

Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом

Кириллова И.Г.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Удачкина Е.В.¹, Маркелова Е.И.¹, Новиков А.А.², Горбунова Ю.Н.¹, Волков А.В.¹, Лучихина Е.Л.³, Демидова Н.В.¹, Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Европейский медицинский центр (EMC), Москва, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129090, Москва, ул. Щепкина, 35; ³129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, к. 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²European
Medical Center (EMC),
Moscow, Russia;
³M.F. Vladimirovsky
Moscow Regional
Research Clinical
Institute, Moscow,
Russia
¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow;
115522; ³35, Shchepkin
St., Moscow 129090;
³61/2, Shchepkin St.,
Build. 1, Moscow
129110

Контакты: Ирина Геннадьевна Кириллова;
dr.i.kirillova@yandex.ru

Contact: Irina Kirillova;
dr.i.kirillova@yandex.ru

Поступила 26.09.18

Цель исследования — изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом лечения до достижения цели («treat-to-target», T2T) на динамику уровня NT-proBNP у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) в течение 18-месячного периода наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 74 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), в том числе 56 женщин (74%), медиана возраста — 54 года, длительности заболевания — 7 мес; серопозитивных по IgM ревматоидному фактору (87%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (100%), не получавших ранее базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды. Всем пациентам начата терапия метотрексатом (MT) с эскалацией дозы до 25–30 мг/нед подкожно, при отсутствии эффекта MT через 3 мес 47 больным (71%) присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Через 18 мес 44% больных достигли ремиссии РА; 51 пациент (77%) получал кардиопротективную терапию. Оценка уровня NT-proBNP проведена у 66 пациентов с ранним РА до начала терапии и после 18 мес лечения. За норму принят уровень NT-proBNP <125 пг/мл.

Результаты и обсуждение. На фоне противоревматической терапии отмечалось снижение медианы уровня NT-proBNP со 125 [65; 208] до 68 [33; 115] пг/мл ($p < 0,05$) и частоты его повышенных значений с 49 до 21% ($p < 0,02$). У больных с ремиссией РА зарегистрировано более выраженное уменьшение частоты повышенных значений NT-proBNP (с 45 до 7%; $p < 0,05$), тогда как у пациентов, не достигших ремиссии РА, отмечалась лишь тенденция к снижению (с 51 до 32%; $p < 0,05$). У больных, достигших ремиссии РА на фоне лечения, отмечалась нормализация уровня NT-proBNP. Не наблюдалось прогрессирования существующей и развития новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Заключение. Зарегистрировано значимое снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии T2T, особенно при использовании комбинации MT+ГИБП и достижении ремиссии РА. Терапия MT и ГИБП не приводила к ухудшению течения или развитию новых случаев ХСН у больных ранним РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; РЕМАРКА; NT-proBNP; сердечно-сосудистый риск.

Для ссылки: Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):328–332.

IMPACT OF ANTIRHEUMATIC THERAPY ON THE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Kirillova I.G.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Udachkina E.V.¹, Markelova E.I.¹, Novikov A.A.², Gorbunova Yu.N.¹, Volkov A.V.¹, Luchikhina E.L.³, Demidova N.V.¹, Borisova M.A.¹, Lukina G.V.¹

Objective: to investigate the impact of antirheumatic therapy carried out according to the treat-to-target (T2T) principle on the time course of changes in NT-proBNP levels in patients with early rheumatoid arthritis (RA) over an 18-month follow-up period.

Subjects and methods. The investigation enrolled 74 patients, comprising 56 (74%) women (median age, 54 years) with a reliable diagnosis of RA (ACR/AULAR criteria (2010)) (disease duration, 7 months); who were seropositive for IgM rheumatoid factor (87%) and/or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (100%) and had not previously taken disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticoids. All the patients started therapy with subcutaneous methotrexate (MTX), with escalation of the dose to 25–30 mg/week; in the absence of any effect after 3 months, biological agents (BAs) were added in 47 (71%) patients. Following 18 months, 44% of patients achieved RA remission; 51 patients (77%) received cardioprotective therapy. NT-proBNP levels were measured in 66 patients with early RA before and 18 months after treatment. The NT-proBNP value <125 pg/ml was taken to be normal.

