

Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов

И.Г. КИРИЛЛОВА, Д.С. НОВИКОВА, Т.В. ПОПКОВА, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, А.А. НОВИКОВ, Ю.Н. ГОРБУНОВА, Е.И. МАРКЕЛОВА, Ю.О. КОРСАКОВА, С.И. ГЛУХОВА, А.В. ВОЛКОВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА, Н.В. ДЕМИДОВА, К.А. КАСУМОВА, С.А. ВЛАДИМИРОВ, М.А. КАНОНИРОВА, Г.Л. ЛУКИНА, Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. НАСОНОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить уровень N-концевого натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ранним ревматоидным артритом (РА) до назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), сопоставить уровень NT-proBNP с традиционными факторами риска (ТФР), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), маркерами воспаления и диастолической дисфункцией (ДД) миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включили 74 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR, 2010), 56 (74%) женщин, медиана (Me) возраста 54 года, длительности заболевания 7 мес; серопозитивные по ревматоидному фактору класса IgM (87%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (100%) без опыта приема БПВП и глюкокортикостероидов. Оценка ТФР развития ССЗ, атеросклероза сонных артерий (АСА) по данным дуплексного сканирования и эхокардиография проведены у всех пациентов с ранним РА до начала терапии. В качестве критерия ДДЛЖ использовали соотношение E/A.

Результаты. Концентрация NT-proBNP у больных ранним РА оказалась выше, чем в группе контроля ($p < 0,0001$). У 36 (49%) больных РА уровень NT-proBNP превышал норму. Пациенты с ранним РА и повышенным уровнем NT-proBNP были старше, обладали более высоким индексом массы тела (ИМТ), чем больные РА с нормальным уровнем NT-proBNP. При повышенном уровне NT-proBNP чаще, чем при нормальном, выявлялись АСА, кальциноз коронарных артерий, ИБС, а также была больше толщина комплекса интима—медиа слева, выше уровень С-реактивного белка (СРБ). Выявлены корреляции между уровнем NT-proBNP и СОЭ, СРБ, SDAI, CDAI. По данным многофакторного анализа, с уровнем NT-proBNP коррелируют наличие ХСН, уровень СРБ, наличие АСА, уровень ЛПНП, ИМТ. ДДЛЖ выявлена у 35 (48%) пациентов с ранним РА. Уровень NT-proBNP у больных с ДД выше, чем у пациентов без ДД. У 23 (65%) с ДДЛЖ и у 12 (32%) больных без ДДЛЖ уровень NT-proBNP превышал норму. Оптимальный уровень NT-proBNP для выявления ХСН равен 237,4 пг/мл (чувствительность 86%, специфичность 85%), площадь под ROC-кривой 0,879.

Заключение. У пациентов с РА уже на ранней стадии заболевания отмечается высокий уровень NT-proBNP, на повышение которого влияют увеличение ИМТ, низкий уровень ЛПНП, наличие АСА, ХСН, высокий уровень СРБ. У пациентов с ранним РА диагностически значимый уровень NT-proBNP для выявления ХСН выше (237 пг/мл), чем у пациентов без РА (125 пг/мл). У пациентов с РА необходимо уже на ранней стадии заболевания определять уровень NT-proBNP, проводить скрининг ДДЛЖ и коррекцию ТФР развития ССЗ, лечение атеросклероза и достигать ремиссии заболевания.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, РЕМАРКА, NT-proBNP, диастолическая дисфункция, риск развития ССЗ.

N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before the administration of disease-modifying antirheumatic drugs

I.G. KIRILLOVA, D.S. NOVIKOVA, T.V. POPKOVA, E.N. ALEKSANDROVA, A.A. NOVIKOV, YU.N. GORBUNOVA, E.I. MARKELOVA, YU.O. KORSKOVA, S.I. GLUKHOVA, A.V. VOLKOV, E.L. LUCHIKHINA, N.V. DEMIDOVA, K.A. KASUMOVA, S.A. VLADIMIROV, M.A. KANONIROVA, G.L. LUKINA, D.E. KARATEEV, E.L. NASONOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To determine N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with early rheumatoid arthritis (RA) before the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs); to compare NT-proBNP values with traditional risk factors (TRF), cardiovascular diseases (CVD), inflammatory markers, and left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD).

Subjects and methods. The investigation enrolled 74 patients with a valid RA diagnosis (the 2010 ACR/EULAR criteria), 56 (74%) women, median (Me) age, 54 years; disease duration, 7 months; seropositive for IgM rheumatoid factor (87%) and/or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (100%) with no history of the use of DMARDs and glucocorticosteroids. Duplex scanning and echographic findings were used to assess TRF for CVD and carotid artery atherosclerosis (CAA) in all the patients with early RA prior to therapy. An E/A ratio was used as a criterion for LVDD.

