

Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России. Иркутск, Россия

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место среди всех причин смерти, стойкой нетрудоспособности и инвалидизации населения. В последние годы отмечается увеличение числа случаев сердечно-сосудистой коморбидности, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, трудностям в подборе терапии и ухудшению прогноза. Актуальным и активно обсуждаемым направлением в данной области является кардиоревматология. Одной из наиболее распространенных ревматических патологий является остеоартрит. Исследователи выделяют ряд негативных факторов, отягощающих течение сердечно-сосудистой патологии при наличии остеоартрита: регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, хронический болевой синдром, уменьшение подвижности. В обзоре приводятся современные данные, касающиеся обсуждаемой проблемы, в частности современное понимание патогенетических взаимосвязей. Освещаются вопросы безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Описываются возможности применения у данной группы пациентов современных иммуно-

логических цитокинов на примере галектина-3 в качестве маркера прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/09-2022

Рецензия получена 04/11-2022

Принята к публикации 29/12-2022



Для цитирования: Анкудинов А. С., Калягин А. Н. Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3416. doi:10.15829/1728-8800-2023-3416. EDN PGYFUL

Pathogenetic features of cardiovascular pathology in patients with osteoarthritis

Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.

Irkutsk State Medical University. Irkutsk, Russia

Cardiovascular pathology occupies a leading place among all causes of death and permanent disability of the population. In recent years, there has been an increase in the number of cardiovascular comorbidity cases, which leads to a significant deterioration in the quality of life, difficulties in the selection of therapy and a worse prognosis. Cardiorheumatology is an actual and actively discussed direction in this area. One of the most common rheumatic pathologies is osteoarthritis. Researchers identify a number of factors aggravating the course of cardiovascular pathology in the presence of osteoarthritis: regular intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs, chronic pain syndrome, decreased mobility. The review provides current data on the problem under discussion, in particular, the current understanding of pathogenetic relationships. The issues of safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular patients are highlighted. The potential of using modern immunological cytokines in this group of patients are described using the example of galectin-3 as a marker of prognosis.

Keywords: hypertension, coronary artery disease, heart failure, osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Ankudinov A. S.* ORCID: 0000-0002-5188-7997, Kalyagin A. N. ORCID: 0000-0002-2708-3972.

*Corresponding author:
andruhin.box@ya.ru

Received: 15/09-2022

Revision Received: 04/11-2022

Accepted: 29/12-2022

For citation: Ankudinov A. S., Kalyagin A. N. Pathogenetic features of cardiovascular pathology in patients with osteoarthritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3416. doi:10.15829/1728-8800-2023-3416. EDN PGYFUL

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Остеоартрит (ОА) значительно ухудшает течение артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, прогноз для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ассоциируется с нарушениями липидного профиля.

Что добавляют результаты исследования?

- На фоне ухудшения течения артериальной гипертензии у пациентов с ОА, на фоне повышенного давления, наблюдается нарушение физического и химического гомеостаза сустава, что ведет к прогрессии его деструкции.
- Согласно данным литературного обзора получены экспериментальные данные о положительном влиянии β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов на течение ОА.
- Пациентов с ишемической болезнью сердца и ОА необходимо относить к особой группе риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений.
- Маркером раннего прогнозирования острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОА, в частности с хронической сердечной недостаточностью, может быть галектин-3.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Osteoarthritis (OA) significantly worsens the course of hypertension and coronary artery disease, the prognosis for patients with heart failure, and is associated with lipid profile disorders.

What might this study add?

- Hypertension deterioration in patients with OA is accompanied by impairment of physical and chemical homeostasis of the joint, which leads to disruption progression.
- According to the literature review, experimental data were obtained on the favorable effect of β -blockers and calcium channel blockers on OA course.
- Patients with coronary artery disease and OA should be considered a special risk group for developing acute cardiovascular events.
- Galectin-3 may be a marker for early prediction of acute cardiovascular events in patients with cardiovascular diseases and OA, in particular with heart failure.

