

# Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию

Панафицина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В.,  
Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Корсакова Ю.О., Волков А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
1115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 1115522

**Контакты:** Татьяна Александровна Панафицина;  
panafidina@inbox.ru

**Contact:** Tatiana Panafidina;  
panafidina@inbox.ru

Поступила 10.05.17

**Цель** – определить уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) до назначения иммуносупрессивной терапии, его возможную ассоциацию с иммуновоспалительными маркерами, традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и показателями трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

**Материал и методы.** Включено 28 пациентов с СКВ (соответствующей критериям ACR 1997 г.), в том числе 23 (82%) женщины, медиана возраста – 28,5 [25,0; 32,0] года, без клинических признаков ССЗ и не получавших иммуносупрессивную терапию. Контрольную группу составили 27 здоровых доноров, сопоставимых с больными по возрасту и полу. Активность болезни оценивали по SLEDAI-2K, необратимые повреждения – по SLICC. Медиана длительности СКВ составила 21,0 [5,0; 60,0] мес, SLEDAI-2K – 11 [8; 19], SLICC/DI – 0 [0; 0] баллов. Определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), проводили ЭхоКГ и оценку ТФР. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон уровня NT-proBNP составлял  $\leq 125,0$  пг/мл.

**Результаты и обсуждение.** Больные СКВ имели повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с контролем: соответственно 160,7 [88,6; 335,4] и 55,2 [36,6; 70,3] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Концентрация NT-proBNP  $> 125,0$  пг/мл обнаружена у 18 (64%) больных СКВ. Пациенты были разделены на две группы: в первой концентрация NT-proBNP была  $> 125,0$  пг/мл ( $n = 18$ ; 64%), во второй – не превышала этот уровень ( $n = 10$ ; 36%). Пациенты первой группы имели повышенные значения антител к кардиолипину (АКЛ) IgG ( $p < 0,01$ ), креатинина ( $p < 0,05$ ), конечного систолического размера (КСР) левого желудочка (ЛЖ;  $p < 0,05$ ), снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ( $p < 0,01$ ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ;  $p < 0,05$ ), концентрации антител к Ro-антигену ( $p < 0,05$ ), в сравнении с пациентами второй группы. У всех пациентов с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ (ДДЛЖ) ( $n = 5$ ; 18%) уровень NT-proBNP значительно превышал нормальные значения, его медиана составила 799,2 [276,6; 1777,0] пг/мл, но статистически значимого различия в частоте ДДЛЖ между группами не выявлено ( $p = 0,066$ ). У пациентов с СКВ уровень NT-proBNP положительно коррелировал с концентрацией креатинина ( $r = 0,480$ ;  $p < 0,01$ ), мочевой кислоты ( $r = 0,427$ ;  $p < 0,05$ ), АКЛ IgG ( $r = 0,710$ ;  $p < 0,001$ ), антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК;  $r = 0,395$ ;  $p < 0,05$ ), антинуклеарных антител (АНА;  $r = 0,256$ ;  $p < 0,05$ ), показателями КСР ЛЖ ( $r = 0,442$ ;  $p < 0,05$ ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА;  $r = 0,486$ ;  $p < 0,05$ ), отрицательно – с уровнем гемоглобина ( $r = -0,493$ ;  $p < 0,01$ ), С4-компонента комплемента ( $r = -0,475$ ;  $p < 0,05$ ), СКФ ( $r = -0,558$ ;  $p < 0,01$ ) и ФВ ( $r = -0,505$ ;  $p < 0,01$ ). Ассоциации уровня NT-proBNP с клиническими проявлениями СКВ (поражением кожи, слизистых оболочек, почек, нервной системы, артритом, серозитом, гематологическими нарушениями), а также с маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНО $\alpha$ ) не выявлено.

**Выводы.** Концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ была значительно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ), более 60% «нелеченых» больных СКВ имели повышенную концентрацию NT-proBNP ( $> 125,0$  пг/мл). Повышенный уровень NT-proBNP ассоциирован с иммунологическими показателями активности СКВ (увеличением содержания АКЛ IgG, анти-дсДНК, АНА, гипокомплементемией по С4-компоненту), маркерами, отражающими ухудшение функции почек и миокарда. Связи уровня NT-proBNP с клиническими проявлениями СКВ, маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНО $\alpha$ ) и ТФР не обнаружено.

