

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ»
ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ

На правах рукописи

КИРИЛЛОВА

Ирина Геннадьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Специальность 14.01.22 – Ревматология

14.01.05 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Новикова Диана Сергеевна

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом	15
1.2. Хроническая сердечная недостаточность: определение, классификация, патогенез	15
1.3. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом.....	19
1.4. Роль традиционных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом	21
1.5. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности, ассоциированные с ревматоидным артритом	25
1.6. Эхокардиографические особенности диагностики хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом.....	29
1.7. Биомаркеры, ассоциированные с хронической сердечной недостаточностью у больных ревматоидным артритом.....	33
1.8. Влияние противоревматической терапии на развитие и течение хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом.....	35
1.9. Заключение.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Дизайн исследования	40

2.2. Клинико-лабораторная характеристика больных ранним ревматоидным артритом.....	43
2.3. Методы исследования	46
2.3.1. Клинические и инструментальные методы исследования	46
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	49
2.4. Статистическая обработка данных	50

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ52

3.1. Частота, клинические проявления и факторы риска, ассоциирующиеся с хронической сердечной недостаточностью у больных ранним ревматоидным артритом.....	52
3.2. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных РА.....	56
3.2.1. Частота и факторы риска, ассоциирующиеся с диастолической дисфункцией левого и правого желудочков.....	56
3.2.2. Эхокардиографические показатели, характеризующие диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков и ремоделирование миокарда у больных ранним ревматоидным артритом	61
3.2.3. Связь эхокардиографических показателей с маркерами воспаления и липидным спектром крови у больных ранним ревматоидным артритом.....	63
3.3. Уровень NT-proBNP у больных ранним ревматоидным артритом.....	64
3.3.1. Уровень NT-proBNP и частота его повышенных значений у больных ранним ревматоидным артритом.....	64
3.3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных ранним ревматоидным артритом в зависимости от уровня NT-proBNP.....	65
3.3.3. Факторы, ассоциирующиеся с повышением уровня NT-proBNP у больных ранним ревматоидным артритом.....	67
3.3.4. Зависимость уровня NT-proBNP от диастолической функции.....	69

3.3.5. Определение оптимального уровня NT-proBNP для диагностики хронической сердечной недостаточности по данным ROC кривых.....	70
3.4. Динамика клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, диастолической дисфункции левого и правого желудочков, уровня NT-proBNP у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии.....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	пиковая скорость позднего диастолического наполнения
А'	скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальная гипертония
АС	атеросклероз
АСА	атеросклероз сонных артерий
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическая артериальная гипертония
ДД	диастолическая дисфункция
ДИ	доверительный интервал
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ДДПЖ	диастолическая дисфункция правого желудочка
ДЛП	дислипидемия
Е	пиковая скорость раннего диастолического наполнения
Е'	скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу
Е'	скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу
ИА	индекс атерогенности
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ	индекс массы тела
КГМЛЖ	концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка
КДО	конечно-диастолический объем
ККА	кальциноз коронарных артерий
КРМЛЖ	концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка
ЛГ	легочная гипертензия
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ММП	матричная металлопротеиназа
МТ	метотрексат
НП	натрийуретический пептид
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	остеоартроз
ОКС	острый коронарный синдром
ОР	относительный риск
ОССН	общество специалистов по сердечной недостаточности
ОТС	относительная толщина сердца
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ППЦ	положительная предсказательная ценность
РА	ревматоидный артрит
РКО	Российское кардиологическое общество
РФ	ревматоидный фактор
САД	систолическая артериальная гипертензия
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	суточное мониторирование артериального давления

СН-сФВ	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	триглицериды
ТДГ	тканевая доплерография
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ	толщина интимы медиа
ТИМП	тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТФР	традиционные факторы риска
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ФВ	фракция выброса
ФГБНУ	федеральное государственное
НИИР им. В.А. Насоновой	бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»
ФК	функциональный класс
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭГМЛЖ	эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиография
ACR	американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)
DAS 28 (disease	комбинированный индекс активности РА, рекомендованный EULAR

activity score)