Введение

Термин сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) объединяет под собой большую группу нозологий различной этиологии, сопровождающихся повреждением сердца, сосудов, головного мозга и других органов и являющихся главной причиной смерти и стойкой нетрудоспособности во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2016г в мире было зарегистрировано 17,9 млн случаев смертельных случаев от ССЗ, что составило 31% от всех случаев смерти. Причем, 85% от общего числа смертельных исходов от ССЗ составили острый инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт¹. Основной причиной развития ССЗ является атеросклероз, который, по данным исследований, в 75% случаев обуславливает развитие ишемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также острых сердечно-сосудистых событий, в т.ч. внезапной коронарной смерти [1-3]. Кроме того, выделяют инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) поражения органов сердечно-сосудистой системы, заболевания аутоиммунного генеза, онкологические процессы. Наиболее распространенным ССЗ является артериальная гипер-

тония (АГ). По данным Всемирной организации здравоохранения на 2020г во всем мире АГ страдали 1,13 млрд человек, причем 20% не знали о наличии повышенного уровня артериального давления (АД) и только 10% пациентов принимали терапию на регулярной основе².

Повышенное АД неминуемо ведет к ухудшению состояния эндотелия, увеличению преднагрузки на миокард, возрастанию степени повреждения миокарда за счет свободнорадикального окисления [4, 5]. Вышеописанные патогенетические изменения ведут к образованию атеросклеротических бляшек, что в >50% случаев приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно опубликованным данным в 2020г в мире официально было зарегистрировано 126 млн случаев ИБС; 16% всех смертей в мире ассоциировано с ИБС [6]. Истинную распространенность ИБС в мире указать сложно ввиду многообразия различных ее форм. Хроническое нарушение коронарного кровотока, нарушение метаболизма миокарда приводят к необратимым морфофункциональным изменениям миокарда, что в свою очередь является субстратом для развития ХСН [7]. В последнее время активно

¹ Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (June 2021).

² Hypertension. https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1. (October 2022).

обсуждается негативное влияние коморбидных ассоциаций на течение ССЗ. Интерес представляют ревматические заболевания, в частности остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание, от которого страдают, по разным оценкам, от 10 до 20% населения планеты. ОА характеризуется нарушением двигательной функции, прогрессирующим снижением качества жизни и необходимостью постоянного лечения [8]. По данным исследований, ОА часто сочетается с различными ССЗ и является одним из наиболее распространенных коморбидных состояний [9].

Цель настоящего обзора — анализ современных данных, касающихся оценки влияния ОА на течение АГ, ИБС и ХСН, влияния приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на ССЗ и способов ранней диагностики риска декомпенсации ССЗ у пациентов с ОА.

Материал и методы

Представлен несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой теме, который проводился с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: артериальная гипертензия (arterial hypertension), ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease), хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), остеоартрит (osteoarthritis), нестероидные противовоспалительные препараты (nonsteroidal antiinflammatory drugs), а также их комбинации: ХСН и ОА; ИБС и ОА; АГ и ОА; ХСН и НПВП. Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализировано 65 источников. Глубина поиска составила 8 лет. Годы поиска 2014–2022гг. Кроме того в обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2010г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты

ОА и АГ

Сочетание ОА и АГ в различных странах, по данным исследований, варьирует от 30 до 80% случаев [10]. Широкая распространенность ОА и АГ обусловлена близкой патогенетической идентичностью факторов риска обоих заболеваний. Факторами риска развития АГ при ОА являются избыточная масса тела/ожирение, гиподинамия, нерациональное питание [11, 12]. По мнению специалистов, основным механизмом развития АГ при ОА является гиподинамия, обусловленная нарушением подвижности крупных суставов (тазобедренные, коленные). Гиподинамия приводит к нарушениям липидного обмена, снижению толерантности миокарда к физической нагрузке, уменьшению эластичности сосудов, что, в свою очередь, приводит к повышению АД [13]. Хроническое воспаление при ОА влияет не только на повреждение

перихондральных тканей, но и эндотелия сосудов, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции, являясь, тем самым, весомой причиной развития АГ. Субхондральные участки кости, оболочка, связки, капсулы, периапартулярные мышцы, перихондральные ткани и эндотелий развиваются из мезодермы, что обуславливает опосредованное повреждение эндотелия [14]. По данным исследователей, описанная коморбидная ассоциация может иметь и обратный характер взаимосвязи. Длительное течение АГ может нарушать физический и химический гомеостаз суставов. На тканевом уровне системная АГ приводит к нарушениям перфузии субхондральной кости и ишемии, что нарушает ангиогенно-остеогенную связь и нарушает целостность функциональной единицы кости и хряща. На сегодняшний день в литературных источниках описаны доклинические экспериментальные данные о положительном влиянии β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов на течение ОА [15]. Имеются данные о том, что метаболический синдром и АГ связаны с развитием ОА коленных суставов [16, 17]; это свидетельствует о перспективности изучения влияния препаратов, применяемых для лечения данных нозологий, при ОА.

