carrea, A. The mRNA levels of TGF- β Type II receptor splice variants in monocytes are associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis / A. Carrea, M. A. Preisegger, J. V. Zamora // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2021. – Vol. 39, N 2. – P. 310–318.
113. Castellon, X. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction / X. Castellon, V. Bogdanova // Aging and Disease. – 2016. – Vol. 7, N 1. – P:81–89. DOI: 10.14336/AD.2015.0803
114. Celeste, F. The evolving role and use of echocardiography in the evaluation of cardiac source of embolism / F. Celeste, M. Muratori, M. Mapelli // Journal of

- Cardiovascular Echography. – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 33–44.
DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_1_17
115. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100 000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) / K.F. Adams Jr, C.C. Fonarow, C.L. Emerman [et al.] // American Heart Journal. – 2005. – Vol. 149. – P. 209–215.
116. Chen, Y.F. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation / Y.F. Chen, P. Jobanputra, P. Barton // Health Technology Assessment. – 2008. – Vol. 12, N 11. – P.1–278. DOI: 10.3310/hta12110.
117. Chronic neuregulin-1beta treatment mitigates the progression of postmyocardial infarction heart failure in the setting of type 1 diabetes mellitus by suppressing myocardial apoptosis, fibrosis, and key oxidant-producing enzymes / M. Gupte, H. Lal, F. Ahmad [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2017. – Vol. 23, N 12. – P.887–899. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.08.456
118. Circulating levels of osteoprotegerin, osteocalcin and osteopontin in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L. N. Liu, Y. M. Mao, C. N. Zhao [et al.] // Immunological Investigations. – 2019 – Vol. 48, N 2. – P. 107–120. DOI: 10.1080/08820139.2018.1510957
119. Circulating neuregulin-1 β in heart failure with preserved and reduced left ventricular fraction / C. Hage, E. Wardell, C. Linde [et al.] // ESC Heart Failure. – Vol. 2020. – Vol. 7, N 2. – P. 445–455. DOI: 10.1002/enf2.12615
120. Cleland, J. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis / J. Cleland // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24, N 5. – P. 442–463. DOI:10.1016/S0195-668X (02) 00823–0
121. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review / S. Bacchi, P. Palumbo, A. Sponta [et al.] // Anti-inflammatory Anti-allergy Agents in

- Medical Chemistry. 2012. – Vol.11, N 1. – P. 52–64. DOI: 10.2174/187152312803476255
122. Clinical relevance of rehospitalizations for unstable angina and unplanned revascularization following acute myocardial infarction / Supriya S. Shore, K. G. Smolderen, J. A. Spertus [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, N 8. DOI: 10.1161/JAHA.115.003129. e003129.
123. Colchicine in patients with chronic coronary disease / S.M. Nidorf, A.T. Fiolet, A. Mosterd [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – P. 1838-1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
124. Comparative histopathological analysis between tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid arthritis / N. Kaibara, H. Yamada, T. Shuto [et al.] // *Histopathology*. – 2008. – Vo. 52, N 7. – 856 – 864.
125. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as bio-markers for the diagnosis of heart failure / S.Y. Sheng, S. Bing S, D. Lan [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2014. – Vol. 11, N 1. – P. 79–82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.014
126. Comparison of the risks of hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and etanercept / E. Generali, C. Carrara, G. Selmi [et. al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2018. – Vol. 36. – P. 310–313.
127. Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study / A.M. van Sijl, M. Boers, A.E. Voskuyl [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9: e87965. DOI: 10.1371/journal.pone.0087965
128. Crystian, B. Oliveira co-occurrence of chronic musculoskeletal pain and cardiovascular diseases: a systematic review with meta-analysis / C. B. Oliveira, G. C. Maher, M. R. Franco // *Pain Medicine*. – 2019. – Vol. 21, N 6. – P.1106–1121. DOI: 10.1093/pm/pnz217
129. Decrease in cardiovascular event excess risk in rheumatoid arthritis since b2000': a meta-analysis of controlled studies / E. Filhol, C. Gaujoux-Viala, B.

- Combe [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76. – P.1–113.
DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4415.
130. Demographic and clinical factors associated with increased il-6 levels in ambulatory patients with chronic heart failure *Georgian med news* / N. Gulatava, N. Tabagari, T. Talakvadze [et al.] // *Georgian Medical News*. – Vol. 308. – P. 52–58.
131. Diagnostic power of galectin-3 in rheumatic diseases / E. Gruszewska, B. Cylwik, E. Gińdzieńska-Sieśkiewicz [et al.] // *Journal of Clinic Medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 10. – P. 3–9. DOI: 10.3390/jcm9103312
132. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity / B. Targońska-Stępiak, M. Biskup, W. Biskup [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2019. – Vol. 38, N 4. – P. 1131–1137. DOI: 10.1007/s10067-018-4369-7
133. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / S. de Denu, J. Lavoie, A. Ducharme [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 28, N 1. – P. 62–68.
134. Differences in HDL-cholesterol efflux capacity between patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / J.C. Quevedo-Abeledo, H. Sánchez-Pérez, B. Tejera-Segura [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2020. DOI: 10.1002/acr.24407
135. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study / S. Ajeganova, M.L. Andersson, J. Frostegård [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol.40, N 12 P.1958–1966. DOI: 10.3899/jrheum.130365
136. Dobaczewski, M. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling / M. Dobaczewski, W. Chen, N.G. Frangogiannis // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2011. – Vol. 51, N 4. – P. 600–606. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033
137. Dunbar, S.B. Projected costs of informal caregiving for cardiovascular disease: 2015 to 2035: a policy statement from the American Heart Association *Circulation* /

- S. B. Dunbar, O. A. Khavjou, T. Bakas // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, N 19. – P. 558–577. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000570
138. Edwards, S.R. Diclofenac increases the accumulation of kynurenate following tryptophan pretreatment in the rat: a possible factor contributing to its antihyperalgesic effect / S. R. Edwards, L.E. Mather // *Inflammopharmacology*. – 2003. – Vol. 11, N 3. – P. 277–292.
139. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the DHART pilot study) / B.W. Van Tassel, R. Arena, G. Biondi-Zoccai [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113. – P. 321–327. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
140. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S. M. Dunlay, L.R. Véronique, M. M. Redfield // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, N 10. – P. 591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
141. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca, C. Heslinga, S. Rollefstad [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – Vol. 76, N 1. – P. 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
142. Evidence-based recommendations EULAR for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J. Peters, D.P. Simmons, D. McCary [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – P. 325–331. DOI: 10.1136/ard.2009.113696
143. Exercise and heart failure: an update / G. Cattadori, C. Segurini, A. Picozzi [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2018. – Vol. 5, N 2. – P. 222–232. DOI: 10.1002/ehf2.12225
144. Expression of T-follicular helper lymphocytes with different subsets and analysis of serum IL-6, IL-17, TGF-beta and MMP-3 contents in patients with rheumatoid arthritis / W.K. Sun, Y. Bai, M.M. Yi [et al.] // *European Review*