DT	время замедления раннего диастолического наполнения
EULAR	Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism)
IVRT	время изоволюмической релаксации
BNP	мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	N-терминальный натрийуретический пептид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с ревматоидным артритом (РА) остается актуальной проблемой современной ревматологии, несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения этих пациентов [1]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности при РА на 50% выше, чем в общей популяции [2, 3]. Одной из причин высокой смертности у больных РА является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [4]. В России распространенность ХСН в общей популяции достигает 7% [5]. ХСН у больных РА встречается от 2,4 до 11,6 % случаев и риск развития повышен в 1,7 раз по сравнению с общей популяцией [6, 7].

Диагностика ХСН у больных РА затруднена в виду неспецифичности симптомов, так как отеки нижних конечностей, одышка, хрипы в легких могут встречаться у пациентов с РА и без ХСН. Кроме того, у больных РА затруднено проведение теста 6 минутной ходьбы ввиду наличия малоподвижности на фоне высокой активности заболевания или развития анкилоза суставов.

Диастолическая дисфункция (ДД) является важным предиктором ХСН и может длительное время протекать бессимптомно [8]. В общей популяции распространенность симптомной и бессимптомной диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) достигает 22-25% [9]. Согласно результатам исследования ЭПОХА-О-ХСН среди больных ХСН ДДЛЖ была выявлена у 80% пациентов, у 44% – в виде изолированного нарушения, у 36% сочеталась с систолической дисфункцией [5]. У больных РА без явных клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала терапии ДДЛЖ встречается в 35%-76% и диастолической дисфункции правого желудочка (ДДПЖ) – 26%-42% случаев [10, 11]. Однако факторы риска развития ДД у пациентов ранним РА не изучены.

Одним из наиболее ранних маркеров развития ХСН является N-терминальный натрийуретический пептид (NT-proBNP) [12]. У больных РА выявлено, что уровень NT-proBNP является независимым предиктором смертности от ССЗ, даже при введении поправки на традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ [13, 14]. По результатам ряда исследований уровень NT-proBNP у больных длительным РА выше, чем у здоровых лиц, и частота повышенных значений NT-proBNP достигает 11%-39% [14, 15]. Однако данных об уровне NT-proBNP у больных ранним РА и его динамики на фоне противоревматической терапии в литературе нет.

Поэтому встает вопрос о необходимости поиска метода скрининга для ранней диагностики ХСН и оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии для профилактики и лечения ХСН у больных ранним РА.

Цель исследования

Изучить клинические проявления и особенности течения ХСН у больных ранним РА до назначения противовоспалительной терапии, оценить влияние противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» на течение ХСН.

Задачи исследования

1. Определить частоту ХСН у больных ранним РА и ее связь с традиционными факторами риска ССЗ, клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, активностью заболевания.
2. Выявить ранние предикторы ХСН у больных ранним РА: диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков, повышенный уровень NT-proBNP, их

связь с традиционными факторами риска ССЗ, клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, активностью РА.

3. Проанализировать динамику клинических проявлений ХСН, диастолической дисфункции левого и правого желудочков, уровня NT-proBNP на фоне лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) согласно стратегии «лечение до достижения цели».

Научная новизна

Впервые в России у больных ранним РА установлена высокая частота ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, повышенного уровня NT-proBNP до назначения базисной противовоспалительной терапии. Впервые в мире выделены факторы риска развития ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, повышения уровня NT-proBNP у больных ранним РА. Установлено, что более высокие значения уровня NT-proBNP (более 150 пг/мл) имеют большую положительную предсказательную ценность для диагностики ХСН у больных ранним РА. Впервые в мире продемонстрировано положительное влияние метотрексата (МТ) и комбинированной терапии МТ и ГИБП на динамику клинических проявлений ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, уровень NT-proBNP у больных ранним РА. Определено, что достижение ремиссии РА и целевых уровней АД являются необходимыми условиями для нормализации диастолической функции и уровня NT-proBNP при раннем РА.