Results. NT-proBNP concentrations in patients with early RA proved to be higher than those in the control group ($p < 0.0001$). Higher-than-normal NT-proBNP levels were seen in 36 (49%) patients. The patients with early RA and elevated NT-proBNP values were older and had a higher body mass index (BMI) than those with normal NT-proBNP levels. Those with elevated NT-proBNP concentrations were more frequently found to have CAA, coronary calcification, and coronary heart disease; their intima-media thickness was also larger and C-reactive protein (CRP) levels higher than in those with normal NT-proBNP values. There were correlations between NT-proBNP levels and erythrocyte sedimentation rate, CRP, simplified disease activity index, and clinical disease activity index. Multivariate analysis revealed that chronic heart failure (CHF), CAA, CRP and low-density lipoprotein (LDL)

levels, and BMI correlated with NT-proBNP concentrations. LVDD was detected in 35 (48%) patients with early RA. The level of NT-proBNP in patients with DD was higher than in those without DD. Higher-than-normal NT-proBNP values were observed in 23 (65%) and 12 (32%) patients with and without LVDD, respectively. The optimal NT-proBNP level for CHF detection was equal to 237.4 pg/ml (86% sensitivity and 85% specificity); the area under the ROC curve was 0.879.

Conclusion. Just at the early disease stage, the patients are noted to have a high NT-proBNP level that is influenced by higher BMI, low LDL levels, CAA, CHF, and high CRP values. In the patients with early RA, the diagnostically significant NT-proBNP concentration for CHF detection was higher (237 pg/ml) than in those without RA (125 pg/ml). The patients with early RA should undergo NT-proBNP determination, LVDD screening, correction of TRF for CVD, atherosclerosis treatment, and remission achievement.

Keywords: early rheumatoid arthritis, REMARCA, NT-proBNP, diastolic dysfunction, cardiovascular risk.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АСА — атеросклероз сонных артерий
АЦЦП — циклический цитруллинированный пептид
БПВП — базисные противовоспалительные препараты
ДД — диастолическая дисфункция
ДИ — доверительный интервал
ДЛП — дислипидемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
ЛЖ — левый желудочек
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
РА — ревматоидный артрит
РФ — ревматоидный фактор
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
ТФР — традиционные факторы риска
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ — эхокардиография
NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пептид
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе за счет увеличения частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Диагностика ХСН у больных РА затруднена в виду неспецифичности симптомов ХСН и длительного бессимптомного течения

диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [3]. ДДЛЖ у больных ранним РА встречается в 48% случаев [4]. Тем не менее целесообразность скрининга ДДЛЖ у больных РА не доказана. Поэтому возникает вопрос о необходимости поиска скринингового метода для ранней диагностики ХСН.

N-концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP) — это аминокислотный пептид, который находится в миокарде и высвобождается в кровь в основном в ответ на увеличение объема и давления в ЛЖ и правом желудочке [5]. По данным метаанализа (40 исследований, $n=87\,474$) даже незначительное повышение его уровня является предиктором ССЗ (ишемическая болезнь сердца — ИБС, ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий) и смертности от ССЗ в общей популяции [6]. В клинической практике уровень NT-proBNP более 100 пг/мл является высокочувствительным и специфическим маркером ХСН и может быть использован для выявления больных с высоким риском развития ХСН [7]. Уровень NT-proBNP также тесно связан с уровнем провоспалительных цитокинов, таких как α-фактор некроза опухоли (α-ФНО) и интерлейкин-6, играющих важную роль в патогенезе РА [8]. Однако в литературе представлено мало данных о взаимосвязи уровня NT-proBNP и ДДЛЖ у больных ранним РА. Имеется только два исследования EURIDISS и NOAR, посвященных прогностической роли уровня NT-proBNP у пациентов с РА и неспецифическими артритами на развитие ССЗ и смертность [9, 10]. Определено, что высокий уровень NT-proBNP является независимым предиктором смерти от ССЗ даже при введении поправки на традиционные факторы риска (ТФР) развития ССЗ [10].