Нестероидная противовоспалительная терапия и АГ

Еще одной весомой причиной прогрессирования АГ при ОА является прием НПВП. Синтез простагландинов играет важнейшую роль в регуляции тонуса сосудов и нормального функционирования почек. Прямое взаимодействие простагландинов с ренин-ангиотензиновой системой регулирует вазоконстрикторный эффект. Постоянный прием НПВП приводит к уменьшению выведения натрия, сужению сосудов, увеличению выделения катехоламинов, а также повышает чувствительность интимы к вазоконстрикторам, снижает скорость клубочковой фильтрации [18]. Достаточно сложно оценить частоту возникновения АГ впервые на фоне приема НПВП, особенно у лиц старшей возрастной группы. По данным исследований, в США >20 млн человек одновременно принимают НПВП и антигипертензивные препараты [19, 20]. Тем не менее, высокий риск развития и/или декомпенсации АГ на фоне приема НПВП трудно переоценить. Метаанализ 51 рандомизированного клинического исследования продемонстрировал значимую ассоциацию между приемом НПВП и частотой развития/декомпенсации, имеющейся АГ [21]. В отдельных работах продемонстрирован существенный вклад НПВП в частоту развития острых событий (41%) у пациентов с ССЗ, в частности с АГ [22].

ОА и ИБС

Регулярный прием НПВП ассоциирован с возникновением ОИМ. Нарушение баланса проста-

циклина и тромбосана A2 может приводить к усиленной адгезии и агрегации тромбоцитов и, а также к повышенному тромбообразованию [23]. По данным метаанализа Bally M, et al., регулярный прием НПВП ассоциирован с повышенным риском развития ОИМ; отношение шансов составило 1,24 (95% доверительный интервал 0,91-1,82) для целекоксиба, 1,48 (1,00-2,26) для ибупрофена, 1,50 (1,06-2,04) для диклофенака, 1,53 (1,07-2,33) для напроксена и 1,58 (1,07-2,17) для рофекоксиба. При этом риск увеличивался по мере нарастания использованной дозировки [24]. Данный эффект, по мнению специалистов, обусловлен дисбалансом простагландинов и последующим нарушением эластичности сосудов. По имеющимся данным наиболее выраженным атеротромботическим действием обладает диклофенак [25]. Хроническое воспаление в суставах, приводящее к вынужденной гиподинамии, ассоциировано с ожирением, сахарным диабетом/инсулинорезистентностью, дислипидемией — известными факторами риска развития и прогрессирования ИБС. По данным литературы сахарный диабет/инсулинорезистентность, дислипидемия также влияют на прогрессию деструкции сустава при ОА, ухудшая его функциональность. У пациентов с такой ассоциацией так называемая диабетическая остеоартропатия. Хроническое нарушение микроциркуляции при диабете способствует прогрессированию деструкции костно-хрящевых структур. Уменьшение подвижности при ОА — гиподинамия, за счет прогрессирования заболевания, в свою очередь, негативно ассоциируется с риском развития острых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС [22]. Учитывая выше представленные данные, можно предположить, что пациентов с ИБС и ОА стоит относить к особой группе риска с необходимостью разработки индивидуального подхода лечения ОА с целью минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений.

ОА и ХСН

Одним из существенных негативных воздействий ОА на течение ХСН является хронический болевой синдром. Боль, вызванная растяжениями мышц, травмами и воспалительными процессами костно-суставной системы, провоцирует выброс в кровоток катехоламинов, в частности повышение концентрации норадреналина в плазме. Данное явление приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, задержке натрия, спазму сосудов, увеличивая преднагрузку на миокард. Описанные механизмы неизбежно ведут к ремоделированию миокарда и прогрессированию уже имеющейся ХСН [26, 27]. Наличие хронического болевого синдрома при ОА приводит к необходимости постоянного приема НПВП, основным побочным эффектом, как уже было сказано ранее, является задержка жидкости в организме и дестабилизация АД. По