Практическая значимость

Результатами работы установлено, что высокая распространенность ХСН, трудность ее диагностики в связи с низкой предсказательной ценностью клинической симптоматики у больных ранним РА диктуют необходимость целенаправленного обследования этих пациентов для профилактики и раннего

выявления ХСН. Для диагностики ХСН на доклинической стадии целесообразно определение уровня NT-proBNP и проведение эхокардиографии (ЭХОКГ) с тканевой доплерографией (ТДГ). Определены референсные значения уровня NT-proBNP у пациентов с РА, что помогает избежать гипердиагностики ХСН. Применение стратегии «лечение до достижения цели» у больных с ранним РА и ХСН ассоциируется с улучшением клинического течения ХСН I-II ФК.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с РА уже на ранней стадии заболевания отмечается высокая частота ХСН с сохраненной систолической функцией, бессимптомной ДДЛЖ и ДДПЖ, повышенных значений NT-proBNP в крови.

2. Клинические проявления ХСН у больных ранним РА неспецифичны и имеют низкую положительную предсказательную ценность.

3. На развитие ХСН, диастолической дисфункции левого и правого желудочков, повышение уровня NT-proBNP у больных ранним РА оказывают влияние не только ССЗ, традиционные факторы риска ССЗ, но и активность РА.

4. У больных ранним РА уровень NT-proBNP выше 150 пг/мл имеет более значимую положительную предсказательную ценность в диагностике ХСН, чем уровень NT-proBNP выше 125 пг/мл.

5. Достижение ремиссии заболевания и целевого уровня АД способствует нормализации диастолической функции левого и правого желудочков, уровня NT-proBNP у больных ранним РА.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автор изучила и проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме и представила в виде литературного обзора. Были определены цель и задачи исследования, сформирована электронная база для хранения и

использования данных. Под руководством старшего научного сотрудника отдела информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой кандидата физико-математических наук С. И. Глухой выполнена статистическая обработка материала. На клинической базе ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой автором лично проведен физикальный осмотр обследуемых лиц, анализ лабораторных данных, результатов дуплексного сканирования экстракраниального отдела сонных артерий (УЗДГ). Автор освоил эхокардиографическое исследование с импульсно-волновой доплерографии и ТДГ, самостоятельно проводил суточное мониторирование АД (СМАД). Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет 85%.

Внедрение в практику

Основные результаты работы внедрены в научную и практическую работу ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки Российской Федерации, 6 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на ежегодных Европейских конгрессах ревматологов EULAR (Париж, 2014 г.; Рим, 2015 г.; Лондон, 2016 г.; Амстердам, 2018 г.), Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (Глазго, 2015 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016 г.; Санкт-Петербург, 2017 г.; Москва, 2018 г.), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой (Москва, 2017 г.), Школе молодых ревматологов «Перспективы развития ревматологии – вклад молодых ученых» (Москва, 2015 г.) (награждена дипломом победителя конкурса за лучший научный доклад), ежегодных форумах кардиологов и терапевтов (Москва, 2016-2017 г.), ежегодных конгрессах «Сердечная недостаточность» (Москва, 2014 г., 2017 г.), конференция молодых ученых, посвященная 60-летию Института ревматологии (Москва, 2018 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 129 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных данных, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 14 отечественных и 192 зарубежных источников. Диссертация содержит 19 таблиц, 27 рисунков и 2 клинических примера.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных РА

Ревматоидный артрит – это системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом [16]. Основными причинами летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть), а также ХСН [7, 17, 18]. Данные мета-анализа, включавшего более 40 тыс. пациентов с РА, свидетельствуют о повышении частоты ИМ, инсульта и ХСН в 2 раза по сравнению с общей популяцией [2]. Относительный риск (ОР) развития ССО у пациентов с РА выше, чем при сахарном диабете (СД) 2-го типа и остеоартрозе [19, 20]. Дебюту РА предшествует накопление традиционных и факторов риска (ТФР), а затем на фоне системного ревматоидного воспаления развиваются клинические проявления атеросклероза (АС) и ХСН [21]. Так, по данным ряда авторов, отмечено резкое увеличение (на 60%) риска развития ИМ сразу после дебюта РА [25, 23]. Высокая распространенность ССЗ у больных РА и развитие аутоиммунного воспаления, лежащего в основе заболевания, а так же побочные эффекты противоревматической терапии (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК)), являются основными причинами развития и быстрого прогрессирования ХСН [1].