Цель работы — определить уровень NT-proBNP у больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), сопоставить уровень

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна — д.м.н., в.н.с. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики

Попкова Татьяна Валентиновна — д.м.н., рук. лаб. системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений

Александрова Елена Николаевна — д.м.н., зав. лаб. клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

Новиков Александр Александрович — д.б.н., в.н.с. лаб. клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

Горбунова Юлия Николаевна — м.н.с. лаб. системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений

Маркелова Евгения Иннокентьевна — к.м.н., м.н.с. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики

Корсакова Юлия Олеговна — клинический сотр. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики

Глухова Светлана Ивановна — н.с. учебно-методического отд.

Волков Александр Витальевич — к.м.н., зав. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики

Лучихина Елена Львовна — к.м.н., в.н.с. отд. ранних артритов

Демидова Наталья Викторовна — к.м.н., н.с. отд. ранних артритов

Касумова Кямала Авяз кызы — к.м.н., лаб. клинической фармакологии

Владимиров Сергей Александрович — к.м.н., м.н.с. лаб. микрокристаллических артритов

Канонирова Мария Александровна — асп. лаб. клинической фармакологии

Лукина Галина Викторовна — д.м.н., проф., зав. лаб. клинической фармакологии

Каратеев Дмитрий Евгеньевич — д.м.н., проф., зав. отд. ранних артритов

Насонов Евгений Львович — д.м.н., проф., зав. отд. сосудистой патологии ревматических заболеваний, акад. РАН

Контактная информация:

Кириллова Ирина Геннадьевна — м.н.с. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а; e-mail: dr.i.kirillova@yandex.ru

NT-proBNP с ТФР, ССЗ, маркерами воспаления и ДД миокарда.

Материалы и методы

В рамках исследования РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. в исследование включили 74 пациента с ранним РА. Критерии включения: достоверный диагноз РА, длительность заболевания менее 1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная и высокая воспалительная активность заболевания, отсутствие опыта приема БПВП и глюкокортикостероидов. Представлены данные 73 пациентов. Группу контроля составили 27 сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Группы были сопоставимы по возрасту, 72% составили женщины среднего возраста 56 (46; 61) лет с длительностью заболевания 7 (4; 8) мес, серопозитивные по IgM РФ (87%) и/или антителам к АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: DAS₂₈ — 5,3 (5,0; 6,2). На момент включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 46 (63%) больных ранним РА (табл. 1). Кардиопротективные препараты регулярно принимали 34 (46%) больных. Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД), эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, по показаниям выполнены нагрузочная ЭхоКГ и коронарография. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества проводилась оценка ТФР (артериальная гипертония — АГ, курение, избыточная масса тела, семейный анамнез ССЗ, менопауза, дислипидемия — ДЛП, гиподинамия) с определением суммарного риска смерти от ССЗ по шкале SCORE [11]. ЭхоКГ выполняли согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [12–14] в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid 7 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям РКО и общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением трех видов наполнения ЛЖ по данным трансмитрального кровотока (Е — ранний трансмитральный поток, А — поздний трансмитральный поток): I вид — при E/A < 1, II вид — при E/A = 1–2, III вид — при E/A > 2 [15]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию. Продольную функцию миокарда ЛЖ оценивали из 4-камерной позиции в импульсно-волновом режиме по движению боковой части фиброзного кольца митрального клапана. Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения миокарда, отношение E'/A'. Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E'/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана по данным тканевой доплерографии.

Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II («Roche Diagnostics», Швейцария). Нормальный диапазон уровня NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводили с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Поиск предикторов повышения уровня NT-proBNP проводили при помощи метода многомерного линейного регрессионного анализа (многофакторного анализа). Статистическую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи множественного коэффициента детерминации R². Оптимальные уровни NT-proBNP в отношении риска развития ДД и ХСН определяли с помощью построениям ROC-кривой, отра-

Таблица 1. Общая характеристика 73 обследованных больных РА

Показатель	Значение
Возраст, годы	56 (46; 61)
Пол: м/ж	20 (27)/54 (73)
Длительность заболевания, мес	7 (4; 8)
Рентгенологическая стадия:	
I/II/III/IV	15 (20,3)/54 (73)/5 (6,8)/0
Функциональный класс:	
I/II/III	13 (17,6)/58 (78,4)/3 (4,1)
DAS ₂₈	5,3 (5,0; 6,2)
Активность по DAS ₂₈ :	
средняя (3,2–5,1)/высокая (>5,1)	32 (43,2)/42 (56,8)
IgM РФ	64 (87)
АЦЦП	74 (100)
СОЭ, мм/ч	30 (16,7; 48,5)
СРБ, мг/л	22,6 (6,7; 46,3)
Терапия до включения	
НПВП	32 (44)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде медианы (25-й квартиль; 75-й квартиль) или абсолютного числа больных (%).

жающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1–специфичность). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрация NT-proBNP у больных ранним РА составила 128,7 (65,1; 215,8) пг/мл и была выше, чем в группе контроля, — 52 (40,5; 69,1) пг/мл ($p < 0,0001$). У 36 (49%) больных РА уровень NT-proBNP превышал норму (≥ 125 пг/мл), в группе контроля оставался в пределах нормы.

Пациентов с ранним РА разделили на 2 группы: 1-я — 36 больных с повышенным уровнем NT-proBNP, 2-я — 37 лиц с нормальным уровнем NT-proBNP (табл. 2). Пациенты 1-й группы были старше и имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), чем пациенты 2-й группы. По уровню АД, ДЛП, уровню глюкозы в крови различия отсутствовали. У больных 1-й группы чаще, чем у пациентов 2-й группы, выявлялись атеросклероз сонных артерий (АСА) (85 и 43%), кальциноз коронарных артерий (ККА) (69 и 22%), ИБС (28 и 5%), ХСН (20 и 0%) ($p < 0,05$, во всех случаях соответственно). Кроме того, у пациентов 1-й группы были выше показатели максимальной толщины комплекса интима—медиа (ТИМ) слева 0,93 (0,87; 1,04) мм и 0,84 (0,69; 0,93) мм и справа 0,92 (0,85; 0,98) мм и 0,74 (0,67; 0,87) мм ($p < 0,05$, во всех случаях соответственно). При сопоставлении уровня NT-proBNP с клинико-лабораторными показателями РА получено, что группы сопоставимы по уровню АЦЦП, РФ, DAS₂₈, но в 1-й группе выше уровень СРБ — 33,8 (18,5; 55,8) и 14 (3,3; 41,0) мг/л ($p < 0,05$). Выявлены корреляции между уровнем NT-proBNP и СОЭ ($r = 0,6$; $p < 0,01$), СРБ ($r = 0,4$; $p < 0,01$), SDAI ($r = 0,4$; $p < 0,05$), CDAI ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Отобраны показатели (пол, возраст, маркеры воспаления, индексы активности, ТФР, ССЗ). В результате по-

Таблица 2. Частота развития ССЗ и ТФР, клинико-лабораторная характеристика больных ранним РА в зависимости от уровня NT-proBNP

Показатель	NT-proBNP более 125 пг/мл (n=36)	NT-proBNP норма (n=37)	p
Длительность РА, мес	6 (5; 12)	6 (3; 8)	>0,05
Возраст, годы	60 (56; 65)	50 (35; 55)	<0,05
АГ	27 (75%)	18(49%)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130(115; 140)	120 (100; 130)	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 90)	70 (60; 80)	>0,05
Дислипидемия	29 (81%)	25 (68%)	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,7; 5,8)	5,2 (4,6; 6,2)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,6)	1,0 (0,8; 1,6)	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,4(2,7; 4,1)	3,5 (2,9; 4,2)	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,0; 1,6)	1,3 (1,0; 1,6)	>0,05
ИА	2,7 (2,3; 4,0)	3,0 (2,1; 4,2)	>0,05
ИМТ, кг/м	27,6 (23,9; 31,3)	24,3 (22,0; 29,1)	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,0; 6,1)	5,3 (5,1; 5,7)	>0,05
АСА	29 (85%)	15 (43%)	<0,05
ТИМ слева макс, мм	0,93 (0,87; 1,04)	0,84 (0,69; 0,93)	<0,05
ТИМ справа макс, мм	0,92 (0,85; 0,98)	0,74 (0,67; 0,87)	<0,05
ККА	25 (69)	8 (22)	<0,05
ИБС	10 (28)	2 (5)	<0,05
ХСН	7 (20)	0	<0,05
РФ,	112,0 (9,5; 258)	76,1 (23,3; 237)	>0,05
АЦЦП,	200 (9,1; 476,6)	196,1 (49,1; 224,5)	>0,05
СОЭ, мм/ч	37 (19; 56)	24 (16; 40)	>0,05
СРБ, мг/л	33,8 (13; 78)	14 (3,3; 41)	<0,05
DAS ₂	5,5 (5,0; 6,8)	5,2 (5,0; 5,9)	>0,05

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДЛП — дислипидемия; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ККА — кальциноз коронарных артерий. Здесь и в табл. 4: * — критерий Манна—Уитни.