- for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Vol. 23, N 1. – P. 61–69.
DOI:10.26355/eurrev_201901_16748
145. Farnsworth, C.W. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure / C.W. Farnsworth, L. A. Bailey, S. Jaffe // *Clinical Biochemistry*. – 2018. – Vol. 59. – P.50–55. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.002
146. Fayaz, A. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / A. Fayaz, A. Salma, S. S. Panesar // *Scandinavian Journal of Pain*. – 2016. – N 13. – P.76 – 90. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.06.005
147. Filippi de, C. R. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression / C.R. de Filippi, G.M. Felker // *US Cardiology*. – 2010. – Vol. 7, N 1. – P. 67–70.
148. Filippov, S. LDL-cholesterol reduction in patients with hypercholesterolemia by modulation of adenosine triphosphate-citrate lyase and a denosine monophosphate-activated protein kinase / S. Filippov, S.L. Pinkosky, R.S. Newton // *Current Opinion Lipidology*. – 2014. – Vol. 25, N 4 – P. 309–315. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000091
149. Galectin-3 in cardiovascular diseases / V. Blanda, U. B. Marcello, M. D. Di Taranto [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 3. – Vol. 21, N 23 – P. 2–18. DOI: 10.3390/ijms21239232
150. Galectin-3 is persistently increased in early rheumatoid arthritis (RA) and associates with Anti-CCP seropositivity and MRI bone lesions, while early fibrosis markers correlate with disease activity / S. F. Issa, A. F. Christensen, H. M. Lindegaard [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2017. – Vol. 86, N 6. – P. 471–478. DOI: 10.1111/sji.12619.
151. Galectin-3: A key player in arthritis / Y. Hu, M. Yéléhé-Okouma, H.K. Ea [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2017. – Vol. 84, N 1. – P.15–20. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.02.029

152. Gao, Q. The correlation analysis of tumor necrosis factor- α -308G/A polymorphism and venous thromboembolism risk: a meta-analysis / Q. Gao, P. Zhang, W. Wang // *Phlebology*. – 2016. – Vol. 31, N 9625–9631. DOI: 10.1177/0268355515607405
153. Gao, Z. Galectin-3 is a potential mediator for atherosclerosis / Z. Gao, Z. Liu, R. Wang // *Journal of Immunology*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1 – 14. DOI: 10.1155/2020/5284728. eCollection 2020.
154. Genevay, S. Pain in rheumatology. / S. Genevay // *Revue médicale suisse*. – 2014. – Vol. 10, N 415. – P. 227–228.
155. Genovese, M.C. Interleukin-6receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study / M.C. Genovese, J.D. McKay, E.L. Nasonov // *Arthritis and Rheumatology*. – 2008. – Vol. 58, N 10. – P. 2968–2980. DOI: 10.1002/art.23940
156. George, J. High BNP levels in rheumatoid arthritis are related to inflammation but not to left ventricular abnormalities: a prospective case-control study // J. George, G. Mackle, A. Manoharan // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 172, N 1. – P. 116–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.119
157. George, J. The source of BNP in rheumatoid arthritis / J. George, F. Khan, A.D. Struthers // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 174, N 3. – P. 740–744. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.091
158. Gian, L. E. QT and QT dispersion intervals in long-standing and moderately active rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study / G. L. Erre, A. Piras, M. Piga // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2020. – Vol. 38, N 3. – P. 516–522.
159. Gkaliagkousi, E. Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis / *Journal of Human Hypertension* // E. Gkaliagkousi, A.

- Panagiota, S. Chatzimichailidou. – 2018. – Vol. 32, N 4. – P. 259–267. DOI: 10.1038/s41371-018-0047-0.
160. Glezeva, N. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target / N. Glezeva, J.A. Baugh // *Heart Failure Reviews*. – 2014. – Vol. 19, N 5. – P. 681–694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8
161. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / del I. Rincon, D.F. Battafarano, J.F. Restrepo [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 66. – P. 264–272. DOI:10.1002/art.38210
162. Gogiraju, R. Angiogenic endothelial cell signaling in cardiac hypertrophy and heart failure / R. Gogiraju, M.L. Bochenek, K. Schäfer // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 6, N 20. – P. 1–21. DOI:10.3389/fcvm.2019.00020.
163. Gonzalo-Gil, E. Role of transforming growth factor-beta (TGF) beta in the pathophysiology of rheumatoid arthritis / E. Gonzalo-Gil, M. Galindo-Izquierdo. – 2014. – Vol.10, N 3. – P. 174–179. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.01.009
164. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography / T.R. Porter, S.K. Shillcutt, M.S. Adams [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 40–56. DOI: 10.1016/j.echo.2014.09.009
165. Halaris, A. Inflammation associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease / A. Halaris // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – 2017. – N 31. – P. 45 – 70. DOI: 10.1007/7854_2016_28
166. Hanna, A. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure / A. Hanna, G. N. Frangogiannis // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2020. – Vol. 34, N 6. – P. 849 – 863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0

167. Hayashi, M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death / M. Hayashi, W. Shimizu, M. A. Christine // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116, N 12. – P. 1887–1906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
168. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury / A. C. Matthew, M. Fudim, D. Adam [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2019. – Vol. 7, N 6. – P. 447–456. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.03.005
169. Heart failure register: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure / A. Jonsson, E. Magnus, A. Urban [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol.12. – P.25–31.
170. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis / S. Corrao, S. Messina, G. Pistone [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167. – P. 2031–2038. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057
171. High proportion of patients with end stage heart failure regardless of etiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression / K.A. Youker, C. Assad-Kottner, A.M. Cordero-Reyes [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1061–1068. DOI:10.1093/eurheartj/eh506
172. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the ARIC study / X. Jia, W. Sun, R.C. Hoogeveen [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, N 23. – P. 2642–2653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772
173. Holmqvist, M. Findings on coronary angiographies in patients with rheumatoid arthritis and ischemic heart disease: are they different from patients without rheumatoid arthritis? / M. Holmqvist, Ä. Mantel, S. Wällberg-Jonsson // *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. – 2021. – Vol.73, N 5. – P. 658–665. DOI: 10.1002/acr.24214
174. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction / E. Okuyan, A. Uslu, M.A. Cakar [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 117, N 1. – P. 21–27. DOI: 10.1159/000320106

175. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/ru/ (дата обращения: 10.10.2021)
176. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations: a joint scientific statement from the Austrian Society of Cardiology and the Austrian Society of Hypertension / T. Weber, I. Lang, R. Zweiker [et al.] // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2016. – Vol. 128, N 13. – P. 467–479. DOI: 10.1007/s00508-016-0998-5
177. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study / J.A. Aviña-Zubieta, M. Abrahamowicz, M.A. De Vera [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2013. – Vol. 52. – P. 68–75. DOI:10.1093/rheumatology/kes3
178. Immunological and inflammatory processes in systemic autoimmune disease may not only cause pericardium inflammation, but may also cause mitral valve deterioration and left ventricular wall thickening / A. Sugiura, N. Funabashi, K. Ozawa [et al.] // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 215. – P. 466 – 471. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.126
179. Impact of cumulative inflammation, cardiac risk factors, and medication exposure on coronary atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis / G.A. Karpouzas, S.R. Ormseth, E. Hernandez [et al.] // Arthritis and Rheumatology – 2020. – Vol. 72, N 3. – P. 400–408. DOI: 10.1002/art.41122
180. Inconsistent high sensitivity troponin T and I measurements in a patient with rheumatoid arthritis / D. Ntelios, T.D. Karamitsos, A. Boufidou. – 2019. – Vol. 60, N 1. – P. 59–60. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.03.004
181. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis / I. Ikonomidis, S. Tzortzis, I. Andreadou [et al.] // Circulation Cardiovascular Imaging. 2014. – Vol. 7. – P. 619–628. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001193

182. Increased incidence of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis / A.K. Bacani, C.S. Crowson, V.L. Roger [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 4. – P. 1–5.
183. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis / K.P. Liang, E. Myasoedova, C.S. Crowson [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – P. 1665–1670. DOI: 10.1136/ard.2009.124362
184. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction / J. Matsubara, S. Sugiyama, T. Nozaki [et al.] // *Journal of the American Heart Association* – 2014. – Vol. 3: e000928. DOI:10.1161/JAHA.114.000928
185. Infliximab, an anti-TNF-alpha agent, improves left atrial abnormalities in patients with rheumatoid arthritis: preliminary results / S. Cetin, G.V. Mustafa, K. Göksal [et al.] // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2014. – Vol. 25, N 4. – P.168–175.
186. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung / Z. Vermeulen, A.S. Hervent, L. Dugaucquier // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2017. – Vol. 313, N 5. – P. 934–945. DOI: 10.1152/ajpheart.00206.2017
187. Initiation of disease-modifying therapies in rheumatoid arthritis is associated with changes in blood pressure / J.F. Baker, B. Sauer, C.C. Teng [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 24, N 4. – P. 203–209. DOI:10.1097/RHU.0000000000000736.
188. Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) / B.W. Van Tassel, J. Canada, S. Carbone [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2017. – Vol. 10, N 11. PII: e004373. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373
189. Interleukin-10 and Transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in chronic heart failure / Mahmoudi M.J., Hedayat M., Taghvaei M. [et al.] // *Acta*

- Biomedica Scientifica. – 2019. – Vol. 90, N 2. – P. 221–227. DOI: 10.23750/abm.v90i2.6681
190. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies / N. Sarwar, A.S. Butterworth, D.F. Freitag [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, N 42. – P. 1205–1213. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
191. Invasive potential of human rheumatoid tenosynovial cells is in part MT1-MMP dependent / A. Jain, M.C. Miller, L. Troeberg [et al.] // *Journal of Hand Surgery*. – 2009. – Vol. 34, N 7. – P. 1282—1290.
192. Irion, C.I. Nuclear osteopontin is a marker of advanced heart failure and cardiac allograft vasculopathy: evidence from transplant and retransplant hearts / C. I. Irion, J. C. Dunkley, K. John-Williams // *Frontiers Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 928. DOI: 10.3389/fphys.2020.00928. eCollection 2020.
193. Itoh, Y. Metalloproteinases in rheumatoid arthritis: potential therapeutic targets to improve current therapies / Y. Itoh // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – P. 148. – P. 327–338. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.03.002
194. Kang, E.H. Comparative cardiovascular risk of abatacept and tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes mellitus: a multidata base cohort study / E. H. Kang, Y. Jin, G. Brill // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, N 3: e007393. DOI: 10.1161/JAHA.117.007393
195. Kapoor, T. Renal manifestations of rheumatoid arthritis / T. Kapoor, J. Bathon // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 44, N 4. – P. 571–584. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.008
196. Kotyla, P.J. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? / P.J. Kotyal // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, N 6. pii: E1739. DOI:10.3390/ijms19061739

197. Kruger, K. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis / K. Kruger, H. Nublein [et al.] // *Zeitschrift für Rheumatologie* – 2019. – Vol. 78, N 3. – P.221–227. DOI: 10.1007/s00393-018-0584-5
198. Lähtenvuo, J. Effects of aging on angiogenesis / J. Lähtenvuo, A. Rosenzweig // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 110, N 9. – P. 1252–1264. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.246116
199. Lee, S. Safe use of rituximab in an elderly patient with rheumatoid arthritis and Severe Heart Failure. A Case Report / S. Lee // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 24, N 3. – P.167–169.
200. Lee, Y.H. Correlation between circulating VEGF levels and disease activity in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / Y. H. Lee, B. Sang-Cheol // *Zeitschrift für Rheumatologie*. – 2018. – Vol. 77, N 3. – P. 240–248. DOI: 10.1007/s00393-016-0229-5
201. Leffers, H. Rheumatoid arthritis patients treated in routine care efficacy of abatacept and tocilizumab based on data from nationwide Danish DANBIO registry / H. Leffers // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70, N 4. – P. 528–533. DOI:10.1136/ard.2010.140129
202. Left atrial dilation is increased in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study / D. Galarza-Delgado, J. Azpiri-López, P. I. Colunga-Pedraza [et al.] // *Annual of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77. – P. 1351–1352.
203. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naive rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study / B.B. Logstrup, D. Masic, T.B. Laurbjerg [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2017. – Vol. 46, N 6. – P. 432–440. DOI: 10.1080/03009742.2016.1249941
204. Left ventricular thrombus and heart failure with preserved ejection fraction in a patient with rheumatoid arthritis: a comprehensive assessment using serial echocardiography / L. Shuang, J. Sun, L. Xing [et al.] // *Circulation Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13, N 6: e010222. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010222

