DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000286

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида B-типа и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии

Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, А.В. Мартынова, Е.И. Маркелова, Д.С. Новикова, И.Г. Кириллова

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

Резюме
Выявлена высокая прогностическая значимость концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида B-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ревматоидном артрите (РА) и в общей популяции.
Цель: уточнить значение NT-proBNP у больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии, сопоставить уровень NT-proBNP с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА), традиционными факторами риска (ТФР) ССЗ и маркерами воспаления.
Материалы и методы. Обследовано 28 пациентов с РА (24 женщины и 4 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 55 [46; 61] лет; продолжительность болезни – 114 [60; 168] мес; DAS28 – 6,2 [5,1; 7,0] балла; SDAI – 35,0 [23,9; 51,0], CDAI – 30,0 [21,0; 42,0]. Все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 86% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Внесуставные проявления выявлялись у 54% больных. На момент включения в исследование 47% больных получали метотрексат (медиана дозы 20,2 [18; 25] мг/нед), 11% – лефлуномид, 7% – сульфасалазин, 46% – глюкокортикоиды, 75% – нестероидные противовоспалительные препараты. У 46% пациентов отмечена неэффективность 3 и более БПВП, у 54% – непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. В исследование не включались пациенты с РА, имеющие хроническую сердечную недостаточность. У больных РА обнаружена высокая частота ТФР: артериальная гипертензия – у 75%, дислипидемия – 61%, курение – 17%, избыточная масса тела – 61%, отягощенная наследственность по ССЗ – 36%, гиподинамия – 68% больных. Ишемическую болезнь сердца диагностировали у 11% пациентов. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых с больными по возрасту и полу. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Всем пациентам проведено дуплексное сканирование экстракраниального отдела БЦА с определением толщины комплекса интима–медиа (КИМ). Атеросклеротическое поражение БЦА оценивали по наличию атеросклеротической бляшки (толщина КИМ≥1,2 мм).
Результаты. У пациентов с РА выявлены более высокие уровни NT-proBNP (78,7 [41,4; 101,3] пг/мл) по сравнению с группой здорового контроля (55,3 [36,6; 67,3] пг/мл, $p<0{,}05$). Пациентов с РА разделили на две группы по уровню NT-proBNP: >100 пг/мл – 1-я группа ($n=6$) и ≤100 пг/мл – 2-я группа ($n=22$). Группы больных РА не различались по полу, возрасту, активности РА, частоте выявления ТФР. Атеросклеротическое поражение БЦА выявлено у 3 (50%) пациентов 1-й группы и у 8 (36%) больных 2-й группы ($p>0{,}05$). У пациентов с РА уровень NT-proBNP положительно коррелировал с возрастом ($r=0{,}39$; $p<0{,}05$), с толщиной КИМ БЦА ($r=0{,}43$; $p<0{,}05$). У больных РА 2-й группы наблюдалась корреляционная связь между концентрацией NT-proBNP и уровнем антител к АЦЦП ($r=0{,}42$; $p<0{,}05$) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV; $r=0{,}56$; $p<0{,}05$). Связи концентрации NT-proBNP с активностью РА (DAS28, CDAI, CDAI), маркерами воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов), ТФР и проводимой терапией установлено не было.
Заключение. Уровень NT-proBNP в крови больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии выше, чем в группе контроля. У каждого пятого больного РА концентрация NT-proBNP была выше 100 пг/мл. Продемонстрирована связь NT-proBNP с возрастом, иммунологическими показателями (АЦЦП и анти-MCV). Корреляция между концентрацией NT-proBNP и толщиной КИМ БЦА может свидетельствовать о возможной роли данного биомаркера в прогрессировании атеросклеротического поражения периферических артерий у больных РА. Значение NT-proBNP в развитии ранних проявлений атеросклероза при РА требует дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа, ревматоидный артрит, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, традиционные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Мартынова А.В. и др. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида B-типа и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 34–39. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000286

Level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor and atherosclerotic damage of brachocephalic arteries in patients with rheumatoid arthritis with inefficiency and/or injurability of basic anti-inflammatory treatment

E.V. Gerasimova, T.V. Popkova, A.V. Martynova, E.I. Markelova, D.S. Novikova, I.G. Kirillova