Таблица 3. Результаты множественного регрессионного анализа, выполненного пошаговым методом

Параметр	Статистика β		p	95% ДИ	
	нестандартизованного	стандартизованного		верхняя граница	нижняя граница
ХСН, да/нет	383,733	0,483	0,0001	216,676	550,790
АСА, да/нет	100,786	0,300	0,005	32,252	169,319
СРБ	1,565	0,237	0,035	0,117	3,013
ИМТ	8,336	0,137	0,162	-3,449	20,120
ЛПНП	-81,045	-0,279	0,016	-146,139	-15,951

шагового множественного регрессионного анализа получена модель факторов, которые коррелируют с уровнем NT-proBNP. Множественный коэффициент детерминации (R²) составил 53%. В модель вошли следующие показатели: наличие ХСН, уровень СРБ, наличие АСА, уровень ЛПНП, ИМТ (табл. 3).

В 1-й группе больных отмечалось достоверно более выраженное изменение эхокардиографических показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ (табл. 4). ДДЛЖ выявлена у 35 (48%) пациентов с ранним РА. Уровень NT-proBNP у больных с ДД выше, чем у пациентов без ДД, — 159,5 (114,4;236,9) и 77 (41,3;191,8) пг/мл соответственно (p<0,05). У 23 (65%) с ДДЛЖ и у 12(32%) больных без ДДЛЖ уровень NT-proBNP превышал норму (p<0,05).

Для определения оптимального уровня NT-proBNP в отношении риска развития ХСН и ДД (см. рисунок) по-

строены ROC-кривые. В целях выявления ХСН наиболее оптимальный уровень NT-proBNP равен 237,4 пг/мл (чувствительность 86%, специфичность 85%), площадь под ROC-кривой 0,879 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,77 до 0,99; p=0,005). Стандартный уровень NT-proBNP, равный 125 пг/мл для общей популяции, у больных ранним РА продемонстрировал меньшую специфичность (54,5%).

Оптимальный уровень NT-proBNP для выявления ДД составил 121,1 пг/мл (чувствительность 71%, специфичность 68%), площадь под ROC-кривой 0,689 (при 95% ДИ от 0,558 до 0,814; p=0,007).

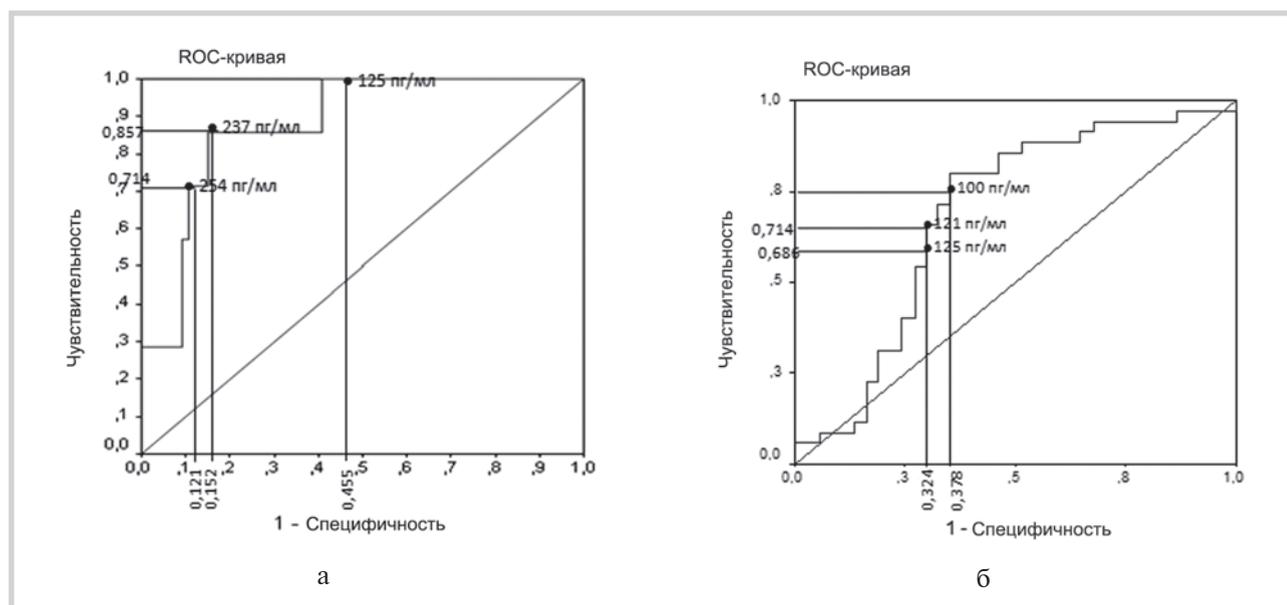
Обсуждение

В нашем исследовании впервые показано значительное увеличение уровня NT-proBNP и частоты его повы-