**Ключевые слова:** N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа; системная красная волчанка; поражение миокарда; традиционные факторы риска.

**Для ссылки:** Панафицина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):376–381.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF N-TERMINAL FRAGMENT OF NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WHO DO NOT RECEIVE PATHOGENETIC THERAPY

Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V., Novikova D.S., Aleksandrova E.N., Korsakova Yu.O., Volkov A.V.

**Objective:** to determine the level of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor (NT-proBNP) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) prior to immunosuppressive therapy and its possible association with inflammatory markers, traditional risk factors (TRFs) for cardiovascular diseases (CVD), and transthoracic echocardiographic (EchoCG) parameters.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 28 SLE patients fulfilled the 1997 ACR criteria, including 23 (82%) women (median age, 28.5 [25.0; 32.0] years), who had no clinical signs of CVD and received no immunosuppressive therapy. A control group consisted of 27 age- and sex-matched healthy donors. Disease activity was assessed by SLEDAI-2K; irreversible damages were measured using SLICC. The median duration of SLE was 21.0 [5.0; 60.0]

months, the scores of SLEDAI-2K and SLICC/DI were 11 [8; 19] and 0 [0; 0], respectively. The investigators estimated the concentration of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), carried out EchoCG, and assessed TRFs. The serum concentration of NT-proBNP was determined by electrochemiluminescence (Roche Diagnostics, Switzerland). The normal range for NT-proBNP was  $\leq 125.0$  pg/ml.

**Results and discussion.** The patients with SLE had elevated levels of NT-proBNP compared with the controls: 160.7 [88.6; 335.4] and 55.2 [36.6; 70.3] pg/ml, respectively ( $p < 0.001$ ). The patients were divided into two groups: 1) 18 (64%) patients had a NT-proBNP concentration of  $> 125.0$  pg/ml; 2) 10 (36%) patients had no more than this level. As compared with Group 2, Group 1 had the elevated values of IgG anti-cardiolipin (aCL) antibodies ( $p < 0.01$ ), creatinine ( $p < 0.05$ ), left ventricular (LV) end-systolic dimension (ESD) ( $p < 0.05$ ) and decreases in LV ejection fraction (EF) ( $p < 0.01$ ), glomerular filtration rate (GFR) ( $p < 0.05$ ), and concentration of anti-Ro antibodies ( $p < 0.05$ ). In all the patients ( $n = 5$  (18%)) with LV diastolic dysfunction (DD), the NT-proBNP level was much higher than normal; its median was 799.2 [276.6; 1777.0] pg/ml, but no statistically significant differences were found in the frequency of LV DD between the groups ( $p = 0.066$ ). In the patients with SLE, the NT-proBNP level correlated positively with that of creatinine ( $r = 0.480$ ;  $p < 0.01$ ), uric acid ( $r = 0.427$ ;  $p < 0.05$ ), IgG aCL ( $r = 0.710$ ;  $p < 0.001$ ), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies ( $r = 0.395$ ;  $p < 0.05$ ), antinuclear antibodies (ANA) ( $r = 0.256$ ;  $p < 0.05$ ), LV ESD ( $r = 0.442$ ;  $p < 0.05$ ), pulmonary artery systolic pressure ( $r = 0.486$ ;  $p < 0.05$ ) and negatively with hemoglobin level ( $r = -0.493$ ;  $p < 0.01$ ), C4 complement component ( $r = -0.475$ ;  $p < 0.05$ ), GFR ( $r = -0.58$ ;  $p < 0.01$ ), and EF ( $r = -0.505$ ;  $p < 0.01$ ). The level of NT-proBNP was ascertained to be unassociated with the clinical manifestations of SLE (skin, mucosae, kidneys, nervous system damage, as well as arthritis, serositis, and hematological disorders) and markers of inflammation (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ).