205. Leong, D.P. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease / D.P. Leong, P.G. Joseph, Mc Kee [et al.] // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 121, N 6. – P. 695–710. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311849
206. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper by the cardiovascular pharmacotherapy working group of European society of cardiology / I. Hollan, N. Ronda, P. Dessein [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol.6, N 2. – P. 104 –114. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz033
207. LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis / H. Deng, W. Ouyang, L. Zhang [et al.] // *Cellular & Molecular Biology Letters*. – 2019. – Vol. 24, N 41. DOI: 10.1186/s11658-019-0165-x. eCollection 2019.
208. Ioannidis, JP. Publishing researching with P-values: prescribe more stringent statistical significance or proscribe statistical significance? / J.P. Ioannidis // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, N 31. – P. 2553–2554. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz555
209. Lok, D.J.A. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D.J.A. Lok, P. Meer, P.W. BrugginkAndre' de la Porte [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. 2021 – Vol. 99. – P.323–328.
210. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study // S. Altay, H.A. Cakmak, O.T. Kemaloglu [et al.] // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2017. – N 17. – P. 202–209. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7307
211. Low disease activity (DAS28 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study / E.E. Arts, J. Fransen, Den A.A. Broeder // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76, N 10. – P. 1693–1699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210997

212. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events / P.M. Ridker, B.M. Everett, A. Pradhan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, N 8. – P. 752–755. DOI:10.1056/NEJMoa1809798
213. Malemud, C.J. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology / C.J. Malemud // *Progress in Molecular Biology Translation Science*. – 2017. – Vol.148. – P. 305–325. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.03.003.
214. Management of dyslipidemia in high-risk patients with recent-onset rheumatoid arthritis: targets still not met despite specific recommendations. Results from the ESPOIR cohort during the first five years of follow-up / A. Tournadre, B. Pereira, J.J. Dubost [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2017. – Vol. 35, N 2. – P. 296–302.
215. Manish, K. J. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review / K. J. Manish, A. Qamar, M. Vaduganathan // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, N 14. – P.1827–1845. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.041
216. Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human Chromosome 14 at region 14q21-22 / J. Raimond, D. B. Zimonjic, C. Mignon [et al.] // *Mammalian Genome*. – 1997. – Vol. 8. – P. 706–707. DOI:10.1111/j.1600-065X.2009.00794
217. Martinec, R. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis - a preliminary study / R. Martinec, R. Pinjatela, D. Balen // *Acta Clinica Croatica*. – 2019. – Vol. 58, N 1. – P. 157–166. DOI: 10.20471/acc.2019.58.01.20
218. MCID/Low disease activity state workshop: summary, recommendations, and research agenda / G. Wells, J. Anderson, M. Boers [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2003. – Vol. 30, N 5. – P.1115 –1118.
219. Mechanisms of the multitasking endothelial protein nrg-1 as a compensatory factor during chronic heart failure / G.W. De Keulenaer, E. Feyen, L. Dugaucquier // *Circulation Heart Failure*. – 2019. – Vol.12, N 10: e006288. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288

220. Mehmet, A.I. The multiple functions and mechanisms of osteopontin / A.I. Mehmet, M. Gezmen-Karadag // *Clinical Biochemistry*. – 2018. – Vol. 59. – P. 17–24. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003
221. Mendez-Huergo, S.P. Clinical relevance of galectin-1 and galectin-3 in rheumatoid arthritis patients: differential regulation and correlation with disease activity / S. P. Mendez-Huergo, P. F. Hockl, J. C. Stupirski // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 9, N 9. – P. 3057. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03057
222. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Rempenault, B. Combe, T. Barnetche [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77, N 1. – P. 98–103. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211836
223. Methotrexate, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: a repeated cross-sectional study / A.A. Mangoni, L.P. Baghdadi, E.M. Shanahan [et al.] // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases*. – 2017. – Vol. 9, N 9. – P. 213–229. DOI:10.1177/1759720X17719850
224. Metsios, G.S. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation / G.S. Metsios, G.D. Kitas // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 32, N 5. – P. 669–682. DOI: 10.1016/j.berh.2019.03.013
225. Michael, Y. H. Diastolic function assessment by echocardiography: a practical manual for clinical use and future applications / M. Y. Henein, P. Lindquist // *Echocardiography*. – 2020. – Vol. 37, N 11. – P. 1908–1918. DOI: 10.1111/echo.14698
226. MMP-2 and TIMP-2 in patients with heart failure and chronic kidney disease / M. Kobusiak-Prokopowicz, J. Krzysztofik, K. Kaaz [et al.] // *Open Medicine*. – 2018. – Vol. 13. – P.237–246. DOI: 10.1515/med-2018-0037.eCollection 2018.
227. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate / V. Maksimovic, Z. Pavlovic-Popovic, S. Vukmirovic // *Molecular Biology Reports*. – 2020. – Vol. 47, N 6. – P. 4699–4708. DOI: 10.1007/s11033-020-05481-9

228. Mourouzis, I.S. Cardiovascular risk of synthetic, non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) / I. S. Mourouzis, A. S. Manolis, C. Pantos // *Current Vascular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 18, N 5. – P. 455–462. DOI: 10.2174/1570161117666190930113837
229. Nakken, B. Inflammatory mediators in autoimmunity and systemic autoimmune diseases / B. Nakken, N. György, P.C. Huzsthy // *Mediators Inflamm*. – 2015. – Vol. 3. – P. 812–817. DOI: 10.1155/2015/878712
230. Nandini, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction / N. Nandini // *Reviews Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 21, N 4. – P. 531–540. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.15
231. Naseem, M. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity / M. Naseem, S. Sameh, I. K. Ibrahim // *Journal of the Saudi Heart Association*. – 2019. – Vol. 31, N 1. – P. 41–49. DOI: 10.1016/j.jsha.2018.10.001
232. Nerurkar, L. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective / L. Nerurkar, S. Siebert, I. B. McInnes // *Lancet Psychiatry* 2019. – Vol. 6, N 2. – P.164–173. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4.
233. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study / J. Lindhardsen, G.H. Gislason, S. Jacobsen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73, N 8. – P. 1515–1521. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203137
234. Novikova, D.S. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis: the role of interleukin-6 / D.S. Novikova, T.V. Popkova, E.L. Nasonov // *Clinical pharmacology and therapy*. – 2012. – Vol. 21, N 1. – P. 86–92.
235. Nurmohamed, M.T. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease / M.T. Nurmohamed, M. Heslinga, G.D. Kitis // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11. – P. 693–704. DOI:10.1038/nrrheum.2015.112
236. Orso, F. Methylxanthines and the Kidney / F. Orso, G. Fabbri, A. P. Maggioni // *Handbook Experimental Pharmacology*. – 2017. – Vol. – P. 243. – P.15–33. DOI: 10.1007/164_2016_74