данным европейских метаанализов за период 2000-2010 гг при использовании неселективных НПВП (диклофенак, кеторолак, напроксен), а особенно при увеличении дозировок, риск декомпенсации ХСН и повторной госпитализации значительно возрастает [28]. Прием НПВП также связан с угнетением клубочковой фильтрации, усилением канальцевой реабсорбции натрия, усилением сосудистой резистентности вследствие ингибирования активности циклооксигеназы 1 и 2, которая что в свою очередь регулирует выработку простагландинов. Простагландины и простагландин отвечают за вазодилатацию, регуляцию адгезии тромбоцитов. Таким образом, угнетение данных механизмов повышает периферическую резистентность сосудов, ухудшение микроциркуляции и сосудистый гемостаз [29-31].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся риски, возникающие при приеме НПВП у пациентов с ОА, в т.ч. при наличии ХСН, их использование необходимо. На сегодняшний день разработаны клинические рекомендации с алгоритмом сопоставления определенного НПВП с риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным рекомендаций, прием целекоксиба и напроксена у пациентов с ОА с ССЗ, ассоциирован с наименьшим риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [32].

С учетом возможных рисков развития декомпенсации основной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ОА, в частности ХСН, приобретает значимость их ранняя оценка. Наряду с необходимостью применения эхокардиографического исследования, а также определения уровня мозгового натрийуретического пептида или N-концевого фрагмента его предшественника (BNP/NT-proBNP) активно обсуждаются возможности применения иммунологических маркеров для оценки риска декомпенсации до появления клинически выраженных симптомов. Интересно отметить применение галектина-3 — галактозидсвязывающего протеина, регулирующего активацию клеточного цикла, воспаления, фиброза, ремоделирования миокарда. Данному белку отводится одна из ключевых ролей в регуляции иммунологического каскада при ОА [33]. В экспериментальных исследованиях показано, что галектин-3 является одним из основных регуляторов процессов ремоделирования миокарда при ХСН [34]. По данным метаанализов, проведенных в Китае, повышение уровня галектина-3 связано с более высоким риском смерти и повторной госпитализации [35]. Проспективных исследований, посвященных изучению свойств и динамике уровня галектина-3 у пациентов с ОА немного. В отдельных исследованиях и обзорах по данному вопросу продемонстрировано, что галектин-3 активно экспрессируется и секретируется воспаленной синовиальной оболочкой пациентов с ОА [36, 37]. В экспериментальном исследовании

довании Chou WC, et al. продемонстрировано, что галектин-3 индуцирует дисфункцию и повреждение суставного хряща посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B и митоген-активируемых протеинкиназ [38].

Прогрессирование ОА неминуемо ведет к снижению физической активности пациентов, что при наличии ХСН является негативным прогностическим фактором. Учитывая биологические свойства галектина-3 как цитокина, регулирующего процессы ремоделирования миокарда, фиброза и апоптоза, можно полагать, что данный маркер может быть полезен для оценки риска декомпенсации ХСН у пациентов с ОА, т.к. известно, что повышение его уровня ассоциировано с таким риском. К сожалению, каких-либо крупных исследований по оценке роли галектина-3 у данной группы пациентов не обнаружено. Однако данное направление может быть перспективным.

Заключение

Резюмируя вышеописанные данные, следует заключить, что наличие ОА — хронического воспалительного деструктивного заболевания опорно-двигательного аппарата — может оказывать существенное негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии. Патогенетические механизмы обусловлены:

- постоянным приемом НПВП. Данная группа препаратов вызывает дестабилизацию АД, ухудшает почечную функцию, увеличивает риск развития ОИМ, а также декомпенсацию ХСН;

- уменьшением физической активности и снижением толерантности к физической нагрузке, что является дополнительным фактором риска декомпенсации имеющейся сердечно-сосудистой патологии;

- обратным негативным влиянием сердечно-сосудистой патологии на течение ОА — нарушением физического и химического гомеостаза суставов на фоне имеющейся АГ.

Перспективным направлением в данной области представляется разработка новых методов ранней диагностики риска декомпенсации ССЗ у пациентов с ОА. По мнению специалистов, иммуномодулирующие цитокины могут быть наиболее эффективными маркерами в диагностике таких событий. По данным исследований, повышенный уровень галектина-3 ассоциируется с риском декомпенсации ХСН. На сегодняшний день имеются результаты исследований, демонстрирующие значимый вклад галектина-3 в патогенез ОА. Экспериментальные исследования демонстрируют положительное влияние β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов на течение ОА.

Анализ данных подтверждает наличие целого ряда патогенетических ассоциаций ОА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что должно учитываться при ведении таких пациентов в практической деятельности.

