

Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6

Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Мартынова А.В., Черкасова М.В., Новикова Д.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Елена Владимировна Герасимова;
gerasimovaev@list.ru

Contact:

Elena Gerasimova;
gerasimovaev@list.ru

Поступила 03.06.19

Цель исследования — изучить влияние терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) на динамику уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в течение 12-месячного периода наблюдения.

Материал и методы. Обследован 31 пациент с РА (26 женщин и 5 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 54 [45; 61] года; продолжительности болезни — 110 [62; 168] мес; DAS28 — 6,2 [5,1; 7,1]; SDAI — 35,0 [23,9; 51,0], CDAI — 30,0 [21,0; 42,0], все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 84% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Внесуставные проявления выявлялись у 54% больных. В исследование не включались пациенты с РА, имеющие хроническую сердечную недостаточность. У больных РА обнаружена высокая частота традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальная гипертензия — у 75%, дислипидемия — у 61%, курение — у 17%, избыточная масса тела — у 61%, отягощенная наследственность по ССЗ — у 36%, гиподинамия — у 68% больных. Ишемическую болезнь сердца диагностировали у 11% пациентов. В 45% случаев отмечена неэффективность трех и более БПВП, в 55% — непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. Пациенты получали ТЦЗ по 8 мг/кг каждые 4 нед: 39% — в виде монотерапии, 61% — в комбинации с метотрексатом (МТ), медиана дозы 20 [18; 25] мг/нед. Оценка уровня NT-proBNP проведена у всех пациентов с РА до начала терапии и после 12 мес лечения ТЦЗ.

Результаты и обсуждение. Через 12 мес после назначения ТЦЗ у 54% пациентов отмечалась ремиссия заболевания (DAS28 < 2,6), у 46% — низкая активность (2,6 ≤ DAS28 < 3,2), выявлено снижение медианы DAS28 с 6,2 [5,1; 7,1] до 2,7 [1,5; 3,3] (p < 0,01), СОЭ с 38 [24; 54] до 8 [4; 16] мм/ч (p < 0,01), уровня СРБ с 27 [10; 49] до 0,5 [0,2; 0,7] мг/л (p < 0,01) и NT-proBNP с 75,8 [43,0; 100,7] до 37,8 [25,1; 78,5] пг/мл (p = 0,01), хотя частота обнаружения его повышенных значений (≥ 100 пг/мл) не изменилась (13%). Обнаружена корреляция ΔNT-proBNP с ΔСОЭ (r = 0,43; p < 0,05) и с ΔСРБ (r = 0,46; p < 0,05). Связи между ΔNT-proBNP, индексами активности РА, РФ и АЦЦП крови не было. Уровень NT-proBNP у больных, получающих монотерапию ТЦЗ и комбинацию ТЦЗ+МТ, существенно не различался.

Заключение. После 12 мес лечения на фоне подавления активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP как при монотерапии ТЦЗ, так и при использовании комбинации ТЦЗ с МТ. Снижение концентрации NT-proBNP ассоциировалось с уменьшением острофазовых показателей (уровня СРБ и СОЭ). Контроль активности РА приводит к снижению повреждающего действия воспаления на миокард.

Ключевые слова: NT-proBNP; ревматоидный артрит; хроническая сердечная недостаточность; тоцилизумаб.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ и др. Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):517-522.

TIME COURSE OF CHANGES IN THE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PROBNP) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING THERAPY WITH AN INTERLEUKIN-6 RECEPTOR INHIBITOR

Gerasimova E.V., Popkova T.V., Martynova A.V., Cherkasova M.V., Novikova D.S.

Objective: to investigate the impact of therapy with the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) on the time course of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) during a 12-month follow-up period.