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

The high prognostic significance of the concentration of the N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the development of cardiovascular diseases (CVD) was identified for rheumatoid arthritis (RA) and general populations.
Aim: to investigate the significance of NT-proBNP level in patients (pts) with RA with the ineffectiveness and/or intolerance of basic anti-

inflammatory therapy; compare the level of NT-proBNP with atherosclerotic lesion of the brachiocephalic arteries (BCA), traditional risk factors and inflammatory markers.
Materials and methods. The investigation enrolled 28 pts (24women/4men) with the lack of efficacy/resistance and/or intolerance of basic anti-inflammatory drugs (DMARDs); median age was 55 [46; 61] years, median disease duration 114 [60; 168] month; DAS28 6,2 [5.1; 7.0]; SDAI 35.0[23.9; 51.0], CDAI 30.0[21.0; 42.0], serum positivity for rheumatoid factor (RF) (100%)/anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) (86%). The study did not include RA pts with congestive heart failure. High incidence of traditional risk factors was found in RA pts: arterial hypertension – in 75%, dyslipidemia – 61%, smoking – 17%, overweight – 61%, family history of cardiovascular diseases – 36%, hypodynamia – 68%. Coronary artery disease was diagnosed in 11% RA pts. Lack of efficacy of 3 or more DMARDs was found in 46% of pts, intolerance to previous therapy with DMARDs – in 54% pts. 47% were receiving methotrexate (20 [18; 25] mg/week), 11% – leflunomide, 7% – sulfasalazine, 46% – glucocorticoids, 75% – non-steroidal anti-inflammatory drugs. The control group consisted of 20 healthy donors, comparable to pts by age and sex. Serum levels of of NT-proBNP were measured using electrochemiluminescence method Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Switzerland). The determination of the intima-media thickness (IMT) BCA were assessed from duplex scanning. Atherosclerotic lesion of BCA was assessed by the presence of atherosclerotic plaque (IMT ≥1.2 mm).
Results. NT-proBNP concentrations in RA pts proved to be higher (78.7 [41.4; 101.3] pg/ml) than those in the control group (55.3 [36.6; 67.3] pg/ml, $p<0.05$). RA pts were divided into two groups according to the level of NT-proBNP: >100 pg/ml – 1 group (n=6) and ≤100 pg/ml – 2 group (n=22). Groups of RA pts did not differ in gender, age, activity of RA, frequency of detection of traditional risk factors. Atherosclerotic lesion of the BCA was detected in 3 (50%) pts of the 1 group and in 8 (36%) pts of the 2 group ($p>0.05$). In RA pts the level of NT-proBNP correlated with age (r=0.39; $p<0.05$), with the IMT BCA (r=0.43; $p<0.05$). In RA pts of the 2 group, a correlation was observed between the concentration of NT-proBNP and the level of ACCP (r=0.42; $p<0.05$) and antibodies to modified citrullinated vimentin (anti-MCV; r=0.56; $p<0.05$). No association of NT-proBNP with PA activity (DAS28, CDAI, CDAI), inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate), traditional risk factors and therapy was found.
Conclusion. The level of NT-proBNP in the blood of RA pts with ineffectiveness and/or intolerance to basic anti-inflammatory therapy is higher than in the control group. In every fifth RA patient, the concentration of NT-proBNP was higher than 100 pg/ml. The association of NT-proBNP with age and immunological parameters (ACCP and anti-MCV) was demonstrated. The correlation between the concentration of NT-proBNP and the IMT BCA may indicate the possible role of this biomarker in the progression of atherosclerotic lesions of arteries in RA pts. The significance of NT-proBNP in the development of early manifestations of atherosclerosis in RA requires further study.

Keywords: N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, rheumatoid arthritis, atherosclerotic damage of brachocephalic arteries, traditional risk factors, cardiovascular diseases.

For citation: Gerasimova E.V., Popkova T.V., Martynova A.V., et al. Level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor and atherosclerotic damage of brachocephalic arteries in patients with rheumatoid arthritis with inefficiency and/or injurability of basic anti-inflammatory treatment. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 34–39. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000286

АГ – артериальная гипертензия
анти-MCV – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
БЦА – брахиоцефальные артерии
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КИМ – комплекс интима–медиа
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССР – сердечно-сосудистые заболевания
ТФР – традиционные факторы риска
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧПС – число припухших суставов
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида B-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor)

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание суставов, которое ассоциируется с ускоренным прогрессированием атеросклероза и высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Сердечно-сосудистая летальность при РА по-прежнему остается высокой, достигая 50% всех причин смертности [4, 5]. Продолжается изучение роли как традиционных факторов риска (ТФР), так и поиск новых предикторов развития ССЗ у больных РА.