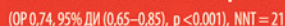
Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Leong DP, Joseph PG, Kee MC, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017;121(6):695-710. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311849.
2. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(1):147-58. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.207.
3. Miao Q, Zhang YL, Miao QF, et al. Sudden Death from Ischemic Heart Disease While Driving: Cardiac Pathology, Clinical Characteristics, and Countermeasures. *Med Sci Monit*. 2021;27:e929212. doi:10.12659/MSM.929212.
4. Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSAY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
5. Albasri A. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(10):1919-26.
6. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
7. Fomin IV. Chronic CHF in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем, и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
8. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1):e000166. doi:10.1136/rmdopen-2015-000166.
9. Prior JA, Jordan KP, Kadam UT. Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis co-morbidity and physical health: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1794-802. doi:10.1093/rheumatology/keu175.
10. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *Hum Hypertens*. 2021;35(5):419-27. doi:10.1038/s41371-020-0348-y.
11. Wallace LJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *PNAS*. 2017;114(35):9332-6. doi:10.1073/pnas.1703856114.

12. Kabalyk MA, Nevzorova VA. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: common mechanisms of development, prospects for joint prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2660. (In Russ.) Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2660. doi:10.15829/1728-8800-2021-2660.
13. Pengpid S, Peltzer K. Multimorbidity in chronic conditions: public primary care patients in four greater Mekong countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:1019-25. doi:10.3390/ijerph14091019.
14. Paseishvili LM. Osteoarthritis and arterial hypertension: mechanisms of realization of the combined course. *Medicine*. 2012;21:71-5. (In Russ.) Пасеишвили Л.М. Остеоартроз и артериальная гипертензия: механизмы реализации сочетанного течения. *Медицина*. 2012;21:71-5.
15. Ching K, Houard X, Berenbaum F, et al. Hypertension meets osteoarthritis — revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):533-49. doi:10.1038/s41584-021-00650-x.
16. Polishchuk LS. Features of management of patients with combined pathology — osteoarthritis and hypertension. *Russian Medical Journal*. 2011;29:1802-8. (In Russ.) Полищук Л.С. Особенности ведения пациентов с сочетанной патологией — остеоартрозом и гипертонической болезнью. *Российский медицинский журнал*. 2011;29:1802-8.
17. Xie Y, Zhou W, Zhong Z, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:711-24. doi:10.1007/s10067-020-05216-y.
18. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149-61. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.022.
19. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care*. 2002;8(15):383-91.
20. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients pre-scribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther*. 2003;25(1):139-49.
21. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005;46(3):500-07.
22. Atiquzzaman M, Karim ME, Kopec J, et al. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a longitudinal study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1835-43. doi:10.1002/art.41027.
23. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;9(357):j1909. doi:10.1136/bmj.j1909.
24. Krötz F, Struthmann L. A Review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10(1):53-65. doi:10.2174/187152910790780041.
25. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.017.
26. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114-47. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147.
27. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2016;39(2):111-8. doi:10.1002/clc.22502.
28. Alemzadeh-Ansari MJ, Ansari-Ramandi MM, Naderi NJ, et al. Chronic pain in chronic heart failure: a review article. *Tehran Heart Cent*. 2017;12(2):49-56.
29. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019; 36 (1):15-24. doi:10.1007/s40266-019-00660-1.
30. Majeed MH, Ali AA, Khalil HA. A review of the pharmacological management of chronic pain in patients with heart failure. *Innov Clin Neurosci*. 2019;16(11):25-7.
31. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(9):685-90. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.012.
32. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern rheumatology*. 2015;(1):4-23. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации "Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике". *Современная ревматология*. 2015;(1):4-23.
33. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea HK, et al. Galectin-3: a key player in arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):15-20. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.029.
34. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):75-92. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.009.
35. Zhong X, Qian X, Chen G, et al. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(3):197-203. doi:10.1111/1440-1681.13048.
36. Wu C, Lv Z, Li X, et al. Galectin-3 in predicting mortality of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Surg Forum*. 2021;24(2):327-32. doi:10.1532/hfsf.3547.
37. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartil*. 2012;20(12):1484-99.
38. Chou WC, Tsai KL, Hsieh PL et al. Galectin-3 facilitates inflammation and apoptosis in chondrocytes through upregulation of the TLR-4-mediated oxidative stress pathway in TC28a2 human chondrocyte cells. *Environ Toxicol*. 2022;37(3):478-488. doi:10.1002/tox.23414.

форсига
(дапаглитфозин) таблетки 10 мг



AstraZeneca 