**Conclusion.** The NT-proBNP concentration in the patients with SLE was significantly higher than in the control group ( $p < 0.001$ ), more than 60% of the untreated SLE patients had elevated NT-proBNP values ( $> 125.0$  pg/ml). The higher level of NT-proBNP is associated with the immunological parameters of SLE activity (elevated values of IgG aCL, anti-dsDNA, and ANA as well as C4 hypocomplementemia) and with the markers that reflect deterioration in renal and myocardial functions. There was no relationship of NT-proBNP levels to the clinical manifestations of SLE and the markers of inflammation (CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$ ) and TRFs.

**Key words:** N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor; systemic lupus erythematosus; myocardial damage; traditional risk factors.

**For reference:** Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, et al. Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):376-381 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-376-381>

Определение концентрации в плазме крови натрийуретических пептидов (НП) в качестве лабораторного маркера сердечной недостаточности (СН), особенно на ранней стадии этой патологии, было расценено клиницистами как прорыв в кардиологии. НП являются антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышают натрийурез и диурез, вызывают у больного вазодилатацию, снижают пред- и постнагрузку на сердце, артериальное давление, подавляют синтез и высвобождение эндотелина, тормозят рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, ингибируют пролиферацию кардиальных фибробластов [1–3]

В ходе многочисленных исследований нейрогормонов этого семейства было показано, что наибольшую клиническую значимость в качестве биомаркера СН представляет мозговой НП В-типа (brain natriuretic peptide, BNP) [4]. BNP синтезируется в кардиальных миоцитах и фибробластах как препрогормон в ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления. Другим источником может являться интима коронарных артерий под воздействием ишемии [5, 6]. Препрогормон BNP после отщепления лидерного пептида поступает в секреторные гранулы в виде предшественника BNP – прогормона (proBNP), содержащего 108 аминокислотных остатков. При его протеолитическом расщеплении образуется собственно нейрогормон BNP, состоящий из 32 аминокислот, и 76-членный N-концевой фрагмент (N-terminal fragment) молекулы proBNP (NT-proBNP), гормональная активность у которого не обнаружена [7]. В настоящее время определение BNP и NT-proBNP используют для скрининга хронической СН, оценки ее тяжести и прогноза, а также мониторинга эффективности проводимой терапии. Кроме того, BNP/NT-proBNP являются независимыми факторами риска не только СН, но и фибрилляции предсердий, инсульта/транзиторной ишемической атаки, смерти в общей популяции даже

при введении поправки на традиционные факторы риска (ТФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 9].

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) риск сердечно-сосудистых осложнений в 5–10 раз выше, чем в общей популяции [10–12]. По данным проспективного исследования, включавшего 45 млн человек, риск развития СН у пациентов с СКВ практически в 5 раз выше, чем в общей популяции; особенно катастрофическое нарастание выявлено в молодом возрасте: у пациентов мужского пола 20–24 лет риск СН превышен в 65 раз, у женщин – в 49,5 раза [13].

Существуют единичные работы, посвященные изучению концентрации BNP/NT-proBNP при аутоиммунных воспалительных заболеваниях; в частности, при СКВ уровень этого биомаркера определялся только у больных, получающих патогенетическую терапию [14–16]. Целью нашего исследования было оценить концентрацию NT-proBNP у пациентов с СКВ до назначения иммуносупрессивной терапии, его возможную ассоциацию с иммуновоспалительными маркерами, ТФР и показателями трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

#### Материал и методы

В исследование включено 28 пациентов с СКВ (23 женщины и 5 мужчин) в возрасте 28,5 [25,0; 32,0] года (медиана [25-й; 75-й перцентили]), не получавших на момент включения глюкокортикоиды (ГК) или другие иммуносупрессивные препараты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), 5 (18%) из них принимали только гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. Это были как впервые заболевшие СКВ пациенты, так и длительно болеющие, но отменившие назначенную ранее терапию. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [17, 18] и критериям Systemic Lupus

International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [19], наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет или старше 65 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инфаркт миокарда, вмешательство на коронарных артериях, СН, инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в клинических испытаниях.