N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида B-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP) — это аминокислотный пептид, который секретируется в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов [6]. Образование и секреция NT-proBNP регулируется степенью механического растяжения кардиомиоцитов, «миоцитарным стрессом» вследствие повышения давления или объема в полостях сердца и является характерным состоянием для хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7]. Существуют и иные факторы, влияющие на концентрацию NT-proBNP в крови, независимо от наличия ХСН. Дополнительно стимулируют секрецию пептида ишемия миокарда и чрезмерная нейрогормональная активация (эндокринный и паракринный механизмы, модулирующие экспрессию генов натрийуретических пептидов медиаторы: норэпинефрин, эндотелин-1, провоспалительные цитокины [8, 9].

Мета-анализ 40 проспективных исследований выявил высокую прогностическую значимость концентрации NT-proBNP в развитии ССЗ. Так, скорректированный по ТФР относительный риск (ОР) развития ССЗ составил 2,82

Сведения об авторах:

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., в.н.с., руководитель лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Мартынова Александра Владимировна – аспирант ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Маркелова Евгения Иннокентьевна – к.м.н., с.н.с. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Кириллова Ирина Геннадьевна – н.с. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Герасимова Елена Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; e-mail: gerasimovaev@list.ru; ORCID: T-6043-2017

[95% доверительный интервал (ДИ) 2,40–3,33] [9]. Измерение уровня циркулирующего NT-proBNP рекомендовано в диагностике и оценке прогноза у пациентов с симптомами дисфункции левого желудочка, для стратификации риска при остром коронарном синдроме, в прогнозировании смертности от ССЗ и других причин у пожилых [10, 11]. Высокий уровень NT-proBNP является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ранними полиартритами и длительным РА [12, 13].

Содержание натрийуретических гормонов повышается с возрастом, но может быть низким у лиц с ожирением или гипотиреозом [14–18]. Повышение уровня NT-proBNP зафиксировано при гипертиреозе, сахарном диабете, почечной недостаточности, заболеваниях легких, тяжелых септических состояниях, хронических воспалительных болезнях [16, 19–21].

У пациентов с РА более высокое содержание NT-proBNP связано с продолжительностью и активностью заболевания, воспалительными маркерами [20, 21]. Ряд исследований свидетельствует об ассоциации NT-proBNP с развитием атеросклеротического поражения артерий у больных РА и в общей популяции [22–27].

Цель исследования: уточнить значение NT-proBNP у больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии, сопоставить уровень NT-proBNP с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА), ТФР и маркерами воспаления.

Материалы и методы

В исследование включено 28 пациентов с РА (24 женщины и 4 мужчин) с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). ХСН, определяемая согласно рекомендациям Российского кардиологического общества 2018 г., являлась критерием исключения из исследования [28]. Большинство (86%) больных женского пола, медиана возраста составила 55 [46; 61] лет, длительность РА – 114 [60; 168] мес. Все больные серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 86% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Развернутая стадия РА зафиксирована у 11 (39%), поздняя – у 17 (61%) больных. Больные РА имели высокую степень активности заболевания: медиана DAS28 – 6,2 [5,1; 7,0] балла; SDAI – 35,0 [23,9; 51,0], CDAI – 30,0 [21,0; 42,0] баллов; функциональное состояние пациентов по индексу HAQ – 1,8 [1,4; 2,3]. Внесуставные проявления выявлены у 54% больных.

На момент включения в исследование 46% больных получали метотрексат (медиана дозы 20,2 [18; 25] мг/нед), 11% – лефлуномид (20 мг/сут), 7% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 46% – глюкокортикоиды (медиана дозы 6,2 [4; 11] мг/сут), 75% – нестероидные противовоспалительные препараты. У 46% пациентов отмечена неэффективность 3 и более БПВП, у 54% – непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. Общая характеристика пациентов с РА представлена **в таблице**.