Таблица 4. Эхокардиографические показатели у больных ранним РА в зависимости от уровня NT-proBNP

Показатель	NT-proBNP более 125 пг/мл (n=36)	NT-proBNP норма (n=37)	p
Е ЛЖ	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	<0,05
А ЛЖ	0,7 (0,6; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)	>0,05
Е/А ЛЖ	1,0 (0,8; 1,3)	1,4 (0,9; 1,6)	<0,05
Е' ЛЖ	0,10 (0,08; 0,12)	0,13 (0,12; 0,17)	<0,05
Е/Е' ЛЖ	7,6 (5,7; 9,4)	5,7 (5,0; 7,5)	<0,05

Примечание. Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения, Е/А — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), Е' — скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, А' — скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу, Е/Е' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.



Зависимость чувствительности и специфичности уровня NT-proBNP для ХСН (а) и ДДЛЖ (б).

шенных значений (49%) у больных ранним РА до назначения противоревматической терапии по сравнению с группой контроля.

До настоящего времени изучение распространенности высоких концентраций NT-proBNP проводилось только у больных с длительным РА, полученные данные противоречивы. Кроме того, отличием нашего исследования является то, что мы включали больных ранним РА с высокой активностью независимо от наличия ССЗ.

По данным ряда исследований, уровень NT-proBNP у больных длительным РА выше, чем у здоровых лиц, и распространенность повышенных уровней NT-proBNP достигает 11–39% [10, 16]. С. Crowson и соавт. [7] отметили, что уровень NT-proBNP у больных РА несколько выше нормы (110 пг/мл), но сопоставим с контролем. Различия могут быть обусловлены разной выборкой пациентов с РА по длительности течения и активности РА.

В нашей работе показана взаимосвязь возраста и уровня NT-proBNP. В большинстве работ, посвященных изучению уровня NT-proBNP у больных РА, также выявили влияние возраста на уровень NT-proBNP [18–20]. NT-

proBNP может играть значительную роль в модуляции иммунной и эндокринной систем. Натрийуретические рецепторы находятся на мембранах иммунных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты. Изменения в иммунной и эндокринной системах влияют на процесс старения [21]. Эти данные, а также взаимосвязь уровня NT-proBNP и возраста приводят к гипотезе, что более высокие уровни NT-proBNP у пациентов с РА могут быть связаны с ускоренным старением [22, 23].

В нашем исследовании пациенты с повышенным уровнем NT-proBNP отличались более высоким ИМТ. В 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с 25,4 до 26 кг/м². ИМТ >28 кг/м² являлся независимым фактором риска тяжелого течения РА (высокой активности, короткой ремиссии заболевания, высокого НАQ, ВАШ), ускоренного развития ССЗ и СД [24]. По данным ряда авторов, ожирение может приводить к развитию ХСН с помощью различных механизмов (увеличение объема циркулирующей крови, увеличение сердечного выброса, ГЛЖ, ДДЛЖ, ожирение сердца) [25–27].

Нами также впервые показано, что у больных ранним РА с повышенным уровнем NT-proBNP достоверно чаще встречались ССЗ (ИБС, ХСН, АСА, ККА).

Мы выявили достоверное увеличение ТИМ сонных артерий у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP. В. Targonsca-Stepniak и соавт. [28] также обнаружили увеличение ТИМ у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP по сравнению с таковым у больных РА с нормальным уровнем NT-proBNP ($0,79 \pm 0,11$ и $0,73 \pm 0,16$ мм соответственно; $p < 0,04$). В то же время высокая активность заболевания может приводить к одновременному повышению уровня NT-proBNP и увеличению ТИМ. Возможно, поэтому С. Crowson и соавт. [7] не получили различий по ТИМ у больных РА с нормальным и повышенным уровнем NT-proBNP, что, вероятно, связано с низкой активностью РА. С другой стороны, имеются данные о взаимосвязи уровня NT-proBNP и распространенности коронарного атеросклероза при остром коронарном синдроме, а не только тяжести ХСН [29]. В некоторых исследованиях указывается на выделение NT-proBNP эндотелием сосудов, что может объяснить зависимость его концентрации от тяжести атеросклероза [30]. В исследовании А. Sahinarislan и соавт. [31] выявлена связь концентрации NT-proBNP с количеством и степенью сужения пораженных атеросклерозом коронарных артерий. О.Л. Барбараш и соавт. [32] показали, что с увеличением количества пораженных атеросклерозом коронарных бассейнов возрастают средние уровни NT-proBNP. После уравнивания пациентов по проявлениям ХСН, дисфункции миокарда и возрасту различия уровней NT-proBNP сохранились в зависимости от выраженности мультифокального атеросклероза [32].