Results and discussion. During antirheumatic therapy, there was a decrease in the median level of NT-proBNP from 125 [65; 208] to 68 [33; 115] pg/ml ($p < 0.05$) and in the frequency of its elevated values from 49 to 21% ($p < 0.02$). In the patients with RA remission, there was a more pronounced decrease in the frequency of elevated NT-proBNP values (from 45 to 7%; $p < 0.05$), while in those who had not achieved RA remission, NT-proBNP values showed only a tendency to decrease (from 51 to 32%; $p < 0.05$). The level of NT-proBNP became normal in the patients who had achieved remission of RA during treatment. There was no progression of the existing chronic heart failure (CHF) or development of its new cases.

Conclusion. A significant decrease in NT-proBNP levels was recorded during antirheumatic therapy performed according to the T2T strategy, especially when using a combination of MTX+BAs and achieving RA remission. Therapy with MTX and BAs did not lead to the worsening of CHF or to the development of its new cases in patients with early RA.

Keywords: early rheumatoid arthritis; REMARCA; NT-proBNP; cardiovascular risk.

For reference: Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Impact of antirheumatic therapy on the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with early rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):328–332 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-328-332

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Среди различных патогенетических механизмов хроническое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании раннего атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2–4]. Провоспалительные цитокины, концентрация которых повышена при РА, способствуют прогрессированию ХСН [5]. Теоретически применение противовоспалительных препаратов может оказывать положительное влияние на течение ХСН. Это объясняет попытки изучения использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для профилактики и лечения ХСН в общей популяции и у больных РА. Доказано, что метотрексат (МТ) у больных РА снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ХСН, ишемический инсульт, за счет уменьшения воспалительной активности и замедления прогрессирования атеросклероза [6].

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) – один из ключевых провоспалительных цитокинов, который играет важную роль в патогенезе РА, способствует развитию и прогрессированию ХСН [7–9]. Ингибиторы ФНО α успешно применяются в лечении ревматических и хронических воспалительных кишечных заболеваний с целью подавления хронического воспаления [10–13]. Однако в клинических испытаниях ингибиторы ФНО α у пациентов с ХСН продемонстрировали незначительную эффективность или даже увеличивали летальность, в связи с чем исследования были досрочно приостановлены [14–16]. Следует отметить, что в этих работах применялись ГИБП в больших дозах, которые не применяются в терапии РА, и пациенты были с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA. В настоящее время данных о влиянии ингибиторов ФНО α на морфологию и функцию сердца в литературе представлено мало, а рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и проспективных исследований нет. Кроме того, в упомянутых работах методы оценки сердечной функции различны. В большинстве из них использовались только клинические и эхокардиографические данные [17–21]. Известно несколько исследований, где проводилось определение N-терминального натрийуретического пептида (NT-проBNP) в качестве маркера ХСН [22, 23]. Выявлено, что применение блокаторов ФНО α уменьшают уровень NT-проBNP у пациентов с РА примерно на 18% [21].

Цель исследования – изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом лечения до достижения цели («Treat-to-target», T2T) на динамику уровня NT-проBNP у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) в течение 18-месячного периода наблюдения.