Общая характеристика пациентов с РА

Показатель	Пациенты (n=28)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	55 [46; 61]
Пол, ж /м, n (%)	24 (86) /4 (14)
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	114 [60; 168]
Стадия, n (%):	
развернутая	11 (39)
поздняя	17 (61)
РФ +, %	100
АЦЦП +, %	86
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,1; 7,0]
SDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	35,0 [23,9; 51,0]
CDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [21,0; 42,0]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [1,4; 2,3]
Внесуставные проявления, n (%)	15 (54)
Проводимая терапия, n (%):	
МТ	13 (46)
ЛФ	3 (11)
Сульфасалазин	2 (7)
ГК	13 (46)
НПВП	21 (75)
Неэффективность 3 и более БПВП, n (%)	13 (46)
Непереносимость БПВП, n (%)	15 (54)
МТ, n (%)	7 (25)
МТ+ЛФ, n (%)	3 (11)
МТ+ЛФ+ сульфасалазин, n (%)	5 (18)

Примечание. p=0,03. МТ – метотрексат, ЛФ – лефлуномид, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование экстракраниального отдела БЦА с определением толщины комплекса интима–медиа (КИМ). Атеросклеротическое поражение БЦА оценивали по наличию атеросклеротической бляшки (толщина КИМ ≥1,2 мм). У больных РА обнаружена высокая частота ТФР: артериальная гипертензия (АГ) – 75%, дислипидемия – 61%, курение – 17%, избыточная масса тела – 61%, отягощенная наследственность по ССЗ – 36%, гиподинамия – 68% больных. У 3 (11%) пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Контрольная группа состояла из 20 здоровых добровольцев (18 женщин и 2 мужчин, средний возраст 53 [47; 56] года). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 8.0. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 процентиль. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты

Концентрация NT-proBNP у больных РА составила 78,7 [41,4; 101,3] пг/мл и была выше, чем в контрольной группе (55,3 [36,6; 67,3] пг/мл, p<0,05). У 6 (21%) больных уровень NT-proBNP превысил 100 пг/мл (1-я группа). Во 2-ю группу вошли 22 (79%) пациента с уровнем NT-proBNP ≤100 пг/мл. Группы больных не различались по полу, возрасту, активности РА, частоте выявления ТФР. Атеросклеротическое поражение БЦА выявлено у 3 (50%) пациентов 1-й группы и у 8 (36%) больных 2-й группы (p>0,05). У пациентов с РА уровень NT-proBNP положительно коррелировал с возрастом (r=0,39; p<0,05), с КИМ БЦА (r=0,43; p<0,05).

У больных РА 2-й группы наблюдалась корреляционная связь между концентрацией NT-proBNP и уровнем АЦЦП (r=0,42; p<0,05) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV; r=0,56; p<0,05). Связи концентрации NT-proBNP с активностью РА (DAS28, CDAI, CDAI), маркерами воспаления [С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)], ТФР и проводимой терапией не установлено.

Обсуждение

По данным нашего исследования, уровень NT-proBNP в крови больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии оказался выше, чем в группе контроля. Полученные результаты согласуются с большинством исследований, продемонстрировавших повышение концентрации данного пептида у больных как с длительным, так и с ранним РА по сравнению со здоровыми лицами [20–23, 29–32]. Другие авторы не отметили различий в содержании NT-proBNP у больных с воспалительными артритами и здорового контроля [33, 34]. Так, в недавнем крупном исследовании M. Breunig и соавт. уровень пептида у больных РА (n=352) оказался сопоставим с контролем (n=764) [34].

Неоднородность результатов исследований может быть обусловлена различиями в длительности течения и активности РА. В работе B. Targońska-Stępniak и соавт. приведены данные о более высоком содержании NT-proBNP в группе больных РА с высокой активностью заболевания (DAS28>5,1 балла) по сравнению с больными с более низкой активностью [29].

По основным характеристикам наша группа больных более соответствовала пациентам из недавно завершенного исследования японских авторов I. Yokoe и соавт., в которое было отобрано 70 больных с высокой активностью РА с недостаточной эффективностью монотерапии метотрексатом [32]. По данным этих авторов, медиана концентрации NT-proBNP у больных РА составила 109,0 [50,5–147,8] пг/мл и значимо превосходила показатель в группе здорового контроля (42,5 [26,3–55,6] пг/мл, p<0,001).