Известно, что повышенный уровень NT-proBNP ассоциируется с наличием ХСН у больных в общей популяции [33]. С учетом данных общей популяции ожидаемо, что высокие уровни NT-proBNP выявлены у всех больных с ранним РА и ХСН.

В нашей когорте больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP отмечались более высокие концентрации СРБ. Н. Maradit-Kremers и соавт. [34] выявили, что развитие ХСН у больных РА связано с увеличением СОЭ. Они предположили, что воспаление приводит к нарушению функции сердечной мышцы так же, как развивается дисфункция миокарда при остром сепсисе [35]. Значительную роль воспаления в повышении уровня NT-proBNP доказывает и то, что у пациентов, получающих ингибиторы α -ФНО, отмечалось закономерное снижение СОЭ и уровня NT-proBNP [36]. Эти данные подтверждают, что существенную роль в поражении сердечной мышцы у больных РА играет воспаление.

По данным эпидемиологического анализа выявлено взаимное модифицирующее влияние воспаления и липидов крови, сформулировано понятие о «липидном парадоксе» у пациентов с РА, показано, что более низкие уровни ОХС и ЛПНП сопряжены с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при высокой воспалительной активности РА [37]. Это подтверждают и наши

данные, когда высокие уровни СРБ у больных ранним РА приводят к более низким значениям ОХС и ЛПНП.

При выполнении пошаговой множественной регрессии повышенный уровень NT-proBNP коррелировал с наличием ХСН, АСА, повышенным уровнем СРБ, ИМТ и низкими концентрациями ЛПНП.

Мы впервые продемонстрировали, что уровень NT-proBNP и распространенность его повышенных уровней выше у больных ранним РА с ДДЛЖ, чем без ДДЛЖ. Сходные результаты получены у больных с длительным течением РА в нескольких других исследованиях [38, 39]. У пациентов с РА длительно протекающее хроническое воспаление приводит к развитию фиброза, что способствует развитию ДДЛЖ. Ее отличительными признаками являются замедленное расслабление, повышенное диастолическое давление в ЛЖ, сниженная скорость развития давления и сердечный выброс, что приводит к повышенной секреции NT-proBNP [40].

В общей популяции для выявления стабильной ХСН диагностически значимый уровень NT-proBNP составляет более 125 пг/мл с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [41]. В нашей когорте больных ранним РА уровень NT-proBNP 125 пг/мл продемонстрировал низкую специфичность (54%). Для больных ранним РА оптимальной чувствительностью и специфичностью обладает более высокий уровень NT-proBNP, равный 237 пг/мл (с чувствительностью 86% и специфичностью 85%).

Кроме того, в общей популяции уровень NT-proBNP для выявления ДДЛЖ составляет 110 пг/мл с чувствительностью 72% и специфичностью 97% [42]. По данным нашего исследования, у больных ранним РА уровень NT-proBNP для выявления ДДЛЖ составил 121 пг/мл (с чувствительностью 71% и специфичностью 68%). Вопрос о том, чем обусловлены более высокие значения уровня NT-proBNP для ХСН и ДДЛЖ у больных РА, требует дальнейшего изучения, так как на повышение уровня NT-proBNP у больных РА влияют как поражение сердечной мышцы на фоне ХСН, так и воспаление при РА.