Материал и методы

В рамках исследования РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. в исследование включено 74 пациента с ранним РА. Критерии включения: достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической ли-

ги (ACR/EULAR) 2010 г., длительность заболевания <1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная или высокая воспалительная активность, отсутствие опыта приема БПВП и глюкокортикоидов (ГК), подписанное информированное согласие (табл. 1). Дизайн исследования и исходная характеристика больных описаны в нашей предыдущей статье [24]. Оценка динамики NT-проBNP проведена у 66 пациентов. Через 18 мес в ремиссии находились 29 (44%) больных. У 15 из них (60%) проводилась монотерапия МТ, и 14 (38%) получали МТ в сочетании с ГИБП (17 – с адалимумабом, 5 – с цертолизумаба пэголом, 12 – с абатацептом, два – с ритуксимабом, один – с инфликсимабом). Среди больных, не достигших ремиссии, 10 (40%) получали монотерапию МТ, 26 (62%) – МТ+ГИБП. Эффективный контроль артериального давления был достигнут у 38 (58%) пациентов.

Концентрацию NT-проBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Верхняя граница нормы для NT-проBNP составляет <125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Вилкоксона. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

После 18 мес противоревматической терапии уровень NT-проBNP снизился с 125 [65; 208] до 68 [33; 115] пг/мл ($p < 0,05$). Также наблюдалось снижение числа

Таблица 1 Общая характеристика больных РА (n=66)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [46; 61]
Пол, мужчины/женщины, n (%)	19(29)/47(71)
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	14(21)/47(71)/5(8)/0
Функциональный класс, n (%): I/II/III	13(20)/51(77)/2(3)
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [5,0; 6,2]
Активность по DAS28 средняя (3,2–5,1)/высокая (>5,1), n (%)	27(41)/39(59)
IgM РФ+, n (%)	51 (77)
АЦЦП+, n (%)	66 (100)
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [16; 52]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [7,4; 48,9]
Терапия до включения, n (%): НПВП	29 (44)

пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP с 32 (49%) до 14 (21%; $p < 0,05$). Были выделены две группы пациентов: в первую вошли больные, достигшие ремиссии: DAS28-СРБ $< 2,6$ ($n=28$); во второй ремиссия не была достигнута: DAS28 СРБ $\geq 2,6$ ($n=38$). В обеих группах зарегистрировано достоверное снижение уровня NT-proBNP со 119 [58; 175] до 53 [30; 98] пг/мл ($p < 0,05$) и со 139 [65; 255] до 83 [37; 142] пг/мл, а также уменьшение частоты его повышенных значений с 45 до 7% и с 51 до 32% соответственно ($p < 0,05$). При этом у пациентов первой группы указанная динамика была более значительной ($p < 0,05$).

На фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП выявлено более выраженное снижение уровня NT-proBNP, чем при монотерапии МТ, у больных, как достигших, так и не достигших ремиссии (табл. 2). Однако только у пациентов, получавших МТ+ГИБП и достигших ремиссии, отмечалась его нормализация.

Выявлена корреляционная связь между динамикой уровня NT-proBNP и С-реактивного белка (СРБ; $r=0,4$, $p < 0,002$).

Исходно у пациентов с ХСН отмечался II ФК по NYHA (одышка при умеренной физической нагрузке). После 18 мес лечения у 5 пациентов одышка отсутствовала, у двоих она сохранялась при умеренной физической нагрузке. В то же время у этих больных отмечена лишь тенденция к снижению уровня NT-proBNP с 365 [238; 639] до 252 [119; 440] пг/мл ($p > 0,05$), нормализация его уровня выявлена у двух больных. Все пациенты с клинически выраженной ХСН не достигли ремиссии РА. На фоне противоревматической терапии у пациентов с РА не было прогрессирования уже существующей и развития новых случаев ХСН.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые продемонстрировано значимое снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии у пациентов с ранним РА, более выраженное при назначении МТ в сочетании с ГИБП, вплоть до нормализации его концентрации у пациентов, достигших ремиссии. Нами было выявлено выраженное повышение уровня NT-proBNP у больных ранним РА по сравнению с группой контроля до начала терапии БПВП [25].