Согласно данным литературы, повышенные уровни NT-proBNP ≥100 пг/мл связаны с ССЗ и смертностью в общей популяции [36, 37].

У пациентов с РА без клинических признаков ХСН выявлена высокая распространенность повышенных значений NT-proBNP. Этот показатель достигал 21–39% в нашем и других исследованиях, в которых за повышенные значения принимали NT-proBNP >100 пг/мл, и даже 49% при использовании более высокой градации уровня пептида (>125 пг/мл), рекомендованной Российским кардиологическим обществом по диагностике ХСН 2018 г. [23, 28, 29, 38]. В исследовании T. Schau и соавт. концентрация NT-proBNP >220 пг/мл выявлялась у 31% пациентов с РА и только у 12% лиц контрольной группы (p=0,001), для больных РА с ХСН этот показатель достиг 78% [31].

Полученные нами данные о взаимосвязи возраста с концентрацией NT-proBNP согласуются с результатами других исследований пептида у больных РА и в общей популяции [14, 15, 23, 29, 38].

В ходе многофакторного анализа, проведенного H. Mirjafari и соавт., у больных РА выявлены ассоциации уровня NT-proBNP с возрастом, женским полом, индексом HAQ, концентрацией СРБ, курением, АГ, предшествующими ССЗ [38].

В упомянутой выше работе I. Yokoe и соавт. у больных РА с высокими титрами АЦЦП уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с низким титром АЦЦП [32]. Результаты нашей работы свидетельствуют о возможной ассоциации концентрации NT-proBNP с уровнем АЦЦП и анти-MCV у пациентов с уровнем пептида, не превышающим 100 пг/мл.

В экспериментальной работе J. Giles и соавт. обнаружено присутствие цитруллинированных белков в структуре интерстиция миокарда, наиболее выраженное при РА, по сравнению с больными склеродермией и неревматическими заболеваниями [35]. Эти данные позволили авторам предположить, что специфические для РА аутоиммунные реакции против цитруллинированных белков могут влиять на развитие дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. Остается неясным, являются ли миокардиальные цитруллинированные белки иммунными мишенями для циркулирующих аутоантител или же аутоиммунитет против цитруллинированных белков опосредует фенотипические изменения структуры и функции миокарда.

Каких-либо других связей концентрации NT-proBNP с активностью РА, маркерами воспаления, ТФР в целом и по группам больных нами не выявлено. Отсутствие ассоциаций уровня NT-proBNP с показателями активности РА и ТФР продемонстрировано и в других работах [20]. Проведенный B. Targońska-Stępniak и соавт. множественный регрессионный анализ подтвердил позитивную связь NT-proBNP с уровнем СРБ и негативную – с концентрацией гемоглобина [29]. Кроме того, концентрация NT-proBNP оказалась выше в группе больных РА с КИМ сонных артерий ≥0,6 мм по сравнению с пациентами с КИМ <0,6 мм. Ассоциаций уровня NT-proBNP с атеросклеротическими бляшками сонных артерий в данной работе не выявлено.

Полученные нами результаты свидетельствуют о положительной связи величин NT-proBNP и КИМ БЦА (r=0,43; p<0,05). В исследовании H. Mirjafari и соавт. содержание NT-proBNP оказалось связанным не с толщиной КИМ, а с обнаружением атеросклеротических бляшек сонных артерий [38]. В работе И.Г. Кирилловой у больных с ранним РА при повышенном уровне NT-proBNP чаще, чем при нормальном, выявлялись атеросклероз сонных артерий, кальциноз коронарных артерий, ИБС, а также была больше толщина КИМ слева [23].

Корреляция между концентрацией NT-proBNP и толщиной КИМ БЦА, продемонстрированная в ряде работ, в том числе и в нашей, может свидетельствовать о возможной роли данного биомаркера в прогрессировании атеросклеротического поражения периферических артерий у больных РА. Продукция NT-proBNP и высвобождение мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide – BNP) могут усиливаться под влиянием провоспалительных цитокинов [39]. В частности, синтез BNP стимулируется цитокинами [интерлейкином (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактором некроза опухоли-α (ФНО-α)] и некоторыми факторами роста, что указывает на связь между сердечной эндокринной активностью, ремоделированием и воспалительными процессами в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов и подтверждает связь между воспалением и сердечным стрессом [20, 21]. Даже небольшие изменения в нейрогормонах и цитокинах могут приводить к более широким колебаниям уровней циркуляции BNP [40, 41]. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующий в крови NT-proBNP следует рассматривать как показатель активации нейроэндокринной системы, а не только как маркер дисфункции миокарда. Это также объясняет, почему многие внесердечные патологические состояния могут влиять на уровни пептида в плазме.