1.2. Хроническая сердечная недостаточность: определение, патогенез, классификация

Хроническая сердечная недостаточность – это патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению,

сопровождается дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпато-адреналовой системы, системы натрийуретических пептидов, кинин-калликреиновой системы) с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями (рисунок 1) [24].



Рисунок 1 – Патофизиология ХСН [25]

На выше представленном рисунке видно, что нейрогормональная активация играет ключевую роль в переходе от факторов риска и дисфункции ЛЖ до развития симптоматической ХСН.

ХСН чаще связывают с нарушением сократительной функции миокарда. Однако по современным представлениям о патофизиологии синдрома ХСН, сократительная функция, а значит и систолическая дисфункция должна рассматриваться только как один из факторов наряду с изменением напряжения стенок и структуры диастолического наполнения, т.е. со всем тем, что включается

в понятие ДД [25]. Доказано, что ДД часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (фракция выброса (ФВ), ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены [26]. Проведенные ранее исследования показали, что у 30 – 40% больных ХСН клиника обусловлена нарушениями не систолической, а диастолической функции ЛЖ [27].

В связи с этим на сегодняшний день по классификации ХСН по ФВ выделяют: ХСН с низкой ФВ (менее 40%), ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%), ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ) (50% и более) [24].

В норме диастолическое наполнение сердца регулируется сложными взаимодействиями множества кардиальных и экстракардиальных факторов.

Диастола желудочков состоит из периода расслабления (протодиастолический период и период изометрического расслабления) и периода наполнения (фаза быстрого наполнения и фаза медленного наполнения). Протодиастолический период — переходный период от систолы к диастоле, при котором желудочки начинают расслабляться. В силу большего давления в аорте и легочной артерии полулунные клапаны закрываются. Период изометрического расслабления – этап диастолы, при котором полости желудочков изолированы закрытыми атриовентрикулярными и полулунными клапанами, они изометрически расслабляются, давление приближается к 0 мм рт. ст. Фаза быстрого наполнения – этап диастолы, при котором происходит открытие атриовентрикулярных клапанов и кровь с большой скоростью устремляется в желудочки. Фаза медленного наполнения – этап диастолы, при котором кровь медленно по полым венам поступает в предсердия и через открытые атриовентрикулярные клапаны в желудочки. В конце данной фазы желудочки на 75 % наполнены кровью [28] (рисунок 2).

