

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

ГБОУ ВПО «ИГМУ» МЗ РФ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ С ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, системное воспаление, галектин-3, пентраксин-3, остеопонтин

Ссылка для цитирования: Анкудинов А. С., Калягин А. Н. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. Кардиология. 2018;58(S10):4–8

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены актуальные данные о развитии и течении ХСН на фоне ревматоидного артрита (РА). Одной из наиболее обсуждаемых тем является влияние системного воспалительного процесса на прогноз ХСН. В обзоре содержатся современные данные, указывающие на значение фактора коморбидности при ХСН. Описана диагностическая роль таких известных иммунологических маркеров, как галектин-3, пентраксин-3, ростовой фактор дифференцировки-15 и остеопонтин, а также роль противовоспалительной терапии в прогнозе ХСН при наличии системных заболеваний. Изучаются возможные положительные результаты проведения базисной терапии РА на исход ХСН. Отмечено положительное прогностическое значение использования препарата метотрексат в отношении рисков развития декомпенсации ХСН.

Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.

Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk, Russia 664003

ANALYSIS OF THE INTERRELATION BETWEEN IMMUNE FACTORS AND INFLAMMATORY MARKERS, AND THE COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

KEYWORDS: CHRONIC HEART FAILURE, RHEUMATOID ARTHRITIS, SYSTEMIC INFLAMMATION, GALECTIN-3, PENTRAXIN 3, OSTEOPOINTIN

For citation: Ankudinov A. S., Kalyagin A. N. Analysis of the interrelation between immune factors and inflammatory markers, and the course of chronic heart failure in patients with rheumatoid arthritis. Kardiologiya. 2018;58 (S10):4–8

SUMMARY

This review presents relevant information about development and course of chronic heart failure (CHF) associated with rheumatoid arthritis (RA). One of the most discussed issues is the effect of systemic inflammatory process on prognosis of CHF. The review focused on current evidence for significance of this comorbidity in CHF. The diagnostic role of current immune markers, such as galectin 3, pentraxin 3, growth differentiation factor 15, and osteopontin was described. The review discussed the significance of anti-inflammatory therapy for prognosis of CHF in the presence of systemic diseases. Possible beneficial effects of the basis therapy for RA on CHF outcomes were assessed. The authors noted a positive prognostic significance of methotrexate for the risk of decompensated CHF.

Хроническая СН (ХСН) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Примерно 1–2% взрослого населения старше 70 лет имеют СН [1]. По данным проведенных исследований, распространенность ХСН у пациентов в различных регионах Российской Федерации составляет 7–10% [2, 3]. В период с 1998 по 2014 г. распространенность ХСН возросла с 4,9 до 8,8% [4].

За последние 30 лет были разработаны принципиально новые подходы к лечению пациентов с ХСН, что способствовало увеличению показателей выживаемости и уменьшению сроков госпитализации. Однако частота смертельных случаев и обострений СН остаются высокими [5, 6].

В настоящее время уделяется все больше внимания сочетанию нескольких заболеваний (коморбидности) [7]. Накоплена информация, указывающая на прямую связь между коморбидностью и повышенным риском смертности у пациентов с хроническими заболеваниями [8]. ХСН является значимым в этом отношении состоянием, так как с увеличением возраста пациенты, как правило, имеют одну или несколько коморбидных ассоциаций, ухудшающих течение и прогноз основного заболевания [9, 10]. Из наиболее изученных стоит выделить СД, хроническую болезнь почек, фибрилляцию предсердий и хроническую обструктивную болезнь легких. По данным исследований, сочетание ХСН с хронической болезнью почек встречается примерно в 30% случаев, хронической обструктив-

ной болезнью легких – в 12%, цереброваскулярными заболеваниями – в 6%. Распространенность сочетания СД 2 типа и ХСН достигает 22% и более чем в 3 раза увеличивает риск смерти больных [11–13].

Хроническая СН и воспаление

Актуальным и одновременно недостаточно изученным вопросом является влияние коморбидных состояний на течение ХСН при воспалительных заболеваниях суставов. Уже давно обсуждается роль системных воспалительных процессов не только в качестве факторов, ухудшающих течение ССЗ, но и как причины, их вызывающей. Однако точно оценить частоту сочетания ревматологической патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями сложно: данные варьируют от 22,6 до 58% случаев. Известно, что пациенты с такой патологией имеют значимо повышенные риски сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. Чаще всего данное сочетание встречается у женщин, что приводит к появлению особенностей клинической картины ХСН. Причинами ХСН, как правило, являются гипертоническая болезнь и СД; такие пациенты чаще имеют СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), фибрилляцию предсердий, депрессию и повышенный риск повторной госпитализации. Новая патогенетическая концепция рассматривает СНсФВ, как системное заболевание, характеризующееся воспалением, микро-сосудистой дисфункцией с неблагоприятным прогнозом. Ключевая этиологическая роль в данном представлении отводится коморбидным состояниям. Среди показателей, используемых для данной группы в качестве прогноза риска сердечно-сосудистых осложнений, выделяют уровень гемоглобина, гликозилированного гемоглобина и интерлейкинов.

Активно обсуждается роль воспалительных процессов, в частности, ревматоидного артрита (РА), как причины ХСН. На значимость данной гипотезы указывают сведения о повышении уровня воспалительных маркеров при ХСН, таких как ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α , с риском новых случаев СН, а также о повышении уровня ИЛ-8, пентраксина-3. Кроме того, выявлено, что коморбидность вызывает хроническое воспаление низкой степени выраженности, опосредованное цитокинами эндотелия и повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений [15–18].

С учетом патогенетических особенностей заболевания у данной группы пациентов необходимо использовать современные методы диагностики ХСН. Стандартные подходы, такие как ЭхоКГ, определение уровня натрийуретических пептидов, безусловно, необходимы в диагностике ХСН на фоне воспалительных заболеваний суставов (особенно это касается пациентов, имеющих сохраненные и промежуточные значения ФВ ЛЖ). Однако

для получения расширенной информации о клинических особенностях ХСН в сочетании с воспалительными заболеваниями суставов целесообразно исследование иммунологических маркеров.

Галектин-3

В последнее время большое внимание уделяется значению биологического маркера галектина-3. Данный белок отвечает за формирование фиброза, ремоделирование тканей, в том числе и миокарда. Получены данные о прямой взаимосвязи между повышенным уровнем галектина-3 в крови и неблагоприятным прогнозом как острой, так и ХСН [19, 20]. Существует мнение о возможности использования данного белка в качестве маркера эффективности лечения РА [21]. Описано повышение уровня галектина-3 при наличии положительного титра антител к циклическому цитруллиновому пептиду: 4,2 (3,6;6,1) против 3,8 (3,0; 4,8) мкг/мл ($p<0,01$) в группе контроля [22]. Следовательно, определение уровня галектина-3 в группе пациентов, страдающих ХСН на фоне РА, может играть важную диагностическую роль, так как повышенный уровень галектина-3 при нормальных значениях натрийуретических пептидов может указывать на диастолическую дисфункцию миокарда.

Пентраксин-3

На сегодняшний день обсуждаются недавно открытые и малоизученные острофазовые белки. Среди них стоит выделить пентраксин-3, отражающий локальное сосудистое воспаление. Доказано его повышение при атеросклерозе и метаболическом синдроме [23]. Исследования данного белка при ХСН немногочисленны. Однако есть данные о значимой обратной корреляции между уровнем пентраксина – 3 и ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН [16]. Также имеются публикации об использовании данного белка у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. В частности в мета-анализе, включающем 20 исследований, у пациентов с РА, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилоартритом и рассеянным склерозом было отмечено значимое повышение уровня пентраксина-3 по сравнению со здоровыми людьми ($p<0,001$) [24]. Возможно, исследование пентраксина-3 в группе пациентов с ХСН и воспалительными заболеваниями суставов может быть новым этапом в изучении иммунорегулирующих механизмов СН.

Ростовой фактор дифференцировки-15

При обсуждении роли воспаления в формировании СН стоит обратить внимание на ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15). Данный маркер относится к семейству цитокинов, регулирующих реакции миокардиального стресса, дифференцировки клеток и, как след-

ствие, ремодуляцию миокарда. PАС-15 может быть использован в качестве маркера оценки тяжести ХСН. В исследовании у 127 пациентов с ХСН, перенесших ОКС, было отмечено повышение уровня GDF-15, наблюдавшееся в течение 1 года после ОКС, что было расценено, как возможный фактор неблагоприятного прогноза [25]. Описаны прямая корреляция между уровнями PАС – 15 и предсердного натрийуретического гормона (NT-proBNP) в группе из 98 пациентов с ХСН ($r=0,861$; $p<0,001$). Авторами публикации GDF-15 рассматривается как маркер ХСН [26].

В проспективном исследовании Izumiya Y. с соавт. с участием 149 пациентов с ХСН показано, что пациенты с симптомами СН имели уровень GDF-15 выше: 4215 (3382; 5287) против 3091 (2487; 4217) пг/мл в группе сравнения ($p<0,001$). Пациенты с уровнем GDF-15 выше медианы по сравнению с пациентами с уровнем GDF-15 ниже медианы характеризовались более высоким риском сердечно-сосудистых событий как в общей группе, так и в подгруппе с СНсФВ. Кроме того, по данным множественного регрессионного анализа уровень GDF-15 оказался независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [27].

Исследований, описывающих возможные взаимосвязи GDF-15 с течением ХСН на фоне ревматологических заболеваний, в отечественной литературе нет. В поперечном исследовании, в котором принял участие 681 пациент (498 женщин и 183 мужчины) с РА, был выявлен полиморфизм гена GDF-15/моноцит ингибирующего цитокина-1 с различными атеротромботическими событиями при РА (относительный риск (ОР) 2,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–4,18) [28]. Однако в более поздней работе, проведенной на 310 больных латиноамериканской популяции, страдающих РА и 228 пациентах (группа контроля) существенных различий в полиморфизме гена GDF-15 обнаружено не было [29].

Остеопонтин

Среди малоизученных биохимических маркеров ХСН на фоне воспалительных заболеваний суставов особый интерес представляет остеопонтин. Данный гликопротеид регулирует воспалительные процессы и дифференцировку различных клеток, в том числе и гладкомышечных, участвует в процессах реконструкции костной ткани. Его диагностическая и прогностическая ценность при ХСН не изучена. В отдельных исследованиях представлены данные о повышении уровня данного биомаркера у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами, однако оценка коморбидного статуса у пациентов с ХСН в работах не приводится. Информации о применении остеопонтина в ревматологической практике в качестве диагностического маркера немного. Описаны экспериментальные

работы о применении остеопонтина в качестве маркера воспаления при применении артесуната в условиях лаборатории на крысах [31]. Также в литературе представлены результаты клинического наблюдения (24 пациента), свидетельствующего о повышении уровня остеопонтина в синовиальной жидкости у пациентов с РА, что может нарушать биомеханику сустава [30]. Данных о прогностическом значении данного маркера у пациентов, страдающих ХСН и воспалительными заболеваниями суставов, нет.

Терапия ревматоидного артрита при ХСН

Наряду с изучением диагностических и прогностических свойств современных биомаркеров у пациентов, страдающих ХСН на фоне воспалительных заболеваний суставов, важной проблемой является оценка влияния применяемой терапии на течение СН. Результаты мета-анализов влияния НПВП на течение ХСН противоречивы. В мета-анализе у более чем 40 тыс. пациентов с РА было отмечено повышение частоты госпитализаций, связанных с дестабилизацией ХСН, на фоне приема рофекоксиба (ОР=1,3; 95% ДИ: 1,0–3,1), и снижение частоты госпитализаций на фоне целекоксиба (ОР=0,6; 95% ДИ: 0,1–1,0). Важно обратить внимание на достоверное снижение частоты госпитализаций на фоне монотерапии метотрексатом (ОР=0,8; 95% ДИ: 0,6–1,0) [31]. В отношении влияния метотрексата на исход ХСН существующая информация также не однозначна. Проведен мета-анализ результатов 28 наблюдательных исследований, включающих сведения о частоте сердечно-сосудистых событий (инсульта, ИМ, застойной СН и сердечно-сосудистой смертности) у пациентов с РА и в контрольной группе. Выявлено, что в работах, опубликованных до 2000 г., у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой наблюдалось увеличение риска всех 4 сердечно-сосудистых событий: ИМ (ОР=1,32; 95% ДИ: 1,24–1,41; $p<0,00001$), застойной СН (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,14–1,37; $p<0,00001$), сердечно-сосудистой смерти (ОР=1,21; 95% ДИ: 1,15–1,26; $p<0,00001$), инсульта (ОР=1,12; 95% ДИ: 1,04–1,21; $p=0,002$). Однако в работах, опубликованных после 2000 г., у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой не отмечалось повышенного риска застойной СН (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,11–3,55; $p=0,52$) и смерти от сердечно-сосудистого заболевания (ОР=1,07; 95% ДИ: 0,74–1,56; $p=0,71$). Это может иметь два объяснения: лучшее управление сердечно-сосудистым риском у пациентов с РА и лучший контроль хронического системного воспаления благодаря новым терапевтическим стратегиям [32].

Несмотря на количество проведенных исследований и их мета-анализов, вряд ли можно считать, что вышеприведенные материалы описывают системную картину про-

блемы. Авторами анализируются взаимосвязи биомаркеров с отдельно взятыми клиническими параметрами СН. Каких-либо конкретных рекомендаций по лечению ХСН на фоне воспалительных заболеваний суставов, особенно заболеваний системного характера, например, РА, нет. Таким образом, на сегодняшний день для больных, страдающих ХСН на фоне воспалительных заболеваний

суставов, остаются открытыми вопросы качества жизни пациентов и методов, на него влияющих, методов ранней диагностики и определения прогноза. Данная проблема требует проведения исследований, включающих не только оценку значения определенных биохимических маркеров, но и полную клиническую картину СН на фоне воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93 (9):1137–46. DOI:10.1136/hrt.2003.025270
2. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (3):112–5. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7 (1):112–5.]
3. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12 (2):63–8. [Belenkov Y. N., Mareev V. Y., Ageev F. T., Fomin I. V., Badin Y. V., Polyakov D. S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCH trial, hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12 (2):63–8.] DOI:10.18087/rhfj.2011.2.1510
4. Фомин И. В. Хроническая СН в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13.] DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграббекова Ю. А., Васюк Ю. А., и др. Хроническая СН (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):3–40.] DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 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. European Heart Journal. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128

24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

30 капсул
ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг
Одна капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.* Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.* Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.* Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.* «Предуктал» ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). «Предуктал» ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и шаткостью походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.* БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩУЮ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.* Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.* Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенция. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неустойчивой частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.* Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА.* Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

7. Dickson VV, Buck H, Riegel B. A Qualitative Meta-Analysis of Heart Failure Self-Care Practices Among Individuals With Multiple Co-morbid Conditions. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17 (5):413–9. DOI:10.1016/j.cardfail. 2010.11.011
8. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. *The Annals of Family Medicine*. 2012;10 (2):142–51. DOI:10.1370/afm. 1337
9. Carmona M, Garcia-Olmos LM, Alberquilla A, Munoz A, Garcia-Sagredo P, Somolinos R et al. Heart failure in the family practice: a study of the prevalence and co-morbidity. *Family Practice*. 2011;28 (2):128–33. DOI:10.1093/fampra/cmz084
10. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey: Co-morbidities in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16 (1):103–11. DOI:10.1002/ehf. 30
11. Серов В.А., Шутов А.М., Мензоров М.В., Макеева Е.Р., Серова Д.В. Эпидемиология хронической болезни почек у больных ХСН. *Нефрология*. 2010;14 (1):50–5. [Sеров В.А., Shutov A.M., Menzorov M.V., Makeeva E.R., Serova D.V. Epidemiology of chronic kidney disease patients with chronic heart failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2010;14 (1):50–55. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-1-50-55>]
12. Strongin L G, Pochinka I G, Konyshova M S, Morozova E P. Glycemic control on development of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2012;15 (2):17. DOI:10.14341/2072-0351-5513
13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22 (3):363–88. DOI:10.1016/j.joca. 2014.01.003
14. Lindman BR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? *Circulation*. 2017;135 (8):736–40. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 116.025957
15. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014;19 (5):681–94. DOI:10.1007/s10741-013-9405-8
16. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57 (7):861–9. DOI:10.1016/j.jacc. 2010.10.018
17. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomarkers in Medicine*. 2014;8 (6):841–54. DOI:10.2217/bmm. 14.50
18. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126 (7):830–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 111.076075
19. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48 (6):1217–24. DOI:10.1016/j.jacc. 2006.03.061
20. Lok DJA, Van Der Meer P, de la Porte PWB-A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99 (5):323–8. DOI:10.1007/s00392-010-0125-y
21. Xie Q, Ni M, Wang S-C. Galectin-3, A Potential Therapeutic Target For Rheumatoid Arthritis? *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018;87 (2):108–108. DOI:10.1111/sji. 12631
22. Issa SF, Christensen AF, Lindegaard HM, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K et al. 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. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017;86 (6):471–8. DOI:10.1111/sji. 12619
23. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2008;155 (1):75–81. DOI:10.1016/j.ahj. 2007.08.013
24. Huang X, Zhang L, Duan Y, Wang Y, Wang J. Association of Pentraxin 3 with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Medical Research*. 2016;47 (3):223–31. DOI:10.1016/j.arcmed. 2016.05.006
25. Kopytsya M, Vyshnevskaya I, Protchenko O, Barahmeh H. Growth differentiation factor 15 as a prognostic marker of chronic heart failure progression in long-term follow-up after acute coronary syndrome. *Georgian Med News*. 2017; (271):61–6. PMID:29099703
26. Zhu ZD, Sun T. Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14 (1):2225–33. DOI:10.4238/2015. March. 27.8
27. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H et al. Growth Differentiation Factor-15 Is a Useful Prognostic Marker in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30 (3):338–44. DOI:10.1016/j.cjca. 2013.12.010
28. Arlestig L, Rantapää-Dahlqvist S. Polymorphisms of the Genes Encoding CD40 and Growth Differentiation Factor 15 and in the 9p21.3 Region in Patients with Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39 (5):939–45. DOI:10.3899/jrheum. 111336
29. Amaya-Amaya J, Rojas-Villarraga A, Molano-Gonzalez N, Montoya-Sánchez L, Nath SK, Anaya J-M. GDF15 (MIC1) H6D Polymorphism Does Not Influence Cardiovascular Disease in a Latin American Population with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1–9. DOI:10.1155/2015/270763
30. Luukkainen J, Pascual LM, Patlaka C, Lång P, Turunen S, Halleen J et al. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase SB/SA ratio. *Ria F, editor. PLOS ONE*. 2017;12 (8):e0182904. DOI:10.1371/journal.pone. 0182904
31. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44 (5):677–80. DOI:10.1093/rheumatology/keh610
32. Filhol E, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J, Hua C, Nutz A et al. OP0146 Decrease in cardiovascular event excess risk in rheumatoid arthritis since 2000»: a meta-analysis of controlled studies. *Oral Presentations [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2017 Jun [cited 2018]. p. 113.1–113.*

Материал поступил в редакцию 10/05/2018