В серии экспериментальных исследований совместное культивирование иммунных клеток крови и BNP приводило к уменьшению общего числа моноцитов, В-клеток и натуральных киллеров, к подавлению цитотоксичности натуральных киллеров и к адгезии моноцитов посредством понижающей регуляции CD11 [42].

Проведение магнитно-резонансной томографии сердца у 60 больных РА без ССЗ в анамнезе позволило H. Kobayashi и соавт. выявить следующие структурные изменения миокарда: позднее контрастирование гадолинием (late gadolinium enhancement – LGE), которое является индикатором фиброза миокарда, у 32% больных, получение T2-взвешенных изображений, позволяющих выявить участки отека и воспаления миокарда, у 12% пациентов [43]. Шансы выявления структурных изменений миокарда у больных РА увеличивались при наличии большого числа припухших суставов [ЧПС; отношение шансов (ОШ) 1,87, p=0,008], обнаружении высокого уровня СРБ (ОШ 3,36, p=0,047) и особенно NT-proBNP (ОШ 20,61, p=0,009). Кроме того, среднее значение NT-proBNP было в 2 раза выше в группе больных с поражением миокарда в T2-взвешенном режиме по сравнению с таковым в группе больных без каких-либо аномалий миокарда. Поскольку ни у одного из пациентов не было клинических признаков ХСН, авторы предположили, что NT-proBNP может оказаться полезным биомаркером субклинического поражения миокарда у пациентов с РА.

Недавнее исследование M. Breunig и соавт. по определению предикторов смертности у больных ревматическими заболеваниями без предшествующих ССЗ и диабета выявило, что уровни NT-proBNP ≥200 пг/мл и SCORE ≥3% прогнозировали повышенный риск общей и сердечно-сосудистой летальности и развитие сердечно-сосудистых осложнений в группе больных РА и системными заболеваниями соединительной ткани [34].

Заключение

Уровень NT-proBNP в крови больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии выше, чем в группе контроля. У каждого пятого больного РА концентрация NT-proBNP превышает 100 пг/мл. Продемонстрирована связь NT-proBNP с возрастом, иммунологическими показателями (АЦЦП и анти-MCV). Ассоциация концентрации NT-proBNP с КИМ БЦА может свидетельствовать о возможной роли данного биомаркера в прогрессировании атеросклеротического поражения периферических артерий у больных РА. Значение NT-proBNP в развитии ранних проявлений атеросклероза при РА требует дальнейшего уточнения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 678-702 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Rheumatology: clinical guidelines. Pod red. EL. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010:678-702 (In Russ.)].
2. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:55. doi: 10.1186/s13075 -015-0576-7
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
4. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:341-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204987
5. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid artery atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis: predictors of plaque occurrence and progression over 24 weeks. *Open Rheumatol J*. 2016;10:49-59. doi: 10.2174/1874312901610010049
6. Rudolf Berger, Deddo Moertl, Sieglinde Peter, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:645. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.078
7. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-59. doi: 10.1161/circresaha.113.300268
8. Cameron VA, Rademaker MT, Ellmers LJ, et al. Atrial and brain natriuretic peptide expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblast infiltration the infarct. *Endocrinology*. 2000;141:4690-7. doi: 10.1210/endo.141.12.7847
9. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, Thompson A, Gudnason V, Sattar N, Danesh J. B−type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta−analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120:2177-87. doi: 10.1161/ circulationaha.109.884866
10. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH, for the NACB Writing Group. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115:e356-e375. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.107.182882
11. Vergaro G, Januzzi JL Jr, Cohen Solal A, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:324-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.006
12. Provan S, Angel K, Semb AG, 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 Nov;69(11):1946-50. doi: 10.1136/ard.2009.127704
13. Breunig M, Kleinert S, Lehmann S, et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(2):102-9. doi: 10.1080/03009742.2017.1337924 Epub 2017 Aug 16
14. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, Mahoney D, Bailey K, Burnett J. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-82.
15. Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for Btype natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta*. 2007;382:8-14. doi.org/10.1016/j.cca.2007.03.005
16. Passino C, Poletti R, Fontana M, et al. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1515-23. doi: 10.1515/CCLM.2008.293
17. Khan AM, Cheng S, Maqnusson M, et al. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3242-9. doi: 10.1210/jc.2011-1182