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определяли по классификации В.А. Насоновой [20, 21] и с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К (SLEDAI-2K) [22]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [23]. Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди них преобладали женщины (82%), с длительностью СКВ <2 лет, высокой активностью болезни (медиана SLEDAI-2K 11 [8; 19] баллов). Основными клиническими проявлениями СКВ были гематологические нарушения (61%), поражение почек (57%), суставов (54%) и кожи (50%). Все пациенты имели иммунологические нарушения: антинуклеарный фактор (АНФ) выявлен у 100%, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – у 79% больных СКВ. Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [24] выявлен у одного пациента (4%).

Контрольную группу составили 27 сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, сопоставимых по возрасту (30,0 [23,0; 49,0] года) и полу (89% женщин), не име-

ющих кардиологических, ревматических, онкологических и инфекционных заболеваний.

Все пациенты осмотрены кардиологом, проводилась оценка ТФР (артериальная гипертензия – АГ, дислипидемия, курение, избыточная масса тела, сахарный диабет – СД, отягощенная наследственность по ССЗ, менопауза, гиподинамия), выполнена трансторакальная ЭхоКГ, по показаниям – суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД).

Концентрацию NT-проBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e 411 с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон уровня NT-проBNP составляет ≤125,0 пг/мл согласно инструкции фирмы-изготовителя и рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН [25]. Концентрацию интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли α (ФНОα) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем Human IL-6 Platinum ELISA и Human TNF-α High Sensitivity ELISA соответственно (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, между тремя – Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2x2 с помощью теста χ<sup>2</sup>, при количестве наблюдений <5 применялся точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости принимался как p<0,05 [26].

**Таблица 1** Клиническая характеристика больных СКВ, включенных в исследование (n=28)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	5/23
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [25,0; 32,0]
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,0 [5,0; 60,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	14 (50)
язвы слизистых оболочек	5 (18)
артрит	15 (54)
серозит	8 (29)
нефрит	16 (57)
нейропсихические нарушения	4 (14)
гематологические нарушения	17 (61)
Имунологические нарушения, n (%):	28 (100)
повышение уровня АНФ	28 (100)
анти-дсДНК	22 (79)
антитела к Sm-антигену	10 (36)
антифосфолипидные антитела	8 (29)
гипокомплементемия	16 (57)
Активность СКВ по В.А. Насоновой, I/II/III, n (%)	2 (7)/8 (29)/18 (64)
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 19]
SLICC/DI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]
Сопутствующий АФС, n (%)	1 (4)

*Примечание.* Ме – медиана.

### Результаты

Концентрация NT-проBNP у пациентов с СКВ была значительно выше, чем в группе контроля: 160,7 [88,6; 335,4] и 55,2 [36,6; 70,3] пг/мл соответственно, p<0,001. Повышенный уровень NT-проBNP (>125,0 пг/мл) обнаружен у 18 (64%) больных СКВ.

Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ДДЛЖ) выявлена у 5 (18%) пациентов. Медиана фракции выброса (ФВ) ЛЖ составила 64,0 [60,0; 70,0]%, конечного систолического размера (КСР) ЛЖ – 30,5 [27,0; 32,0] мм, конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ – 48,0 [47,0; 51,0] мм, систолического давления в легочной артерии (СДЛА) – 23,0 [20,0; 31,0] мм рт. ст.

Пациенты были разделены на две группы: в первой концентрация NT-проBNP была >125,0 пг/мл (n=18; 64%), во второй – не превышала этот уровень (n=10; 36%). В каждой группе оценивались клинические и лабораторные показатели СКВ, частота ТФР, концентрация маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНОα; табл. 2).

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, не различались по частоте ТФР, клинических проявлений СКВ, длительности СКВ, значению SLICC/DI.