237. Osteopontin expression of circulating T-cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure / H. Soejima, A. Irie, T. Fukunaga [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 71, N 12. P. 1879–1884.
238. Osteopontin promotes left ventricular diastolic dysfunction through a mitochondrial pathway / K. Yousefi, C. I. Irion, L. M. Takeuchi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, N 21. – P. 2705–2718. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.074
239. Pentraxin 3 in cardiovascular disease / G. Ristagno, F. Fumagalli, B. Bottazzi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10, – P. 823. DOI:10.3389/fimmu.2019.00823
240. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction / J. Matsubara, S. Sugiyama, T. Nozaki [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – P. 861–869. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018
241. Pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, is expressed in aortic specimens of patients with coronary artery disease with and without rheumatoid arthritis / I. Hollan, M. Nebuloni, B. Bottazzi [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2013. – Vol. 22, N 5. – P. 324–331. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.01.007
242. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSIHF trials / R. Latini, L. Gullestad, S. Masson [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14. – P. 992–999. DOI:10.1093/eurjhf/hfs092
243. Pentraxin-3 predicts long-term cardiac events in patients with chronic heart failure / H. Liu, X. Guo, K. Yao [et al.] // *Biomed Res Int*. – P. 2015. 817615. DOI:10.1155/2015/817615
244. Pescatore, L.A. Leflunomide counter AKT S cardiac hypertrophy / L.A. Pescatore, F.R.M. Laurindo // *Clinical Science*. – 2018. – Vol. 132, N 10. – P. 1069–1073. DOI: 10.1042/CS20180228
245. Pfeffer, M.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective / M. A. Pfeffer, A. M. Shah, B. A. Borlaug // *Circulation Research*. – 2019 Vol. 124, N 11. – P. 1598 – 1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572

246. Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC). PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
247. Phase II clinical trial testing the safety of a humanized monoclonal antibody anti-CD20 in patients with heart failure with reduced ejection fraction, ICFer-RITU2: study protocol / L. Sánchez-Trujillo, C. Jerjes-Sanchez, D. Rodriguez [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9: e022826. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022826
248. Physical activity, fitness, and obesity in heart failure with preserved ejection fraction / A. Pandey, K.V. Patel, M. Vaduganathan [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6, N 12. – P. 975–982. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.09.006
249. Physical activity and the risk of heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, S. Schlesinger, M.F. Leitzmann [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2021. – Vol. 36, N 4. – P. 367–381. DOI: 10.1007/s10654-020-00693-6
250. Physical therapist clinical practice guideline for the management of individuals with heart failure / Shoemaker MJ, Dias KJ, Lefebvre KM [et al.] // *Physical Therapy*. – 2020. – Vol. 100, N 1. – P. 114–143. DOI: 10.1093/ptj/pzz127
251. Phytochemicals targeting matrix metalloproteinases regulating tissue degradation in inflammation and rheumatoid arthritis / U.H. Hasan, M. U. Ambreen, Q. Sumera [et al.] // *Phytomedicine*. – 2020. – Vol. 66. – P. 153–158. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.153134
252. Post-approval comparative safety study of tofacitinib and biologic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry / J. Kremer, C. Bingham, L. Cappelli [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78 suppl 2: A82. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.621
253. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type

- natriuretic peptide / H. Wedel, J.J. V. McMurray, M. Lindberg [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 281–291. DOI:10.1093/eurjhf/hfn046
254. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis / K. H. Patel, J. T. Nicholas, S. Susanne [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2020. – Vol. 319, N 5. – P. 1008–1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020
255. Pro-Inflammatory biomarkers in stable versus acutely decompensated heart failure with preserved ejection fraction. A. Abernethy, S. Raza, J.L. Sun [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, N 8: e007385. DOI:10.1161/JAHA.117.007385
256. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide / V. Coirier, A. Lescoat, C. Chabanne [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2018. – Vol. 85, N 6. – P. 761–763. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.12.014
257. Ramjiawan, R.R. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? / R.R. Ramjiawan, A.W. Griffioen, D.G. Duda // *Angiogenesis*. – 2017. – Vol. 20, N 2. – P. 185–204. DOI: 10.1007/s10456-017-9552-y
258. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. Nagueh, O. Smiseth, C. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
259. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle / Z. Yan, M. Okutsu, Y. Akhtar [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2011. – Vol. 110. – P. 264–274. DOI:10.1152/jappphysiol.00993.2010
260. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in hospital outcomes: findings from the get with the Guideline Heart Failure Registry / E.M.

- Hsich, M.V. Grau-Sepulveda, A.F. Hernandez [et al.] // *American Heart Journal*. – 2013. – Vol. 166, N 6. – P.1063–1071.
261. Relationship between VEGF-C levels and all-cause mortality in patients with chronic heart failure / M. Iguchi, S. Ura, N. Masunaga [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology* – 2018. – Vol. 13, N 2. – P. 1–29. DOI:10.15420/ecr.2018.13. 2.PO10
262. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease / C.S. Crowson, K.P. Liao, J.M. Davis [et al.] // *American Heart Journal*. – 2017. – Vol. 166. – P.622–628.
263. Riehle, C. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure / C. Riehle, J. Bauersachs // *Herz*. – 2019. – Vol. 44, N 2. – P. 96–106. DOI: 10.1007/s00059-019-4785-8
264. Risk of cerebrovascular disease associated with the use of glucocorticoids in patients with incident rheumatoid arthritis: a population-based study / J.A. Aviña-Zubieta, M. Abrahamowicz, H.K. Choi [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol 70. – P. 990–995. DOI:10.1136/ard.2010.140210
265. Risk of heart failure following exposure to non-TNFi compared to TNFi biologics in us patients with rheumatoid arthritis / T.B. Jensen, N. Tsao, A. Pawar [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2019. – Vol. 78 suppl. 2: A1392. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.1384
266. Role of adaptive immunity in the development and progression of heart failure: new evidence / L. Sánchez-Trujillo, E. Vázquez-Garza, E.C. Castillo [et al.] // *Archives of Medical Research*. – 2017. – Vol. 48, N1. – P.11. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.12.008
267. Role of osteopontin and lipoprotein-associated phospholipase A2 as biomarkers in heart failure patients / O. Vittos, D. Marta, M. Serban [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 169.
268. Roth, G.A. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 / G. A. Roth, J. Catherine, A. Abajobir // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, N 1. – P. 1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052