Н. Kobayshi и соавт. [26] обнаружили воспалительные изменения в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP. У пациентов с РА длительно протекающее хроническое воспаление приводит к развитию фиброза и дисфункции миокарда, которая характеризуется замедленным расслаблением, повышением диастолического давления в левом желудочке, снижением сердечного выброса, следствием чего является

повышение секреции NT-proBNP миокардом [3]. Таким образом, NT-proBNP является значимым биомаркером субклинического поражения миокарда у пациентов с РА. Отмеченное у наших больных выраженное снижение уровня NT-proBNP на фоне лечения ГИБП является клинически важным наблюдением, учитывая отрицательный результат применения ингибиторов ФНО α , полученный ранее у больных с ХСН [14, 15, 27]. Важно отметить, что интенсивная противоревматическая терапия не только не приводила к ухудшению течения или развитию новых случаев ХСН у больных ранним РА, но даже сопровождалась тенденцией к снижению интенсивности одышки и уровня NT-proBNP у пациентов с клинически выраженной ХСН.

Было проведено два больших исследования по изучению влияния МТ на течение ХСН у больных РА. S. Vernatsky и соавт. [28] показали, что на фоне терапии МТ отмечалось снижение риска госпитализации по поводу застойной ХСН на 20% (относительный риск 0,8; 95% доверительный интервал 0,6–1,0). В когортном исследовании Е. Myasoedova и соавт. [29] продемонстрировали снижение риска развития ХСН у больных РА, получавших МТ, по сравнению с пациентами без терапии (относительный риск 0,5; 95% доверительный интервал 0,3–0,6). К. Gong и соавт. [30] наблюдали значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкинов – ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10, металлопротеиназы 1, СРБ), уменьшение ФК по NYHA, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы у больных ХСН на фоне терапии МТ. У пациентов с длительным РА L. Peters и соавт. [21] также выявили снижение уровня NT-proBNP на 18% на фоне лечения адалимумабом и связь динамики этого показателя с СОЭ. Имеется всего лишь одно исследование, продемонстрировавшее снижение уровня NT-proBNP на 17% на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом [31]. Следует отметить, что в этой работе исходный уровень NT-proBNP был низким и пациенты не достигли ремиссии РА.

Л. Tomas и соавт. [32] выявили повышение уровня NT-proBNP и отсутствие его снижения у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом, болезнью Крона и язвенным колитом после первой и последующей инфузий инфликсимаба. Однако после 6 и 12 мес терапии уровень NT-proBNP снизился до референсных значений, отсутствовала отрицательная динамика эхокардиографических показателей. Это свидетельствует о том, что длительная терапия инфликсимабом не приводила к ухудшению морфологии и функции сердца. Улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка на фоне снижения активности РА подтверждает и то, что мы выявили взаимосвязь уровня NT-proBNP с изменением концентрации СРБ; это согласуется с данными других исследователей [33, 34].

Таблица 2 Динамика уровня NT-proBNP в зависимости от активности и вида противоревматической терапии

	DAS28 $< 2,6$ ($n=28$)				DAS28 $\geq 2,6$ ($n=38$)			
	МТ ($n=15$)		МТ+ГИБП ($n=13$)		МТ ($n=15$)		МТ+ГИБП ($n=23$)	
	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес
NT-proBNP, п (%)	5 (33)	2 (13)	7 (54)	0	10 (67)	7 (47)	10 (44)	5 (22)
NT-proBNP, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	77 [36; 147]	40 [25; 112]	133 [114; 176]	57 [35; 98]	196 [92; 395]	119 [79; 232]	121 [65; 230]	56 [30; 113]

В литературе представлены данные о влиянии и других ГИБП на уровень NT-проBNP. P. Welsh и соавт. [35] проанализировали динамику содержания NT-проBNP у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом и в группе плацебо. Было выявлено несколько более выраженное снижение уровня NT-проBNP в первой группе. Однако эти различия были недостоверными. Следует отметить, что у пациентов через 24 нед сохранялась высокая активность заболевания, длительность РА была >7 лет. Объяснить такую динамику уровня NT-проBNP можно противовоспалительным эффектом терапии, а не конкретным препаратом.