Больные СКВ с концентрацией NT-проBNP >125,0 пг/мл имели более высокий уровень АКЛ IgG,

**Таблица 2** Клинико-лабораторный профиль «нелеченых» больных СКВ в зависимости от уровня NT-proBNP (n=28)

Показатель	Концентрация NT-proBNP		p
	≤125,0 пг/мл, n=10 (36%)	>125,0 пг/мл, n=18 (64%)	
АКЛ IgG, GPL, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,1; 1,6]	9,4 [1,9; 50,1]	<0,01
Антитела к Ro-антигену, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	110,1 [4,0; 200,0]	0,2 [0,1; 143,9]	<0,05
Креатинин, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	57,7 [46,0; 70,0]	73,0 [62,0; 95,3]	<0,05
СКФ, мл/мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	122,4 [97,0; 136,0]	80,6 [64,1; 126,7]	<0,05
ФВ, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [68,0; 72,0]	62,0 [59,0; 66,0]	<0,01
КСР ЛЖ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,0 [26,0; 30,0]	31,0 [30,0; 35,0]	<0,05
ДДЛЖ, n (%)	0	5 (28)	0,066

*Примечание.* АКЛ – антитела к кардиолипину, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

креатинина, КСР ЛЖ, и более низкие значения ФВ ЛЖ, СКФ, концентрации антител к Ro-антигену, чем пациенты 2-й группы. Обращает на себя внимание тот факт, что ДДЛЖ встречалась только у пациентов с концентрацией NT-proBNP >125,0 пг/мл, но статистически значимого различия между группами не выявлено (p=0,066). Медиана концентрации NT-proBNP у 5 пациентов с выявленной ДДЛЖ значительно превышала нормальные значения и составила 799,2 [276,6; 1777,0] пг/мл.

У пациентов с СКВ уровень NT-proBNP положительно коррелировал с концентрацией креатинина (r=0,480; p<0,01), мочевой кислоты (r=0,427; p<0,05), АКЛ IgG (r=0,710; p<0,001), анти-дсДНК (r=0,395; p<0,05), антинуклеарных антител (АНА; r=0,256; p<0,05), показателями КСР ЛЖ (r=0,442; p<0,05), СДЛА (r=0,486; p<0,05), отрицательно – с уровнем гемоглобина (r=-0,493; p<0,01), С4 компонента комплемента (r=-0,475; p<0,05), СКФ (r=-0,558; p<0,01) и ФВ ЛЖ (r=-0,505; p<0,01).

Учитывая выявленные ассоциации повышенного уровня NT-proBNP с признаками ухудшения функции почек (увеличением содержания креатинина, гиперурикемией, снижением СКФ), сравнивались концентрации этого биомаркера у пациентов с нефритом (n=16; 57%) – протеинурия >0,5 г/сут или гематурия ≥5 в поле зрения или цилиндрурия ≥5 в поле зрения и без нефрита (n=12; 43%). Различий в концентрации NT-proBNP у пациентов с люпус-нефритом и без него обнаружено не было (p>0,05).

Ассоциации уровня NT-proBNP с другими клиническими проявлениями СКВ (поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, артритом, серозитом, гематологическими нарушениями), а также с маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНОα) не выявлено.

Высокой и умеренной активности СКВ соответствовали значения SLEDAI-2K ≥8 баллов (n=21; 75%); значение SLEDAI-2K <8 баллов (n=7; 25%) принималось как низкая активность болезни. С нарастанием активности СКВ повышения концентрации NT-proBNP не выявлено (p>0,05).

### Обсуждение

Результаты нашего исследования впервые демонстрируют превышение нормальных значений NT-proBNP у «нелеченых» пациентов с СКВ при отсутствии клинических признаков СН. Повышенная концентрация NT-proBNP ассоциировалась с иммунологическими пока-

зателями активности СКВ (повышением уровня АКЛ IgG, анти-дсДНК, АНА, гипокомплементарией по С4-компоненту), маркерами, отражающими нарушение функции почек (увеличение содержания креатинина, мочевой кислоты, снижение СКФ), в то же время ассоциации уровня NT-proBNP с какими-либо клиническими проявлениями СКВ и ТФР не выявлено. Отрицательная корреляция значений NT-proBNP с ФВ ЛЖ и его положительная корреляция с КСР ЛЖ и СДЛА частично согласуется с данными D. Goldenberg и соавт. [14]. Выявленные ассоциации повышенного уровня NT-proBNP с изменением показателей трансторакальной ЭхоКГ, а также ДДЛЖ отражают патогенетические механизмы повышения исследуемого биомаркера.