269. S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis / S. M. Hudson, S. Suissa // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44, N5. – P. 677–680. DOI: 10.1093/rheumatology/keh610
270. Serum neuregulin-1beta levels are positively correlated with VEGF and angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris / Z. Zeng, C. Gui, Q. Nong [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, N 3. – P. 3077–3079. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.088
271. Sevket, B. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease / B. Sevket // *Current Vascular Pharmacology*. – 2021. – Vol.19, N 3. – P. 243–249. DOI: 10.2174/1570161118666200421142542
272. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review / W. Wang, H. Zhou, L. Liu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 158. – P. 502–516. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027
273. Skeoch, S. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? / S. Skeoch, I.N. Bruce // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11. – P. 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40
274. Skielta, M. Trends in mortality, co-morbidity and treatment after acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis / M. Skielta, L. Söderström, S. Rantapää-Dahlqvist // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care Vols.* – 2020. – Vol. 9, N 8. – P. 931–938. DOI: 10.1177/2048872619896069
275. Smolen, J. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo controlled, randomized trial / J. Smolen, A. Beaulieu, A. Ruddert-Roth // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 987–997. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
276. Solomon, D.H. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / D.H. Solomon, J. Avorn, J.N. Katz // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 3790–3798. DOI:10.1002/art.22255

277. Song, W. The role of TGF β 1 and LRG1 in cardiac remodeling and heart failure / W. Song, X. Wang // *Annual Review of Biophysics*. – 2015. – Vol. 7, N 1. – P. 91–104. DOI:10.1007/s12551-014-0158-y
278. Špínar, J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure / J. Špínar, L. Špínarová, J. Vítovec // *Vnitřní Lekarství*. – 2018. – Vol. 64, N 9. – P. 834–838
279. Srivali, P. N. Nonsteroidal anti inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and metaanalysis of observational studies / P.N. Srivali, C. Thongprayoon // *Clinical Cardiology*. – 2016. – Vol. 39, N 2. – P.111–118.
280. Stojan, G. Blood pressure variability and age-related blood pressure patterns in systemic lupus erythematosus / G. Stojan, L.S. Magder, M. Petri // *The Journal of Rheumatology*. – 2020. – Vol. 47. – P. 387–393. DOI: 10.3899/jrheum
281. Does renin-angiotensin system blockade protect lupus nephritis patients from atherosclerotic cardiovascular events? A case-control study / K. Tselios, D.D. Gladman, J. Su [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2016. – Vol. 68. – P. 1497–1504. DOI:10.1002/acr.22857
282. Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis / P. Rodrigues, B. Ferreira, T. Fonseca [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 37, N 3. – P. 847–859. DOI: 10.1007/s10554-020-02057-3
283. Sudden cardiac death from the perspective of coronary artery disease / D.S. Jaskanwal, F.E. Mackram, R. Gulati [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2014. – Vol. 89, N 12. – P. 1685–1698. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.08.022
284. Sugumar, H. Pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure: dangerous interactions / H. Sugumar, S. Nanayakkara, S. Prabhu // *Clinical Cardiology*. – 2019. – Vol. 37, N 2. – P.131–138. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.01.002.
285. Suzuki, A. Five-year administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis complicated by severe chronic heart failure / A. Suzuki, T.

- Tamamura, T. Okai // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. – 2014. – Vol. 37, N 6. – P. 488–492. DOI:10.2177/jsci.37.488
286. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis / K. M. Fiest, C. A. Hitchon, C. N. Bernstein [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2017. – Vol. 23, N 8. – P. 425–434. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000489
287. Tabit, C.E. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease / C.E. Tabit, M. Holbrook, S.M. Shenouda // *Vascular Medicine*. – 2012. – Vol. 17, N 2. – P. 101-107. DOI: 10.1177/1358863X12440117
288. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases / M.S.J. Mangan, E.J. Olhava, W.R. Roush [et al.] // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2018. – Vol. 17, N 8. – P. 588–606. DOI: 10.1038/nrd.2018.97
289. Tennyson, C. Rheumatoid nodule on the anterior mitral valve leaflet / C. Tennyson, A. Kler, A. Chaturvedi // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2018. – Vol. 33, N 10. – P. 643–645. DOI: 10.1111/jocs.13809
290. The association of disease activity and estimated GFR in patients with rheumatoid arthritis: findings from the ANSWER study / A. Onishi, K. Akashi, W. Yamamoto [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases* – 2021. – N 21: eS0272-6386(21)00577-1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.02.338
291. The characteristics of pain in patients diagnosed with depression and heart failure / C. Haedtke, M. Smith, V. J. Buren [et al.] // *Pain Management Nursing*. – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 353–362. DOI: 10.1016/j.pmn.2017.05.005
292. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / J. V. McMurray, E. Roberts, A. J. Ludman [et al.] // *The BMJ*. – 2015. – Vol. 4, N 350: h910. DOI: 10.1136/bmj.h910
293. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review

- and meta-analysis / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, N 3. – P. 480-489. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206624
294. The global economic burden of non-communicable diseases / D.E. Bloom, E.T. Cafiero, E. Jané-Llopis [et al.] // Geneva: World Economic Forum. – 2011.
295. The impact of CD4 + CD28 null T-lymphocytes on atrial fibrillation and mortality in patients with chronic heart failure / P. Sulzgruber, L. Koller, M. P. Winter [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2017. – Vol. 117, N 2. – P. 349–356. DOI: 10.1160/TH16-07-0531
296. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham, I. C. Scott, L. Rayner [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 44, N 2. – P. 123–130. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
297. The in vitro effect of antirheumatic drugs on platelet function. / C.B. Nielsen, C. Nielsen, M. Nybo [et al.] // *Platelets.* – 2019. – Vol. 2. –P.1–10. DOI:10.1080/09537104.2019.1609665
298. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure / E. Myasoedova, C.S. Crowson, P.J. Nicola [et al.] // *The Journal of Rheumatology.* – 2011. – Vol. 38, N 8. – P. 1601–1606. DOI:10.3899/jrheum.100979
299. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / H.A. Elshabrawy, Z. Chen, M.V. Volin [et al.] // *Angiogenesis.* – 2015. – Vol. 18, N 4. – P.433–448. DOI: 10.1007/s10456-015-9477-2
300. The relationships among pain, depression, and physical activity in patients with heart failure / C. Haedtke, M. Smith, J. V. Buren [et al.] // *Journal of Cardiovascular Nursing.* – 2017. – Vol. 32, N 5. – P. 21–25. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000399
301. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, A. Chandran, B. Ilhan [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2016. – Vol. 75. – P. 560–565. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206411

302. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / S. Soulaïdopoulos, E. Nikiphorou, T. Dimitroulas [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2018. – Vol. 5, N 24. DOI: 10.3389/fmed.2018.00024
303. The role of the immune system in kidney disease / J. Tecklenborg, D. Clayton, S. Siebert [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2018. – Vol. 192, N 2. – P. 142–150. DOI: 10.1111/cei.13119
304. Tinggaard, A.B. Rheumatoid arthritis as a risk factor for coronary artery calcification and obstructive coronary artery disease in patients with chest pain: a registry based cross-sectional study / A.B. Tinggaard, A. de Thurah, I.T. Andersen // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2020. – Vol. 12. – P. 679–689. DOI: 10.2147/CLEP.S25116
305. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients / F. Xie, H. Yun, E.B. Levitan [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2019. – Vol. 71, N 8. – P. 1004–1018. DOI:10.1002/acr.23737
306. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging / H. Kobayashi, Y. Kobayashi, J.T. Giles [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2014. – Vol. 41, N 10. – P. 1916–1921. DOI:10.3899/jrheum.131540
307. Touyz, R.M. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events / R.M. Touyz, S.M.S. Herrmann, J. Herrmann // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 409–425. DOI: 10.1016/j.jash.2018.03.008
308. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar // *European Heart Journal*. – Vol. 37, N 42. – 2016. – P. 3232–3245, DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334

309. Truby, L.K. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches / L.K. Truby, J. G. Rogers // *JACC Heart Failure*. – 2020. – Vol.8, N 7. – P. 523–536. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.01.014
310. Tumor angiogenesis and lymph angiogenesis: tumor/endothelial crosstalk and cellular/micro environmental signaling mechanisms / F.G. Gomes, F. Nedel, A.M. Alves [et al.] // *Life Science*. – 2013. – Vol. 92, N 2. – P. 101-107. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.10.008
311. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the heart failure association of the European society of cardiology / M. P. Seferović, M. C. Petrie, G. S. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, N 5. – P. 853–872. DOI: 10.1002/ejhf.1170
312. Ungprasert, P. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / P. Ungprasert, N. Srivali, W. Kittanamongkolchai // *International journal of rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 20, N 4. – P. 434–441. DOI: 10.1111/1756-185X.12820
313. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the heart failure in care homes (HFinCH) diagnostic accuracy study / J.M. Mason, H.C. Hancock, H. Close [et al.] // *PLOS One*. – 2013. – Vol. 8. N 1. e53560.
314. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D), pulmonary congestion and incidence of heart failure / Y. Borné, K. Gränsbo, J. Nilsson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, N 5. – P.580–582. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.058.
315. Vasiliki-Kalliopi, B. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiovascular risk: is it the same in osteoarthritis and rheumatoid arthritis? / B. Vasiliki-Kalliopi, G. Kitas, D. P. Athanasios // *Modern Rheumatology*. – 2017. – Vol. 27, N 4. – P. 559–569. DOI: 10.1080/14397595.2016.1232332
316. VEGF-C gene polymorphisms increase susceptibility to rheumatoid arthritis / C. Dai, S.J. Kuo, S.L. Hu // *International Journal of Medical Sciences* – 2019. – Vol. 16, N 10. – P. 1397–1403. DOI: 10.7150/ijms.34659

317. Viallard, C. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets / C. Viallard, B. Larrivée // *Angiogenesis*. – 2017. – Vol. 20, N 4. – P. 409–426. DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9
318. Vizzardi, E. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF- α treatment: a speckle tracking prospective echocardiographic study / E. Vizzardi, I. Cavazzana, F. Franceschini // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2016. – Vol. 84, N 1. – P. 716. DOI:10.4081/monaldi.2015.716
319. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Электронный ресурс] / 2013 World Medical Association. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. – URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (дата обращения: 22.09.2021)
320. Wolf, D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // *Circulation Researcher*. – 2019. – Vol. 124, N 2. – P. 315–327. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
321. Xie, Q. Galectin-3, a potential therapeutic target for rheumatoid Arthritis? / Q. Xie, M. Ni, S.C. Wang // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2018. – Vol. 87, N 2. – P. 108. DOI: 10.1111/sji.12631
322. Zhang, A. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization / A. Zhang, Y. C. Lee // *Current Osteoporosis Reports*. – 2016. – Vol.16, N 5. – P. 603–610. DOI: 10.1007/s11914-018-0473-5
323. Zhang, Y. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding / Y. Zhang, Y. Chen, L. Ma [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 47. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.09.022
324. Zhang, Y. Immune mechanisms in heart failure / Z. Yingying, J. Bauersachs, H. F. Langer // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, N 11. – P. 1379–1389. DOI: 10.1002/ejhf.942

325. Zhao, D. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications / D. Zhao, J. Liu, Z. Mengge // *Nature Reviews Cardiology*. – Vol. 16. – P. 203–212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4
326. Ziaeeian, B. Epidemiology and etiology of heart failure / B. Ziaeeian, C.G. Fonarow // *Nat Rev Cardiol*. – 2016. – Vol. 13, N 6. – P. 368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Стандартизированный опросник приверженности терапии по методике Мориски – Грина (1985)

Вопрос	Ответ	
Забывали ли Вы когда-либо принять препарат?	Да (0 баллов)	Нет (1 балл)
Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к времени приема препарата/препаратов	Да (0 баллов)	Нет (1 балл)
Не пропускаете ли Вы прием препарата, когда чувствуете себя хорошо?	Да (0 баллов)	Нет (1 балл)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли следующий прием?	Да (0 баллов)	Нет (1 балл)

При ответе "нет" начисляется 1 балл, затем все баллы суммируются. Обследуемые, набравшие 4 балла, считаются приверженными к лечению, 3 балла – недостаточно привержены, 1-2 балла – не привержены к лечению.

Приложение Б

**Критерии диагностики ХСН (ОСН, Министерство здравоохранения
РФ, 2020; ESC 2021)**

Тип ХСН	СНнФВ	СНунФВ	СНсФВ
Критерий 1	Симптомы +признаки*	Симптомы +признаки*	Симптомы +признаки*
Критерий 2	ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ = 40 – 49%	ФВ ЛЖ ≥ 50%
Критерий 3	1.Повышение уровня натрийуретических пептидов ¹ . 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция	1.Повышение уровня натрийуретических пептидов ¹ . 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция	1.Повышение уровня натрийуретических пептидов ¹ . 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция
Примечание – СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, УЛП – увеличение левого предсердия.			