Такие противоречивые данные о влиянии ГИБП на концентрацию NT-проBNP и течение ХСН требуют дальнейшего проведения РКИ у больных ХСН.

Заключение

У больных ранним РА через 18 мес отмечалось значимое снижение уровня NT-проBNP на фоне противоречивой терапии, соответствующей стратегии Т2Т. Ком-

бинированная терапия МТ+ГИБП обеспечивала более значимое снижение уровня NT-проBNP, особенно при достижении ремиссии РА. Использование ГИБП не приводило к ухудшению течения или развитию новых случаев ХСН у больных ранним РА. Таким образом, снижение активности РА на фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП, за счет выраженного уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов, может сдерживать развитие ХСН у больных ранним РА.

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

- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7. doi: 10.1002/art.24092
- Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:60-7. doi: 10.1002/art.21560
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52:412-20. doi: 10.1002/art.20855
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
- Anker SD. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90:464-70. doi: 10.1136/hrt.2002.007005
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, et al. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: A rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev.* 2005;4:153-61. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.004
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:36-40.
- Bazzoni F, Beutler B. The tumour necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996;334:1717-25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med.* 2000;343(22):1594-602. doi: 10.1056/NEJM200011303432202
- Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology.* 2007;46(6):999-1004. doi: 10.1093/rheumatology/kem069
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2000;359(9317):1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4
- Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;5:617-32. doi: 10.1517/14740338.7.5.617
- Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
- Anker SD, Coats AJS. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol.* 2002;86:123-30. doi: 10.1016/S0167-5273(02)00470-9
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;103:1044-7. doi: 10.1161/01.CIR.103.8.1044
- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116(5):305-11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039
- Curtis JR, Kramer JM, Martin C, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF- α antagonists. *Rheumatology.* 2007;46:1688-93. doi: 10.1093/rheumatology/kem212
- Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor- α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58:667-77. doi: 10.1002/art.23281
- Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int.* 2007;27:369-73. doi: 10.1007/s00296-006-0215-3
- Peters MJ, Welsh P, MsInnes IB, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1281-5. doi: 10.1136/ard.2009.119412
- Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3-40 [Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2017;18(1):3-40 (In Russ.)].

23. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120:2177-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866
24. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(4):398-403 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The effect of antirheumatic therapy, conducted in accordance with the principle of the "treat-to-target" strategy, on the diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of follow-up. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2015;11(4):398-403 (In Russ.)].
25. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Уровень N-терминального 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. The level of N-terminal natriuretic peptide and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis prior to the appointment of basic anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(5):19-26 (In Russ.)].
26. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, et al. Magnetic resonance-detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: associations of disease characteristics and N-terminal pro brain natriuretic peptide levels. *Arthritis Care Res*. 2016;69(9):1304-11. doi: 10.1002/acr.23138
27. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005;352:666-75. doi: 10.1056/NEJMoa042330
28. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S, et al. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610
29. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38:1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979
30. Gong K, Xiaonin Sun, Xin Zhang, et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2005;151(1):62-8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.040
31. Bissell A, Elizabeth M, Lukasz K, et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis —results from the IDEA study. *Rheumatology*. 2016;55:2181-90. doi: 10.1093/rheumatology/kew306
32. Tomas L, Lazurova I, Pundova L, et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):61-6. doi: 10.1007/s10067-012-2091-4
33. Provan SA, Angel K, Odegerd S, et al. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: A 10 year longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:70-6. doi: 10.1186/ar2442
34. Solus J, Chung CP, Oeser A, et al. Amino-terminal fragment of prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2662-9. doi: 10.1002/art.23796
35. Welsh P, Tuckwell K, McInnes I, et al. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2016;254:167-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016