Опираясь на немногочисленные данные, посвященные изучению NT-proBNP у пациентов с СКВ, исследователи предполагают, что его высокий уровень ассоциирован, прежде всего, с миокардиальной дисфункцией, но не с поражением сосудов, в том числе и атеросклеротическим, или маркерами воспаления. Так, в исследовании С.Р. Chung и соавт. [15] было включено 113 пациентов с СКВ (92% – женщины, медиана возраста – 40 лет, длительности СКВ – 8 лет, SLEDAI – 4 балла) и 80 человек контрольной группы, не имевших ИМ, вмешательств на коронарных артериях и признаков СН. Помимо рутинных методов обследования, проводились компьютерная томография органов грудной клетки с определением кальция в коронарных артериях (кальциевый индекс высчитывался по методике Агатстона [27]), определение ригидности артериальной стенки, измерение концентрации маркеров воспаления (СРБ, ФНОα, ИЛ6). Как и в нашем исследовании, пациенты имели повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с контрольной группой, у больных СКВ не выявлено ассоциации данного показателя с ТФР, маркерами воспаления (увеличением СОЭ, уровней СРБ, ФНОα, ИЛ6), коронарным атеросклерозом, определенным по кальциевому индексу Агатстона, с повышением ригидности артерий. Среди показателей, характеризующих активность и тяжесть СКВ, концентрация NT-proBNP коррелировала с значением SLICC/DI, длительностью СКВ, но не с активностью болезни по SLEDAI. Отсутствие корреляции уровня исследуемого пептида с атеросклерозом, ригидностью сосудистой стенки, маркерами воспаления и показателями активности СКВ позволило исследователям предположить, что высокая концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ может быть связана с субклинической миокардиальной дисфункцией.

В проспективном наблюдении за 124 пациентами с СКВ (95% – женщины, медиана возраста – 43,4 года) D. Goldenberg и соавт. [14] оценивали возможную ассоциацию уровня NT-proBNP с ТФР, показателями активности СКВ, атеросклеротического поражения сонных артерий (наличие атеросклеротических бляшек – АТБ), ригидности артериальной стенки, функции миокарда (масса миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ, размер ЛП по данным трансторакальной ЭхоКГ). Концентрация NT-proBNP была выше у больных СКВ, положительно коррелировала с содержанием креатинина, значением SLICC/DI, отрицательно – с индексом массы тела и ФВ ЛЖ. Ассоциации с наличием АТБ и повышением ригидности артерий не обнаружено. Авторы также предполагают, что высокий уровень NT-proBNP у пациентов с СКВ является маркером дисфункции миокарда ЛЖ, а не поражения сосудов или воспалительной активности.

О. Karadag и соавт. [16] продемонстрировали повышенное значение BNP у пациенток с СКВ (n=59) в сравнении с 33 здоровыми женщинами. Критериями исключения являлись ССЗ, СД, АГ и любые воспалительные заболевания. Обе группы не различались по возрасту, уровню АД, глюкозы, креатинина, липидному профилю, частоте курения. В данном исследовании оценивалась ассоциация BNP с различными показателями трансторакальной ЭхоКГ. ДДЛЖ чаще выявлялась у больных СКВ, чем в контроле, уровень BNP положительно коррелировал с диаметром ЛП, корреляции с другими показателями ЭхоКГ, как и с СОЭ, СРБ, SLEDAI, суммарной дозой ГК, обнаружено не было. Вывод исследователей: несмотря на отсутствие клинических проявлений ИБС у пациентов с СКВ, уровень BNP может рефлекторно повышаться в ответ на субклиническую ишемию кардиомиоцитов.