Subjects and methods. 31 RA patients (26 women and 5 men) with an inadequate response and/or intolerance to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were included. Their median age was 54 [45; 61] years; the disease duration — 110 [62; 168] months; DAS28 — 6.2 [5.1; 7.1]; SDAI — 35.0 [23.9; 51.0], and CDAI — 30.0 [21.0; 42.0]. All the patients were seropositive for rheumatoid factor (RF), 84% — for anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. Extra-articular manifestations were found in 54% of patients. Patients with chronic heart failure were not included. The RA patients were found to have a high frequency of traditional risk factors for cardiovascular diseases (CVD): hypertension (75%), dyslipidemia (61%), smoking (17%), overweight (61%), a family history of CVD (36%),

and hypodynamia (68%). Coronary heart disease was diagnosed in 11% of patients. The inefficacy of three or more NSAIDs was noted in 45% of cases; intolerance to previous therapy with NSAIDs was observed in 55%. The patients received TCZ at a dose of 8 mg/kg every 4 weeks: 39% received TCZ alone; 61% – in combination with methotrexate (MTX), the MTX median dose was 20 [18; 25] mg/week. The level of NT-proBNP was measured before and 12 months after TCZ therapy.

Results and discussion. After 12 months of treatment with TCZ 54% of patients had disease remission (DAS28 <2.6), 46% – low disease activity (DAS28 <3.2). Median DAS28 value decreased from 6.2 [5.1; 7.1] to 2.7 [1.5; 3.3] ($p < 0.01$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) – from 38 [24; 54] to 8 [4; 16] mm/h ($p < 0.01$), C-reactive protein (CRP) – from 27 [10; 49] to 0.5 [0.2; 0.7] mg/L ($p < 0.01$) and NT-proBNP – from 75.8 [43.0; 100.7] to 37.8 [25.1; 78.5] pg/l ($p = 0.01$), although the frequency of its increased values (≥ 100 pg/ml) remained unchanged (13%). There was a correlation of Δ NT-proBNP with Δ ESR ($r = 0.43$; $p < 0.05$) and with Δ CRP ($r = 0.46$; $p < 0.05$). No association was found between Δ NT-proBNP, RA activity measures, RF, and anti-CCP. The level of NT-proBNP in patients treated with TCZ alone and in combination with MTX did not differ considerably.

Conclusion. After 12 months of treatment to suppress RA activity, there was a decrease in NT-proBNP levels when TCZ was used alone and in combination with MTX. The lower concentration of NT-proBNP was associated with a reduction in acute phase measures (CRP and ESR). Control of RA activity results in the reduced damaging effect of inflammation on the myocardium.

Keywords: NT-proBNP; rheumatoid arthritis; chronic heart failure; tocilizumab.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, et al. Time course of changes in the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with rheumatoid arthritis during therapy with an interleukin-6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):517-522 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-517-522

N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP) – это аминокислотный пептид, который секретируется в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов [1]. Образование и секреция NT-proBNP регулируются степенью механического растяжения кардиомиоцитов, «миоцитарным стрессом» вследствие повышения давления или объема в полостях сердца и увеличивается при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. 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. Экспрессия генов натрийуретических пептидов может увеличиваться под влиянием норэпинефрина, эндотелина-1, провоспалительных цитокинов [3–5].

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) повышение содержания NT-proBNP связано с активностью заболевания и воспалительными маркерами [5–7]. Уровень NT-proBNP коррелирует с концентрацией интерлейкина 6 (ИЛ6), играющего важную роль в патогенезе РА [4]. ИЛ6 участвует в регуляции нейроэндокринной системы, сосудистого эндотелия, метаболизма глюкозы и липидов и др. [8]. Повышение уровня ИЛ6 ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений [9]. Известно, что снижение воспалительной активности при РА приводит к уменьшению сердечно-сосудистого риска [10, 11]. Поэтому перспективным методом профилактики серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является ингибирование ИЛ6.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые, связываясь с рецепторами ИЛ6, ингибируют ИЛ6-зависимый каскад воспалительных реакций. ТЦЗ является эффективным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), оказывающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений при РА. В ряде работ на фоне терапии ТЦЗ отмечено снижение уровня NT-proBNP [5, 12]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения гипотезы о том, что терапия ингибитором рецепторов ИЛ6 может улучшать профиль биомаркеров сердца.

Цель исследования – изучить влияние терапии ТЦЗ на динамику уровня NT-proBNP у пациентов с РА в течение 12-месячного периода наблюдения в сопоставлении с маркерами воспаления и традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

В исследование включен 31 пациент (26 женщин и 5 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. [13], являлась критерием исключения из исследования. Большинство (84%) больных были женского пола, медиана возраста составила 54 [45; 61] года, длительности РА – 110 [62; 168] мес. Развернутая стадия РА зафиксирована у 12 (37%), поздняя – у 19 (63%) больных. Больные имели высокую активность заболевания: медиана DAS28 – 6,2 [5,1; 7,1]; SDAI – 35,2 [24,0; 51,0], CDAI – 30,1 [21,1; 42,0]; индекса HAQ – 1,9 [1,5; 2,2]. Внесуставные проявления были у 52% больных: ревматоидные узелки – у 35%, невропатия – у 6%, экссудативный перикардит – у 8%, синдром Шегрена – у 2%. Все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 84% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

На момент включения в исследование 48% больных получали метотрексат (МТ; медиана дозы 20,3 [19; 27] мг/нед), 10% – лефлуномид (ЛЕФ; 20 мг/сут), 6% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 42% – глюкокортикоиды (ГК; медиана дозы 5,8 [4; 11] мг/сут), 77% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У 45% пациентов отмечена неэффективность трех и более БПВП, у 55% – непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. Общая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 1.

Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ). У больных РА обнаружена высокая частота ТФР: артериальная гипертензия (АГ) – у 75%, дислипидемия – у 61%, куре-

ние – у 17%, избыточная масса тела – у 61%, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) – у 36%, гиподинамия – у 68% больных. У 4 (13%) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца.

Контрольная группа состояла из 20 здоровых добровольцев (18 женщин и 2 мужчин; медиана возраста 53 [47; 56] года). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Оценка уровня NT-proBNP проведена у всех пациентов с РА до начала лечения и после 12 мес терапии ТЦЗ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лиллиефорса.

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с РА

Показатель	Пациенты (n=31)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [45; 61]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	26 (84) / 5 (16)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	110 [62; 168]
Стадия, n (%):	
развернутая	12 (37)
поздняя	19 (63)
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,1; 7,1]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,2 [24,0; 51,0]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,1 [21,1; 42,0]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,5; 2,2]
Внесуставные проявления, n (%)	16 (52)
РФ+, %	100
АЦЦП+, %	84
Проводимая терапия, n (%):	
МТ	15 (48)
ЛЕФ	3 (10)
сульфасалазин	2 (6)
ГК	13 (42)
НПВП	24 (77)
Неэффективность трех и более БПВП, n (%)	14 (45)
Непереносимость БПВП, n (%):	17 (55)
МТ	7 (23)
МТ+ЛЕФ	4 (13)
МТ+ЛЕФ+сульфасалазин	6 (19)

Таблица 2 Динамика основных клинико-лабораторных параметров на фоне лечения

Показатель	До терапии	Через 12 мес	p
DAS28	6,2 [5,1; 7,1]	2,7 [1,5; 3,3]	<0,01
SDAI	35,2 [24,0; 51,0]	5,2 [3,4; 6,0]	<0,01
CDAI	30,1 [21,1; 42,0]	3,0 [2,5; 5,0]	<0,01
HAQ	1,9 [1,5; 2,2]	1,1 [0,9; 1,5]	0,01
СОЭ, мм/ч	38 [24; 54]	8 [4; 16]	<0,01
СРБ, мг/л	27 [10; 49]	0,5 [0,2; 0,7]	<0,01
РФ	130 [30; 564]	38 [23; 332]	нд
АЦЦП	284 [34; 300]	112 [32; 300]	нд
NT-proBNP	75,8 [43,0; 100,7]	37,8 [25,1; 78,5]	0,01

Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического Z-критерия. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с РА при включении в исследование медиана концентрации NT-proBNP составила 75,8 [43,0; 100,7] пг/мл и была выше, чем в группе здорового контроля (55,3 [36,6; 67,3] пг/мл; $p < 0,05$). У 4 (13%) больных уровень NT-proBNP превысил 100 пг/мл. У больных РА при включении в исследование наблюдались корреляционные связи концентрации NT-proBNP с возрастом ($r=0,41$; $p < 0,05$), уровнем АЦЦП ($r=0,40$; $p < 0,05$) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) ($r=0,59$; $p < 0,05$). Связи концентрации NT-proBNP с активностью РА (DAS28, CDAI, CDAI), маркерами воспаления (С-реактивным белком – СРБ, СОЭ), ТФР и проводимой терапией не установлено.

После 12 мес терапии ТЦЗ у 54% пациентов отмечена ремиссия заболевания (DAS28 $\leq 2,6$), у 46% – низкая активность (DAS28 – 3,2–2,6); снизилась медиана DAS28 с 6,2 [5,1; 7,1] до 2,7 [1,5; 3,3] ($p < 0,001$), SDAI с 35,2 [24,0; 51,0] до 5,2 [3,4; 6,0] ($p < 0,01$), CDAI с 30,1 [21,1; 42,0] до 3,0 [2,5; 5,0] ($p < 0,01$); HAQ с 1,9 [1,5; 2,2] до 1,1 [0,9; 1,5] ($p = 0,01$); СОЭ с 38 [24; 54] до 8 [4; 16] мм/ч ($p < 0,001$), СРБ с 27 [10; 49] до 0,5 [0,2; 0,7] мг/л ($p < 0,001$) и NT-proBNP с 75,8 [43,0; 100,7] до 37,8 [25,1; 78,5] пг/мл ($p = 0,01$) (табл. 2), хотя частота обнаружения его повышенных значений (≥ 100 пг/мл) не изменилась (13%). Концентрация NT-proBNP у пациентов с РА в конце исследования (37,8 [25,1; 78,5] пг/мл) была сопоставима с соответствующим показателем в группе здорового контроля (55,3 [36,6; 67,3] пг/мл, $p > 0,05$).

На фоне применения ТЦЗ обнаружены прямые корреляции изменений NT-proBNP, СРБ (Δ NT-proBNP и Δ СРБ; $r=0,46$; $p < 0,05$) и СОЭ (Δ NT-proBNP и Δ СОЭ; $r=0,43$; $p < 0,05$; см. рисунок). Связи между изменениями NT-proBNP, индексов активности РА, концентрации РФ и АЦЦП не выявлено. Уровень NT-proBNP у больных, получавших монотерапию ТЦЗ и комбинацию ТЦЗ+МТ, существенно не различался.

Обсуждение

У больных РА при включении в исследование уровень NT-proBNP в крови оказался выше, чем в группе контроля. Большинство работ свидетельствуют о более высоком содержании данного пептида у больных РА по сравнению со здоровыми донорами [6, 7, 12, 14–18]. Имеются единичные сообщения об отсутствии различий концентрации NT-proBNP у больных воспалительными артритами и здорового контроля [19, 20].

Более высокий уровень NT-proBNP по сравнению со здоровым контролем продемонстрирован у пациентов с РА, не имеющих ССЗ и ТФР [12, 21]. Выявленная в исследовании D. Armstrong и соавт. [21] зависимость концентрации NT-proBNP от степени активности РА повышает вероятность негативного воздействия воспа-

лительных цитокинов на миокард. По данным других авторов, даже при низкой активности заболевания уровень NT-proBNP остается более высоким, чем у здоровых лиц [22].

Выявленная нами взаимосвязь концентрации NT-proBNP с возрастом согласуется с результатами других исследований пептида у больных РА [5, 14, 15, 23] и в общей популяции [24, 25]. В работе Н. Mirjafari и соавт. [23] у больных РА обнаружены ассоциации уровня NT-proBNP с возрастом, женским полом, индексом НАQ, концентрацией СРБ, курением, АГ, предшествующими ССЗ.

Результаты нашей работы свидетельствуют о связи концентрации NT-proBNP с уровнем АЦЦП и АМЦВ у больных с высокой активностью РА до начала терапии ТЦЗ. В исследовании I. Yokoe и соавт. [12] у больных РА с высоким содержанием АЦЦП уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с низкой концентрацией АЦЦП. В экспериментальной работе J. Giles и соавт. [26] у больных РА было обнаружено присутствие цитрулинированных белков в структуре интерстиция миокарда. Это позволяет предположить, что специфические для РА аутоиммунные реакции могут способствовать развитию дисфункции миокарда и ХСН.

Концентрация NT-proBNP крови тесно связана с уровнем провоспалительного цитокина ИЛ6, играющего важную роль в патогенезе РА [3, 4]. В экспериментальных исследованиях показано, что ИЛ6 стимулирует выработку мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide – BNP) в клетках сердца *ex vivo* [27, 28]. Если подобный процесс происходит *in vivo*, то повышенный уровень ИЛ6 при РА может стимулировать выработку в миокарде NT-proBNP [29].

Усиление синтеза NT-proBNP и высвобождение BNP под влиянием воспалительных цитокинов могут указывать на связь между сердечной эндокринной активностью, ремоделированием и воспалительными процессами в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [6, 7, 27], причем даже небольшие изменения концентрации нейrogормонов и цитокинов приводят к колебаниям уровня BNP в крови [30, 31]. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующий в крови NT-proBNP не только является маркером дисфункции миокарда, но и может рассматриваться как показатель активации нейроэндокринной системы.

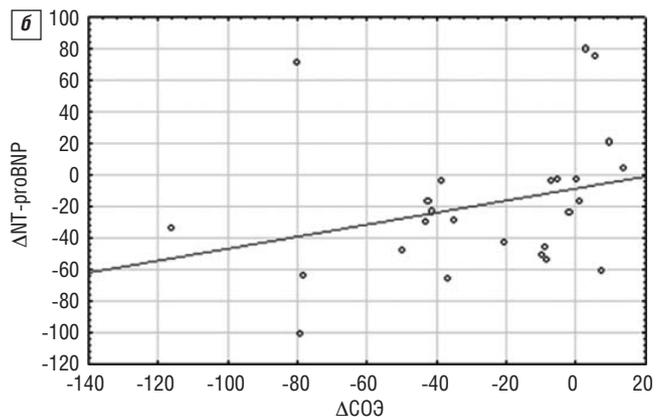
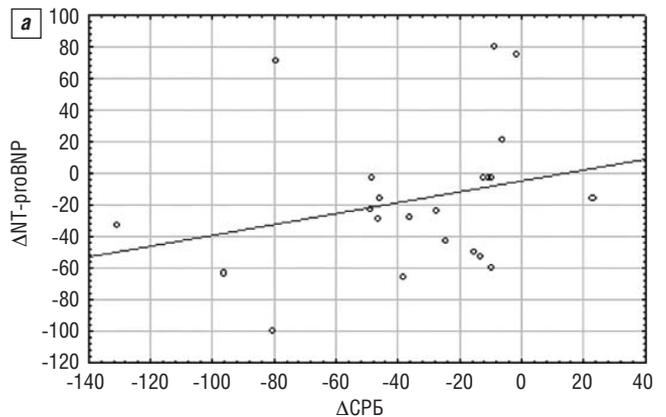
С другой стороны, потенциальная роль ИЛ6 в ангиогенезе и ремоделировании сосудов связана с его влиянием на эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП, endothelial progenitor cells). Так, у пациентов с РА и больных ССЗ высокие уровни ИЛ6 ассоциируются с низким количеством ЭКП в сыворотке крови [32]. Низкий уровень циркулирующих ЭКП может отражать недостаточность репарации эндотелия и является независимым фактором риска ССЗ [33]. При РА ЭКП способствуют прогрессированию заболевания, поддерживая воспалительный процесс за счет образования новых кровеносных сосудов, обеспечивающих приток иммунных клеток, а снижение количества и функциональной активности ЭКП в периферической крови ведет к ослаблению компенсаторного ангиогенеза в ответ на ишемию [34]. В ряде исследований продемонстрирована ассоциация низкого уровня ЭКП с повышением концентрации NT-proBNP в сыворотке крови [35, 36].

Таким образом, лечение ТЦЗ может напрямую блокировать провоспалительное действие ИЛ6 на миокард, подавляя активацию выработки NT-proBNP миокардом и эндотелиальными клетками сосудов посредством снижения нейrogормональной активации, повышения числа и функциональной активности ЭКП.

В нашем исследовании после 12 мес лечения на фоне уменьшения активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP как при монотерапии ТЦЗ, так и при использовании комбинации ТЦЗ с МТ.

В исследовании I. Yokoe и соавт. [12] у больных РА, не имеющих ССЗ, через 24 нед после начала терапии ТЦЗ уровень NT-proBNP снизился на 63% (с 109,0 до 39,8 пг/мл, $p < 0,0001$). В работе показана корреляция процентных изменений NT-proBNP с SDAI ($r=0,46$; $p=0,003$), а также наблюдались близкие к значимым ассоциации с процентным изменением DAS28 ($r=0,23$; $p=0,05$) и уровня СРБ ($r=0,24$; $p=0,06$). Зависимости изменений уровня NT-proBNP от возраста и ТФР не наблюдалось. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что процентное изменение уровня NT-proBNP в значительной степени связано с процентным изменением SDAI ($\beta=0,356$; $p=0,014$) даже с коррекцией на возраст, продолжительность РА, РФ и АЦЦП.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании TOWARD по изучению эффективности и безопасности применения ТЦЗ у больных РА [5] в среднем через 24 нед после начала наблюдения отмечено снижение уровня NT-proBNP и тропонина Т как у больных, получающих монотерапию ТЦЗ, так и при проведении стандартной



Связь изменений уровня NT-proBNP с уровнем СРБ (а) и СО₂ (б) у больных РА на фоне терапии ТЦЗ

терапии БПВП. Через 24 нед после назначения ТЦЗ выявлена слабая корреляционная связь изменений NT-proBNP и СРБ ($r=0,13$; $p=0,013$). Уменьшение содержания биомаркеров сердечной недостаточности в обеих группах согласуется с предположением о снижении риска ССЗ при эффективной терапии РА, независимо от терапевтического подхода [5, 10].

В исследовании Н. Kobayashi и соавт. [37] у больных РА на фоне лечения ингибитором рецепторов ИЛ6 выявлено снижение массы и увеличение фракции выброса левого желудочка. Ученые предположили, что блокада ИЛ6 уменьшает массу и последующую перегрузку левого желудочка, что приводит к снижению уровня NT-proBNP. Такие наблюдения поддерживают концепцию потенциально протективного влияния блокады ИЛ6 на функцию левого желудочка у пациентов с РА без ХСН.

Выявленное в нашей и в других работах [5, 12] снижение уровня NT-proBNP на фоне терапии ингибитором рецепторов ИЛ6 может свидетельствовать в пользу стимулирующего влияния ИЛ6 на выработку NT-proBNP у больных РА. Кроме того, ассоциация изменений концентрации NT-proBNP с динамикой острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) позволяет рассматривать повышение уровня NT-proBNP как признак активности РА.

В ряде исследований у больных РА, получающих БПВП и ГИБП, также была обнаружена связь между биомаркерами сердечной недостаточности (NT-proBNP, тропонин Т) и СРБ [6, 15] и продемонстрировано снижение концентрации NT-proBNP у пациентов на фоне противоревматической терапии, особенно значимое в случае применения комбинированной терапии метотрексатом + ГИБП и при достижении ремиссии заболевания [38–40].

Проведение эффективной противоревматической терапии за счет снижения активности воспалительного

процесса приводит к уменьшению уровня NT-proBNP и снижению риска развития ССЗ. Изучение влияния различных препаратов на концентрацию NT-proBNP позволит отработать схемы лечения с использованием различных классов БПВП и ГИБП для оптимального контроля активности заболевания и, следовательно, риска ССЗ [5, 11, 41].

Заключение

Уровень NT-proBNP в крови больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью БПВП выше, чем в группе контроля. У 13% больных РА концентрация NT-proBNP превысила 100 пг/мл. Продемонстрирована связь NT-proBNP с возрастом, иммунологическими показателями (АЦЦП и АМЦВ). Через 12 мес после начала лечения на фоне подавления активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP, как при монотерапии ТЦЗ, так и при использовании комбинации ТЦЗ с МТ. Снижение концентрации NT-proBNP на фоне терапии ингибитором рецепторов ИЛ6 ассоциировалось с уменьшением острофазовых показателей (концентрации СРБ и СОЭ). Контроль активности РА приводит к снижению повреждающего действия воспаления на миокард.

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

- Berger R, Moertl D, Sieglind P, 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
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–59. doi: 10.1161/circresaha.113.300268
- 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
- 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
- Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:167–71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016
- 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;41:248–55. doi: 10.3899/jrheum.130713
- Södergren A, Karp K, Bengtsson C, et al. 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
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590–9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Held C, White HD, Stewart RA, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 24;6(10). pii: e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
- Meissner Y, Zink A, Kekow J, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Aug 5;18(1):183. doi: 10.1186/s13075-016-1077-z
- Batko B, Urbanski K, Swierkot J, et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 May 10. doi: 10.1007/s10067-019-04579-1
- 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

13. 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.)]. Available from: [http://scardio.ru/content/Guidelines/Chronic \(CHF\) and acute decompensated \(ADHF\).pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/Chronic_(CHF)_and_acute_decompensated_(ADHF).pdf)
14. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2016;(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. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(5):19-26 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688519-26
15. Targonska-Stepniak 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
16. Tomas L, Lazurova I, Oetterova 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
17. 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
18. Bissell LA, Erhayiem B, Fent G, et al. Carotid artery volumetric measures associate with clinical ten-year cardiovascular (CV) risk scores and individual traditional CV risk factors in rheumatoid arthritis; a carotid-MRI feasibility study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 3;20(1):266. doi: 10.1186/s13075-018-1761-2
19. 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.
20. 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: 10.1080/03009742.2017.1337924
21. Armstrong DJ, Gardiner PV, O'Kane MJ. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. *Ulster Med J*. 2010;79:82-4. PMID: PMC2993131
22. Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targonska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1207-15. doi: 10.1007/s00296-018-4053-x
23. 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
24. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-82. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4
25. Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta*. 2007;382:8-14. doi: 10.1016/j.cca.2007.03.005
26. 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
27. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory 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
28. Jarai R, Kaun C, Weiss TW, et al. Human cardiac fibroblasts express B-type natriuretic peptide: fluvastatin ameliorates its up-regulation by interleukin-1alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta. *J Cell Mol Med*. 2009;13:4415-21. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00704.x
29. Bradham WS, Ormseth MJ, Oeser A, et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. *Inflammation*. 2014;37:801-8. doi: 10.1007/s10753-013-9799-4
30. Emdin M, Passino C, Prontera C, 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. doi: 10.1515/CCLM.2004.108
31. 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
32. Fan Y, Ye J, Shen F, et al. Interleukin 6 stimulates circulating blood-derived endothelial progenitor cell angiogenesis *in vitro*. *J Cereb Blood Metab*. 2008;28(1):90-8. doi: 10.1038/sj.cbfm.9600509
33. Erbs S, Hollriegel R, Linke A, et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):486-94. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868992
34. Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired functions of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):157-63. doi: 10.1136/ard.2005.035378
35. Cesari F, Caporale R, Marcucci R, et al. NT-proBNP and the anti-inflammatory cytokines are correlated with endothelial progenitor cells' response to cardiac surgery. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):138-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.045
36. Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles in chronic heart failure patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *EBioMedicine*. 2016 Jan 20;4:86-94. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.018
37. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014;41:1916-21. doi: 10.3899/jrheum.131540
38. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, et al. TNF{alpha} blockade therapy reduces circulating NT-proBNP levels in RA patients with active disease: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 7. doi: 10.1136/ard.2009.119412
39. Bissell LA, Hensor EM, Kozera L, 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 (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2181-90. Epub 2016 Sep 16. doi: 10.1093/rheumatology/kew306
40. 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):328-32 [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):328-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-328-332
41. Gualtierotti R. Understanding cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Still a long way to go. *Atherosclerosis*. 2017 Jan;256:123-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.009