* Симптомы (приложение В) могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН или у пациентов, получающих диуретическую терапию; ¹ - уровень мозгового натрийуретического пептида (*BNP*) >35 пг/мл или *N*-концевого мозгового натрийуретического пропептида (*NTproBNP*) >125 пг/мл.

Приложение В

**Симптомы и признаки, типичные для ХСН (ОССН, Министерство
здравоохранения РФ, 2020; ESC 2021)**

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

Приложение Г

**Шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в
модификации Мареева В.Ю., 2000)**

Симптом/признак	Выраженность
Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое
Изменился ли за последнюю вес	0 – нет 1 – увеличился
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть
В каком положении находиться в постели	1 – с приподнятым головным концом (две и более подушек) 2 – плюс просыпается от удушья 3 – сидя
Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя
Хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких
Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть
Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см

Симптом/признак	Выраженность
Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка
Уровень САД	0 – более 120 мм рт.ст. 1 – 100-120 мм рт.ст. 2 – менее 100 мм рт.ст.

0 баллов – отсутствие клинических признаков ХСН;

I ФК ХСН – меньше или равно 3 баллам;

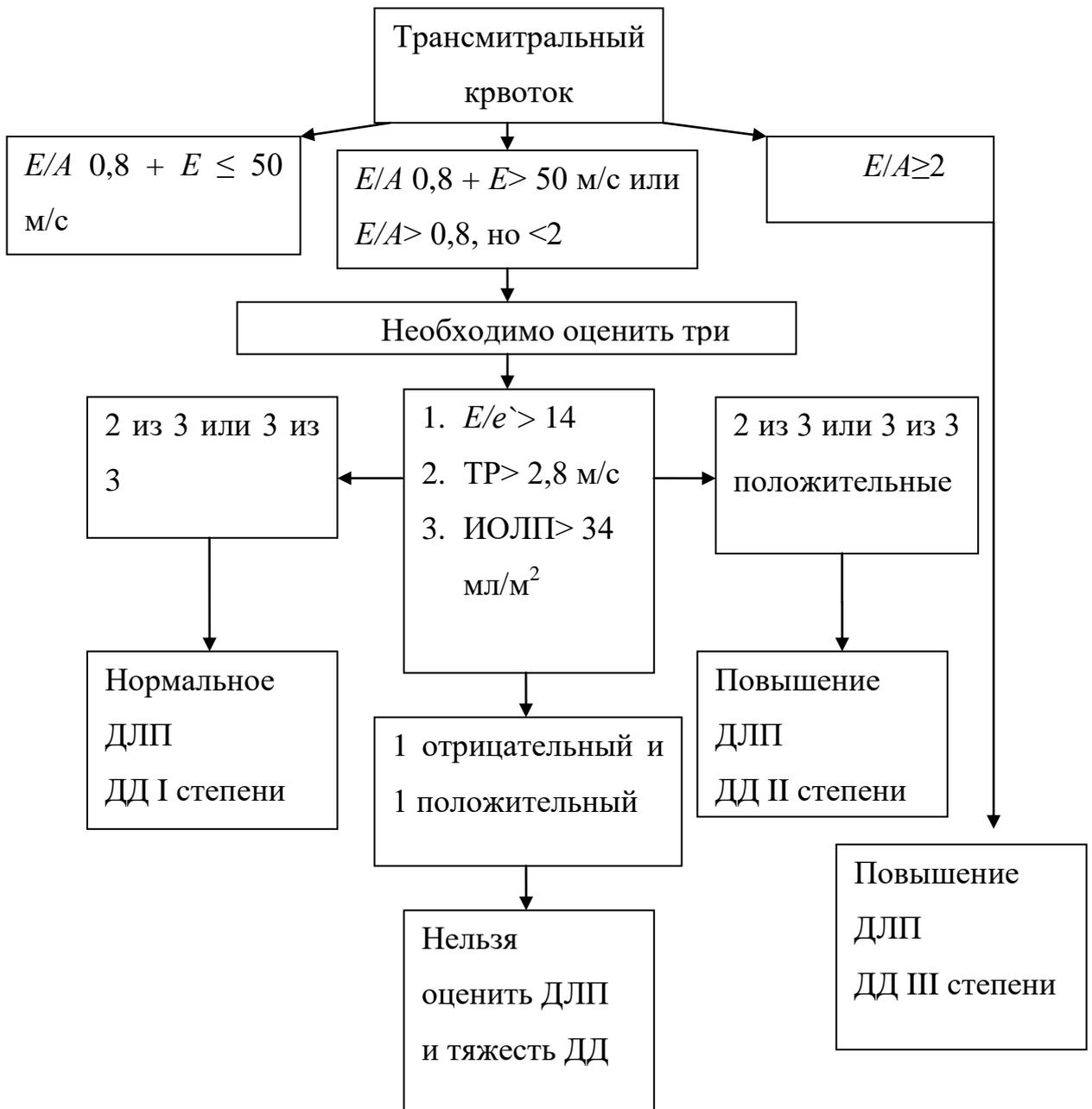
II ФК ХСН – от 4 до 6 баллов;

III ФК – от 7 до 9 баллов;

IV ФК – больше 9 баллов.

Приложение Д

**Алгоритм оценки тяжести диастолической
дисфункции (ДД) и давления наполнения левого желудочка (ДЛП)
(среднего давления в левом предсердии) (ОССН, Министерство
здравоохранения РФ, 2020; ESC 2021)**



Приложение Е

**Классификационных критериев ревматоидного артрита *ACR/EULAR*
2010**

Признаки	Баллы*
<p>А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов):</p> <p>1 крупный сустав ;</p> <p>2-10 крупных суставов;</p> <p>1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются);</p> <p>4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются);</p> <p>>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав).</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p>
<p>В. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется как минимум 1 тест)</p> <p>отрицательные;</p> <p>слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза);</p> <p>высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы).</p>	<p>0</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p>В. Острофазовые показатели</p> <p>(0-1 балл, требуется как минимум 1 тест):</p> <p>нормальные значения СОЭ и СРБ;</p> <p>повышение СОЭ или СРБ.</p>	<p>0</p> <p>1</p>
<p>Д. Длительность синовита (0-1 балл):</p> <p>< 6 недель</p> <p>≥6 недель</p>	<p>0</p> <p>1</p>

Примечания: * – Диагноз РА устанавливается при наличии как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента.