

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© АНКУДИНОВ А.С., КАЛЯГИН А.Н. – 2018
УДК: 373.6/9:34

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОСТЕОАРТРОЗ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с коморбидными состояниями, является одной из актуальных проблем кардиологии, в частности, одной из нередких ассоциаций является остеоартроз коленных суставов. В обзоре освещены особенности клинического течения данной ассоциации, а так же современные методы диагностики и прогноза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; остеоартроз коленных суставов; галектин-3; натрий-уретические пептиды.

CHRONIC HEART FAILURE AND KNEE OSTEOARTHRITIS: PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. Chronic heart failure associated with co-morbid conditions is one of the urgent problems of modern cardiology, in particular, osteoarthritis of the knee. The article consecrated clinical features of this association, as well as modern methods of diagnosis and prognosis.

Key words: chronic heart failure; osteoarthritis of the knee; galectin-3; natriuretic peptides.

В структуре смертности большинства хронических заболеваний хроническая сердечная недостаточность (ХСН) играет ведущую роль [7]. Данная нозология, как правило, является финальной стадией большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [34].

Важным фактором высокой распространенности ХСН, который нередко упускается из виду, стоит указать недостаточное внимание врачей первичного звена здравоохранения к наличию повышенного АД. В доказательство данного суждения правомочно привести работу И.В. Емельянова и соавт., в которой исследовалось отношение российских врачей первичного звена к назначению адекватной и целевой антигипертензивной терапии. В результате из 790 опрошенных врачей, у половины выявлена инертность, обусловленная недостатком знаний и внутренней готовностью к достижению целевых уровней АД у своих пациентов [15].

ХСН представляет собой комплекс симптомов, включающих в себя несколько ключевых жалоб: одышка, отеки, кашель, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Последняя жалоба, может быть вызвана не только застойными изменениями в малом круге, а так же быть следствием гиподинамии и нередко ожирением [41]. Снижение физической активности неминуемо ведет к увеличению массы тела [23]. Ожирение, определяется как индекс массы тела более чем 30 кг/м², получает все большее признание в качестве независимого фактора риска сердечной недостаточности [30].

Клинико-патогенетические риски ХСН при остеоартрозе

Проблемы гиподинамии и увеличения массы тела являются независимыми факторами риска возникновения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности – остеоартроза (ОА). Эта патология широко распространена в популяции. Об этом говорит анализ причины нетрудоспособности в структуре хронических заболеваний, выделяющий ведущее место именно этой группе патологических состояний [12].

Факторы риска, влияющие на развитие сердечной недостаточности, параллельно соприкасаются с механизмами развития ОА и взаимно усугубляют течение

обоих этих заболеваний, формируя явную коморбидность [34,44]. Изучая особенности возникновения данной ассоциации, авторы указывают на более частое ее возникновение у женщин, чем у мужчин. Причем в последней группе так же наблюдается повышенный риск возникновения острых сердечнососудистых осложнений [3,4].

В ассоциации ХСН и ОА важно отметить наличие хронического болевого синдрома у пациентов, страдающих ОА крупных суставов – коленных и тазобедренных, постоянно подвергающимся нагрузкам и имеющими наиболее осложненное клиническое. Хронический болевой синдром развивается при длительной активности ноцицепторов. Боль, вызванная растяжениями мышц, травмами и воспалительными процессами костно-суставной системы, приводит к ощущению тупой, ноющей боли. Эта боль усиливается при движении, ослабевает в покое и обычно хорошо локализована [5,18]. Данные симптомы характеризуют течение ОА и являются причиной обращения пациента за медицинской помощью. Появление болевых ощущений сопровождается выбросом катехоламинов, соответственно, можно утверждать, что при хроническом болевом синдроме, данный процесс происходит постоянно, и будет оказывать негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

В канадском исследовании Т. Kendzerska и соавт. (2017) было установлено, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов, сопровождавшийся затруднением ходьбы, повышал риск сердечно-сосудистых событий, в частности развития ХСН, на 30% [34]. В австралийском исследовании С.Дж. Таулор и соавт. (2017), проведенном среди 1445 врачей общей практики с участием 25790 пациентов в возрасте ≥45 лет, ХСН была диагностирована у 1119 больных (распространенность 4,34% (95% ДИ 3,99-4,68). ХСН редко возникала в виде монопатологии, у 99,1% пациентов имели по меньшей мере одно, а 53,4% – 6 или более других хронических заболеваний. Наиболее частой сопутствующей патологией были артериальная гипертензия и ХСН (43,4%) [44].

Роль лечения в развитии ХСН при остеоартрозе

Боль воспалительного характера в основе патогене-

неза несет активацию фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который в норме присутствует в метаболизме арахидоновой кислоты. Практически каждый пациент принимает тот или иной НПВС в зависимости от выбора лечащего врача, собственной приверженности к лечению, ценовых параметров. Несмотря на ряд побочных эффектов, роль НПВС в симптоматической терапии ревматических заболеваний, в частности ОА, трудно переоценить. Данные средства названы в рекомендациях EULAR (2003) и международной организации по изучению ОА – OARSI (2008) [9]. Они эффективно снимают боль, тем самым облегчая его общее самочувствие и улучшая качество жизни. Несомненными достоинствами НПВС являются доказанная эффективность (особенно при умеренно выраженной боли, связанной с локальным повреждением и воспалением), удобство использования и финансовая доступность многих препаратов [10].

Однако побочное действие данных препаратов ни в коем случае не должно упускаться из виду на фоне всех положительных моментов данных препаратов [17]. Спектр побочных влияний НПВС достаточно велик, и в данном контексте одним из самых нежелательных действий является повышение рисков прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, вызванный в первую очередь дестабилизацией артериального давления, даже при условии приема антигипертензивной терапии, а так же прогрессированию сердечной недостаточности. Прием НПВС, по мнению исследователей, ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти [6].

Очень часто при проведении противовоспалительной терапии при лечении ОА назначаются миорелаксанты. Данная группа препаратов тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также, вероятно, вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. К основному побочному эффекту со стороны сердечно-сосудистой системы относится артериальная гипотензия. Однако, по мнению авторов, некоторые миорелаксанты, в частности, толперизон при длительном применении могут негативно влиять на миокард, за счет подавления его сократительных способностей, тем самым декомпенсируя течение сердечной недостаточности [43].

Следует отметить, что миорелаксанты, не смотря на свое широкое применение, не включены в рекомендации ESCO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), предложенные в 2014 г. Данная позиция аргументируется отсутствием крупномасштабных исследований по данной тематике. Так же в данные рекомендации не включены бисфосфонаты, препараты ризендроновой кислоты. Однако исследования по ним ведутся.

В работе М.Н. Gillam и соавт. (2017) продемонстрирована связь развития ХСН у больных с ОА тазобедренного сустава, которым выполнялось его эндопротезирование. В протокол были включены 4019 человек (47% мужчин и 53% женщин). Сравнение включало две группы вмешательства у пациентов с общепринятой артропластикой бедра и у пациентов с использованием протеза «металл-на-полиэтилене». Было установлено прогрессирование ХСН в группе мужчин [18].

Патогенетические механизмы развития ХСН при остеоартрозе

По современным представлениям ухудшение течения сердечной недостаточности при ОА во многом связано с увеличением массы фибрированного миокарда, за счет постоянного поддержания воспалительных процессов. Это неизбежно ведет к нарушению сократительной способности и к увеличению застойных явлений в малом круге кровообращения.

Несколько провоспалительных цитокинов были подробно изучены. Фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин-1 и интерлейкин-6 считают основными провоспалительными цитокинами, которые участвуют в индукции и поддержании огромного количества воспалительных процессов, и в частности, в прогрессировании ХСН, однако причины этого до сегодняшнего момента неясны. Основная модель, предложенная в качестве индукции данного процесса, заключается в наличии хронического оксидативного процесса [45]. Данный тезис подтверждает факт усиленного выделения провоспалительных цитокинов и мононуклеаров, периферическими тканями, находящимися в состоянии гипоксии, а также самим миокардом.

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

Достаточно широко описывается применение натрийуретических пептидов [28]. В настоящий момент в стандарт обследования входит лишь один маркер – гормон, в большей степени удовлетворяющий данным критериям, – мозговой натрийуретический пептид (BNP), а так же его N-концевой фрагмент предшественник (NT-pro BNP) [8,14,31,40]. По данным рекомендаций при уровне BNP > 400 пг/мл и NT-pro BNP > 2000 пг/мл диагноз ХСН можно считать вероятным. Так же биомаркер используется для определения ранней диагностики ХСН [1,2]. Однако до сих пор не определены диагностические значения уровней этих гормонов, т.е. те уровни, на которые можно опираться для точной постановки диагноза [27,40]. В первую очередь, это связано с большим межиндивидуальным разбросом значений, связанными с такими параметрами, как пол, масса тела, наличием почечной недостаточности, фибрилляции и трепетаний предсердий. Пока что нет единого стандартизованного референтного значения у различных производителей тест систем. Так же широко обсуждается роль данных маркеров в установке диагноза ХСН. По данным Ю.А. Горяева и соавт., уровень BNP у пациентов, страдающих ХСН на фоне ревматического порока, может быть использован только для установки степени тяжести сердечной недостаточности, но не для установки диагноза [11]. По данным С.К. Brenden и соавт., существуют разногласия в определении серой зоны для исследуемых пептидов [14]. Так же на сегодняшний день не существует четкого представления об избирательной эффективности в диагностике ХСН между стандартными методами инструментальной диагностики и BNP, NT-proBNP.

Наибольший интерес сегодня представляет галектин-3 (Gal-3) Субстрат относится к семейству β -галактозид связывающих протеинов. Его свойства обуславливают усиление воспалительной реакции за счет активации нейтрофилов, индукции макрофагов, а так же ингибируют рост и дифференциацию клеток, регулируют апоптоза [43]. На экспериментальном этапе Schroen и соавт. обнаружили повышенный уровень Gal-3 у животных с СН. Так же были отмечена стимуляция депозиции коллагена в ответ на инфузию Gal-3 в полость перикарда. А также получены данные о роли Gal-3 в активации альдостерон индуцированного васкулярного фиброза [33]. Анализируя данные современных исследований о применении данного медиатора при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, можно утверждать, что Gal-3 является маркером фиброза и ремоделирования миокарда. Прогностическая ценность Gal-3 была проанализирована в недавнем опубликованном исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН III–IV ФК. В течение периода наблюдения, составившего 6,5 лет, 42% пациентов умерли. Приблизительно 50% пациентов демонстрировали уровни ГЗ выше верхней границы нормы – 17,7 нг / мл [37].

Опираясь на данные крупных клинических исследо-

ваний, а так же многолетний практически опыт, можно значимо утверждать, что наличие почечной дисфункции является одним из ключевых факторов прогрессии и прогноза для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [22].

Признанным стандартизированным маркером оценки уровня почечной дисфункции является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD [42]. Опираясь на данные мета-анализов 40 клинических исследований с общим количеством респондентов свыше 425 тыс., за клинически значимый порог СКФ можно принимать уровень менее 60 мл/мин/1,73 м² [45]. Учитывая, что ОА имеет классический воспалительный характер заболевания, по данным J. Lu, увеличение уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка у пациентов с почечной дисфункцией, приводит к деструкции соединительнотканного матрикса фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, что ведет к дестабилизации течения ИБС и дальнейшей декомпенсации сердечной недостаточности [32]. Следовательно, предположительно, можно утверждать, что в группе пациентов с ХСН, ассоциированной с ОА, скрининг данных маркеров укажет необходимость и своевременность проведения противовоспалительной терапии. К сожалению, в настоящий момент, исследование ИЛ-6 и ФНО-альфа носит лишь характер исследовательской

активности и не применяется в повседневной практике. Так же уровень СРБ, по данным авторов, носит широко вариабельный характер и не может быть использован как независимый предиктор оценки уровня оксидативного стресса [13].

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. №1. С.4-7.
3. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 99. №8. С.106-109.
4. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом // Современные проблемы ревматологии. 2012. Вып. 4. С.53-60.
5. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии. 2013. Вып. 5. С.22-31.
6. Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. 2013. №5. С.265-269.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2003. Т. 4. №3. С.116-121.
8. Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Журнал сердечная недостаточность. 2011. Vol. 12. №68. P.344-349.
9. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. Остеоартроз в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. 2008. №7. С.476-480.
10. Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии // Русский медицинский журнал. 2007. №4. С.19-25.
11. Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида у больных ревматическими пороками сердца. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 88. №5. С.149-151.
12. Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 113. №6. С.112-114.
13. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью // Кардиологический вестник. 2007. Т. 2. №2. С.55-61.
14. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив. 2003. №9. С.40-45.
15. Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. №3. С.191-198.
16. Жигалова О.В., Балабина Н.М. Оценка дезинтоксикационной функции печени у больных с остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 86. №3. С.70-71.
17. Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 27. С.1665-1670.
18. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Методические рекомендации. М., 2009. 168 с.
19. Копылова Д.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением интерлейкина-4 крови // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 27. №2. С.74-77.
20. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность // Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. №1. С.3-40.
21. Орлова Г.М. Хроническая почечная недостаточность в Прибайкалье: распространенность, эпидемиологическая характеристика, факторы риска ускорения прогрессирования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2003. Т. 40. №5. С.105-106.
22. Протасов К.В., Мягмарсурен Т. Распространенность ожирения и его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском среди работающего городского населения Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 34. №5. С.102-109.
23. Сидорова Г.В., Лебедев В.Ф., Монастырев В.В. и др. Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 90. №7. С.188-190.

24. Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Прогностическое значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2013. Т. 28. №2. С.44-47.

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

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

27. Cowie M., Struthers A., Wood D., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P.1349-1353.

28. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C., et al. Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements // *Acta Orthop*. 2017. Vol. 88. №1. P.2-9. DOI: 10.1080/17453674.2016.1246276.

29. Goetze J.P., Kastrop, Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? // *Eur Heart*. 2003. Vol. 24. P.1471-1472.

30. Griffin T.M., Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis // *Exerc Sport Sci Rev*. 2005. Vol. 33. №4. P.195-200.

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

32. Lu J., Deshmukh A., Wang X., et al. Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This Phenomenon // *Circulation*. 2011. Vol. 124. A9519.

33. Karlsson A., Christenson K., Matlak M., et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // *Glycobiology*. 2009. Vol. 19. №1. P.16-20. DOI: 10.1093/glycob/cwn104.

34. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study //

Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. №11. P.1771-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.

35. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model // *JAMA*. 2003. Vol. 290. №19. P.2581-2587.

36. Levey A., Stevens A.L., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann intern Med*. 2009. Vol. 150. №9. P.604-612.

37. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2013. Vol. 102. №2. P.103-110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y

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

39. McMurray J., Chopra M., Abdullah I., et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14. P.1493-1498.

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

41. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am Heart J*. 2008. Vol. 156. №1. P.13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014

42. Palmieri-Smith R.M., Thomas A.C., Karvonen-Gutierrez C., et al. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89. P.541-548. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3

43. Spertus J.A., Jones P.G., Kim J., et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res*. 2008. Vol. 17. №2. P.291-298. DOI: 10.1007/s11136-007-9302-5.

44. Taylor C.J., Harrison C., Britt H., et al. Heart failure and multimorbidity in Australian general practice // *J Comorb*. 2017. Vol. 7. №1. P.44-49. DOI: 10.15256/joc.2017.7.106.

45. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. №6. P.1048-1056.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov, Yu.N., et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 336 p. (in Russian)

2. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: characteristics of the cohort, diagnosis and treatment (based on the study of the EPOCH-O-CHF) // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2004. Vol. 5. №1. P.4-7. (in Russian)

3. Aleksenko E.Yu., Govorin A.V. The state of endothelial function in patients with primary osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2010. Vol. 99. №8. P.106-109. (in Russian)

4. Aleksenko E.Yu., Govorin A.V. Features of arterial hypertension in patients with primary generalized osteoarthritis // *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2012. Vol. 4. P.53-60. (in Russian)

5. Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis // *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2013. Vol. 5. P.22-31. (in Russian)

6. Balabanova R.M. Algorithm of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the practice of the general practitioner // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013. №5. P.265-269. (in Russian)

7. Belenkov Yu.H., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Danielyan M.O. The first results of a national epidemiological study – an epidemiological examination of patients with CHF in actual clinical practice (referral) – EPOCH-O-CHF // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2003. Vol. 4. №3. P.116-121. (in Russian)

8. Borisov S.N., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. The study of the N-terminal peptide fragment of the brain natriuretic peptide in the diagnosis of CHF with preserved left ventricular systolic function // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2011. Vol. 12. №68. P.344-349. (in Russian)

9. Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. Osteoarthritis in the practice of the general practitioner // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008. №7. P.476-480. (in Russian)

10. Vertkin A.L., Naumov A.V. Osteoarthritis: a strategy for managing patients with somatic pathology // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007. №4. P.19-25. (in Russian)

11. Goryaev Yu.A., Kalyagin A.N. Study of the brain natriuretic peptide level in patients with rheumatic heart disease // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2009. Vol. 88. №5. P.149-151. (in Russian)

12. Danchinova A.M., Batudaeva T.I., Menshikova L.V. Epidemiology of osteoarthritis in the Republic of Buryatia // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2012. T. 113. №6. P.112-114. (in Russian)

13. Dmitriev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N., et al. C-reactive protein and interleukin-6 in target organ damage in early-stage hypertensive disease // *Kardiologicheskiy vestnik*. 2007. Vol. 2. №2. P.55-61. (in Russian)

14. Eliseev O.M. Natriuretic peptides. Evolution of knowledge // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003. №9. P.40-45. (in Russian)

15. Emelyanov I.V., Protasov K.V., Dzizinsky A.A., Konradi A.O. The attitude of practitioners to achieve the target level of blood pressure and follow the recommendations for the treatment of hypertension. The problem of medical inertness // *Arterial'naya gipertenziya*. 2012. Vol. 18. №3. P.191-198. (in Russian)

16. Zhigalova O.V., Balabina N.M. Evaluation of liver detoxification function in patients with osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2009. Vol. 86. №3. P.70-71. (in Russian)

17. Zotkin E.G., Shkireeva S.Yu. Features of the management of patients with osteoarthritis in primary care // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012. Vol. 27. P.1665-1670. (in Russian)

18. Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B., et al. The use

of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Guidelines. Moscow, 2009. 168 p. (in Russian)

19. Kopylova D.A. Connection of clinical manifestations of osteoarthritis with a change in blood interleukin-4 // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2012. Vol. 27. №2. P.74-77. (in Russian)

20. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Chronic heart failure // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2017. Vol. 18. №1. P.3-40. (in Russian)

21. Orlova G.M. Chronic renal failure in the Baikal region: prevalence, epidemiological characteristics, risk factors for accelerated progression // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2003. Vol. 40. №5. P.105-106. (in Russian)

22. Protasov K.V., Myagmarsuren T. Prevalence of obesity and its relationship with cardiovascular risk among the working urban population of Mongolia // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2014. Vol. 34. №5. P.102-109. (in Russian)

23. Sidorova G.V., Lebedev V.F., Monastirev V.V., et al. The influence of lifestyle on the occurrence of osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2009. Vol. 90. №7. P.188-190. (in Russian)

24. Simakova E.S., Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., et al. Prognostic value of lipid metabolism disorders in patients with osteoarthritis // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2013. Vol. 28. №2. P.44-47. (in Russian)

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

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

27. Cowie M., Struthers A., Wood D., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P.1349-1353.

28. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C., et al. Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements // *Acta Orthop*. 2017. Vol. 88. №1. P.2-9. DOI: 10.1080/17453674.2016.1246276.

29. Goetze J.P., Kastrup, Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? // *Eur Heart*. 2003. Vol. 24. P.1471-1472.

30. Griffin T.M., Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis // *Exerc Sport Sci Rev*. 2005. Vol. 33. №4. P.195-200.

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

32. Lu J., Deshmukh A., Wang X., et al. Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local

Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This Phenomenon // *Circulation*. 2011. Vol. 124. A9519.

33. Karlsson A., Christenson K., Matlak M., et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // *Glycobiology*. 2009. Vol. 19. №1. P.16-20. DOI: 10.1093/glycob/cwn104.

34. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017. Vol. 25. №11. P.1771-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.

35. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model // *JAMA*. 2003. Vol. 290. №19. P.2581-2587.

36. Levey A., Stevens A.L., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann intern Med*. 2009. Vol. 150. №9. P.604-612.

37. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2013. Vol. 102. №2. P.103-110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y

38. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Efficacy and Safety of the Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P.1594-1602.

39. McMurray J., Chopra M., Abdullah I., et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14. P.1493-1498.

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

41. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am Heart J*. 2008. Vol. 156. №1. P.13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014

42. Palmieri-Smith R.M., Thomas A.C., Karvonen-Gutierrez C., et al. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89. P.541-548. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3

43. Spertus J.A., Jones P.G., Kim J., et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res*. 2008. Vol. 17. №2. P.291-298. DOI: 10.1007 / s11136-007-9302-5.

44. Taylor C.J., Harrison C., Britt H., et al. Heart failure and multimorbidity in Australian general practice // *J Comorb*. 2017. Vol. 7. №1. P.44-49. DOI: 10.15256/joc.2017.7.106.

45. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. №6. P.1048-1056.

Информация об авторах:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры медицинской симуляции, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: andruhin.box@ya.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2708-3972, e-mail: akalagin@mail.ru

Information About the Authors:

Ankudinov Andrey Sergeevich – Assistant of the Department of Medical Simulation, MD, PhD, e-mail: andruhin.box@ya.ru; Kalyagin Aleksey Nikolaevich – Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, ORCID: 0000-0002-2708-3972, e-mail: akalagin@mail.ru