18. Vergaro G, Januzzi J, Cohen Solal A, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:324-30. doi: 10.1016/j.ijcard. 2018.04.006
19. Schultz M, Faber J, Kistorp C, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:54-9
20. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2014;41(2):248-55. doi: 10.3899/jrheum.130713
21. Södergren A, Karp K, Bengtsson C, Möller B, Rantapää-Dahlqvist S, Wållberg-Jonsson S. The extent of subclinical atherosclerosis is partially predicted by the inflammatory load: a prospective study over 5 years in patients with rheumatoid arthritis and matched controls. *J Rheumatol*. 2015;42:935-42. doi: 10.3899/jrheum.140694
22. Targońska-Stępniak B, Piotrowski M, et al. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):18. doi: 10.1186/s12947-018-0136-9
23. Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):19-26 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before the administration of disease-modifying antirheumatic drugs. *Therapeutic Archive*. 2016;88(5):19-26 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688519-26
24. De Filippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated n-terminal pro-b-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:441-50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.069
25. Zhou W, Ni Z, Yu Z, et al. Brain natriuretic peptide is related to carotid plaques and predicts atherosclerosis in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23:539-44. doi: 10.1016/j.ejim. 2012.06.001
26. Odden MC, Shlipak MG, Whitson HE, et al. Risk factors for cardiovascular disease across the spectrum of older age: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014 Nov;237(1):336-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2014.09.012
27. Gan L, Feng C, Liu C, et al. Association between serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and characteristics of coronary atherosclerotic plaque detected by coronary computed tomography angiography. *Exp Ther Med*. 2016 Aug;12(2):667-75. doi: 10.3892/etm. 2016.3371
28. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества 2018 г. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение [Clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology 2018. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment (In Russ.)]. http://scardio.ru/content/Guidelines/Chronic%20(CHF)%20and%20acute%20decompensated%20(ADHF).pdf
29. Targońska-Stępniak B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:61-9. doi: 10.1007/s10067-010-1622-0
30. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, et al. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 May;125(9-10):233-8. doi: 10.1007/s00508-013-0349-8
31. Schau T, Gottwald M, Arbach O, et al. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11): 2029-37. doi: 10.3899/jrheum.141647
32. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep;47(5):364-70. doi: 10.1080/03009742.2017.1418424
33. Lianza AC, Aikawa NE, Moraes JC, et al. Long-term evaluation of cardiac function in juvenile idiopathic arthritis under anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5):754-9.
34. Breunig M, Kleinert S, Lehmann S, et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):102-9. doi: 10.1080/03009742.2017.1337 924
35. Giles JT, Fert-Bober J, Park J, et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 24;14(1):R39. doi: 10.1186/ar3752
36. Tsuchida K, Tanabe K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice. *J Cardiol*. 2008;52:212-23. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.07.007
37. Brune K, Katus HA, Moecks J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events form anti-inflammatory drugs: a pilot study. *Clin Chem*. 2008;54:1149-57. doi: 10.1373/clinchem.2007.097428
38. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, 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(4):684-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202848
39. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by proinfl ammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 36:505-13. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.01.001
40. Emdin M, Passino C, Prontera C, Iervasi A, Ripoli A, Masini S, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:627-36.
41. Passino C, Poletti R, Fontana M, et al. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(11):1515-23. doi: 10.1515/CCLM.2008.293
42. Shaw SM, Fildes JE, Puchałka CM, et al. BNP directly immunoregulates the innate immune system of cardiac transplant recipients in vitro. *Transpl Immunol*. 2009 Jan;20(3):199-202. doi: 10.1016/j.trim.2008.08.010
43. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, et al. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep;69(9):1304-11. doi: 10.1002/acr.23138

Поступила 07.02.2019