Заключение

У пациентов с РА уже на ранней стадии заболевания отмечается высокая распространенность повышенных уровней NT-proBNP в крови по сравнению с группой контроля. Факторы, ассоциирующиеся с увеличением уровня NT-proBNP, — увеличение ИМТ, низкий уровень ЛПНП, АСА, ХСН, высокий уровень СРБ. У пациентов с ранним РА диагностически значимый уровень NT-proBNP для выявления ХСН выше (237 пг/мл), чем у пациентов без РА (125 пг/мл). У пациентов с РА необходимо на ранней стадии заболевания проводить скрининг ДДЛЖ, определять уровень NT-proBNP и проводить коррекцию факторов, влияющих на развитие ХСН: ТФР ССЗ, достижение ремиссии активности заболевания, лечение атеросклероза.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Avina-Zubieta J, Choi H, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-1697. doi:10.1002/art.24092.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-772. doi:10.1002/art.24092.
- Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2603-2611. doi:10.1002/art.24092.
- Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2015;37(5):16-23.
- Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29:707-769. doi:10.1016/j.cpcardiol.2004.07.002.
- Di AE, Chowdhury R, Sarwar N et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009;120:2177-2187. doi:10.1161/circulationaha.109.884866.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-167. doi:10.1056/nejmoa020233.
- Dinh W, Futh R, Nickl W et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:58. doi:10.1186/1475-2840-8-58.
- Provan S, Angel K, Semb A et al. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1946-1950. doi:10.1136/ard.2009.127704.
- Mirjafari H, Welsh P, Suzanne M et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:684-690. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202848.
- Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6)Приложение 2.
- Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:625-627. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.058.
- Lang RM, Bierig RB., Devereux A et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography.* 2006;7:79-108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Lang RM, Bierig RB, Devereux, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО И РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;81(7):379-472.
- Moraes J, Ribeiro A, Saad C et al. NT-proBNP levels may be influenced by inflammation in active ankylosing spondylitis receiving TNF blockers: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2013;32:879-883. doi:10.1007/s10067-013-2182-x.
- Crowson C, Myasoedova E, Davis J et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Arthritis Care Res.* 2011;63(5):729-734. doi:10.1002/acr.20425.
- Casserly BP, Sears EH, Gartman EJ. The role of natriuretic peptides in inflammation and immunity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010;4:90-104. doi:10.2174/187221310791163125.
- Shaw SM, Fildes JE, Puchalka CM et al. BNP directly immunoregulates the innate immune system of cardiac transplant recipients in vitro. *Transpl Immunol.* 2009;20:199-202. doi:10.1016/j.trim.2008.08.010.
- Omland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin.* 2009;5:471-487. doi:10.1016/j.hfc.2009.04.05.
- Paganelli R, Di Iorio A, Cherubini A et al. Frailty of older age: the role of the endocrine-immune interaction. *Curr Pharm Des.* 2006;12:3147-3159. doi:10.2174/138161206777947533.
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-982. doi:10.1016/s0735-1097(02)02059-4.
- Crowson CS, Liang KP, Therneau TM et al. Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2010;62:378-382. doi:10.1002/art.27194.
- Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthr Care Res.* 2013;65:78-87. doi:10.1002/acr.21710.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-313. doi:10.1056/nejmoa020245.
- Slack JD, Waller B. Acute congestive-heart-failure due to the arthritis of rheumatoid-arthritis: Early diagnosis by endomyocardial biopsy — a case-report. *Angiology.* 1986;37:477-482. doi:10.1177/000331978603700609.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: The Framingham heart study. *J Am Med Assoc.* 2002;288:1252-1259. doi:10.1001/jama.288.10.1252.
- Targońska-Stepniak B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:61-69. doi:10.1007/s10067-010-1622-0.
- Lorgis L, Zeller M, Dentan G et al. High levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide is associated with ST resolution failure after reperfusion for acute myocardial infarction. *An Int J Med.* 2007;100(4):211-216. doi:10.1093/qjmed/hcm013.

30. Bold A, Bold M. Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications. *J Invest Med*. 2005;53(7):371-377.
doi:10.2310/6650.2005.53710.
31. Sahinarslan A, Güz G, Mutluay R et al. The impact of dialysis type on biomarkers for cardiovascular diseases. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39:6:456-462.
doi:10.5543/tkda.2011.01289.
32. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Шафранская К.С. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2012;3:12-18.
33. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ*. 2006;175:611-617.
doi:10.1503/cmaj.060236.
34. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:76-80.
doi:10.1136/ard.2006.053710.
35. Kumar A, Thota V, Dee L et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996;3:949-958.
doi:10.1016/s0300-9572(96)90072-6.
36. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB et al. TNF- blockade therapy reduces circulating NT-proBNP levels in RA patients with active disease: results from prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009;69:1281-1285.
doi:10.1136/ard.2009.119412.
37. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-487.
doi:10.1136/ard.2010.135871.
38. Giannoni A, Tani C, Clerico A et al. When the heart is burning: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early marker of cardiac involvement in active autoimmune rheumatic disease. *Int J Cardiol*. 2009;148(2):161-167.
doi:10.1016/j.ijcard.2009.10.048.
39. Solus J, Chung CP, Oeser A et al. Amino-terminal fragment of the prohormone brain- B-Type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2662-2669.
doi:10.1002/art.23796.
40. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;2:412-420.
doi:10.1002/art.20855.
41. Al-Barjas M, Nair D, Morris R et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimized in heart failure screening? A prospective observation comparative study. *Eur J Heart Fail*. 2004;3:51 Suppl 1.
doi:10.1016/s1567-4215(04)90150-6.
42. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105:595-601.
doi:10.1161/hc0502.103010.

Поступила 30.12.2015