СКВ является независимым фактором риска СН наряду с АГ, поражением клапанов сердца и ИБС [13]. В отличие от других исследований, в нашей когорте больных повышенная концентрация NT-proBNP ассоциировалась

с наличием иммунологических показателей активности СКВ (повышением уровней АКЛ IgG, анти-дсДНК, АНА, гипокомплементемией по C4-компоненту) и маркеров нарушения функции почек. Это расхождение может быть обусловлено отсутствием патогенетической терапии. Возможно, при СКВ имеет место аутоиммунное поражение собственно кардиомиоцитов и/или опосредованное снижение функции миокарда, обусловленное поражением почек. Подтвердить или опровергнуть миокардит возможно было только при гистологическом исследовании, биопсия миокарда обследуемых пациентов с СКВ не проводилась.

Таким образом, мы предполагаем, что повышенная концентрация NT-proBNP, наблюдавшаяся более чем у 60% пациентов с СКВ в отсутствие патогенетической терапии и признаков СН, может быть обусловлена субклинической дисфункцией миокарда (о чем свидетельствует значимое повышение уровня NT-proBNP при ДДЛЖ), вызванной аутоиммунным поражением при СКВ. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать тщательный кардиологический мониторинг за больными СКВ с проведением ЭхоКГ и определением концентрации NT-proBNP до и после назначения патогенетической терапии. Такой контроль может обеспечить существенное повышение качества медицинской помощи данной категории больных в практическом здравоохранении.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сальников АС, Рукавишников МЮ, Сорокина НН, Офицеров ВИ. Пептид NT-proBNP – маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест». Новости «Вектор-Бест». Информационный бюллетень. 2011;1(59):2-11 [Sal'nikov AS, Rukavishnikov MYu, Sorokina NN, Ofitserov VI. Peptide NT-proBNP is a marker of cardiovascular pathology. A new set of reagents «NTproBNP – IFA – Best». *Novosti «Vektor-Best». Informatsionnyy byulleten'.* 2011;1(59):2-11 (In Russ.)].
2. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem.* 2001 Mar;38(Pt 2):83-93. doi: 10.1258/0004563011900317
3. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther.* 2004 Feb;101(2):113-29. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.001
4. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988 Mar 3;332(6159):78-81. doi: 10.1038/332078a0
5. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003 Jun;17(9):1105-7. Epub 2003 Apr 22. doi: 10.1096/fj.02-0796fje
6. Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, et al. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *J Histochem Cytochem.* 2002;50(6):799-809. doi: 10.1177/002215540205000606
7. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM, et al. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006 Feb;27(1):47-72. Epub 2005 Nov 16. doi: 10.1210/er.2005-0014
8. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350(7):655-63. doi: 10.1056/NEJMoa031994
9. 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 Apr;73(4):684-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202848
10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997 Mar 1;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
11. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):338-46. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U

12. Попкова ТВ. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и ревматоидном артрите: Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2009 [Popkova TV. *Atheroskleroticheskoe porazhenie sosudov pri sistemnoy krasnoy volchanke i revmatoidnom artrite: Diss. ... dokt. med. nauk* [Atherosclerotic vascular lesions in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Diss. ... Doct. med. sci]. Moscow; 2009].
13. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2016 Sep 9. pii: heartjnl-2016-309561. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309561 [Epub ahead of print].
14. Goldenberg D, Miller E, Perna M, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):316-7. doi: 10.1002/art.33374
15. Chung CP, Solus JF, Oeser A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index and coronary calcification. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1314-9. Epub 2008 Jun 1. PMID: PMC2754266.
16. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1701-4. Epub 2007 Feb 21. doi: 10.1007/s10067-007-0575-4
17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
19. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
20. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 248 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Medicine; 1972. 248 p.].
21. Насонов ЕЛ, Иванова ММ, Алекберова ЗС и др. Современные подходы к оценке активности системной красной волчанки. Клиническая ревматология. 1995;(1):41-8 [Nasonov EL, Ivanova MM, Alekberova ZS, et al. Modern approaches to assessing the activity of systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(1):41-8 (In Russ.)].
22. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
23. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
25. McMurray JJV. Рекомендации европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. Российский кардиологический журнал. 2012;4 S3(96):1-68 [McMurray JJV. Recommendations of the European Society of Cardiology (EOK) for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2012;4 S3(96):1-68 (In Russ.)].
26. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application package application STATISTICA*. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.].
27. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T