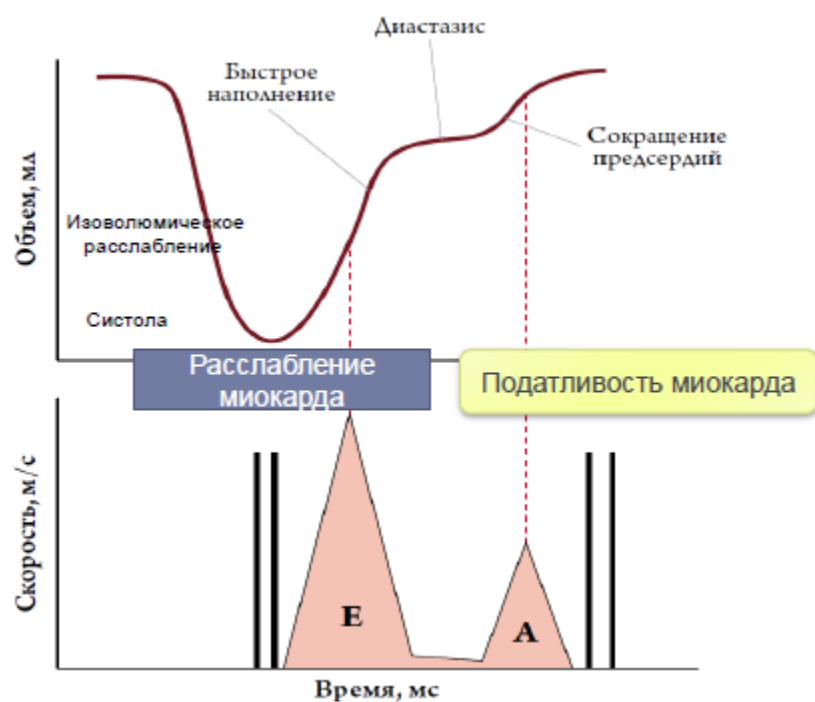


Рисунок 2 – Физиология диастолы [28]

Основными факторами, способствующими развитию ДД, являются гипертрофия миокарда ЛЖ, ишемия и фиброз миокарда, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии (АГ) [29]. Влияние этих факторов приводит к увеличению концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижению податливости миокарда ЛЖ, нарушению расслабления миокарда, изменению нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышение конечного диастолического объема ЛЖ (КДО) [30]. Несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной ФВ, у больных с ДД значительно снижается толерантность к физическим нагрузкам, появляются застойные явления в легких [31]. ДДЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия (ЛП), его дилатации, развитию наджелудочковой эктопической активности – экстрасистолии, пароксизмальной фибрилляции предсердий [30].

Различают несколько типов ДД. 1 тип (замедленная релаксация) – начальная стадия развития патологических изменений. ДД 1 типа проявляется замедлением процесса расслабления желудочка в диастолу и основной объем крови при этом поступает во время сокращения предсердий. 2 тип (псевдонормальный) – при

этом в полости ЛП рефлекторно повышается давление, заполнение желудочков происходит благодаря разнице давлений. 3 тип (рестриктивный) – терминальная стадия формирования ДД, связана с увеличением давления в полости предсердия и снижением эластичности ЛЖ [31].

1.3. Распространенность хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

В России распространенность ХСН в общей популяции достигает 7%, а каждый четвертый больной моложе 60 лет. При этом смертность от сердечной недостаточности почти в 10 раз превышает смертность от ИМ: ежегодно умирают до 612 тысяч россиян, страдающих данным заболеванием [5]. Риск развития ХСН у больных РА повышен в 1,7 раз по сравнению с общей популяцией [6]. Распространенность ХСН у больных РА составляет 2,4-11,6% случаев. Такая разница в полученных результатах может быть объяснена небольшими популяционными и когортными исследованиями, в большинстве исследований учитывалась только клинически манифестированная застойная ХСН и ХСН, требующая госпитализации [4, 7, 32-34]. Gabriel S. и соавт. оценили распространенность ХСН среди пациентов с РА [33]. С 1955 по 1985 было выявлено 78 случаев ХСН среди 450 больных РА по сравнению с 54 случаями среди такого же количества людей без РА, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (ОР 1,60 (95% ДИ 1,12-2,27)). Тогда как риск развития ХСН у пациентов с остеоартрозом (ОА), невоспалительными артритами, не был увеличен по сравнению со здоровыми людьми [33]. В последующем ретроспективном обзоре этого исследования, продленного до 1995, Nicola P. и соавт. [34] подтвердили повышенный риск развития ХСН РФ – позитивных и РФ-негативных у пациентов с РА (ОШ 1,34 и 2,29, соответственно) по сравнению с контролем с поправкой на возраст, пол и риск ССЗ. Повышенный риск развития ХСН сохранялся даже после поправки на ишемическую болезнь сердца (ИБС) (ОШ 1,28 и 2,59, соответственно), однако для РФ-негативных больных РА

различия были статистически не достоверными [34]. По данным регистра пациентов с ранним РА (ERAS) частота ХСН в дебюте заболевания составляет 0,7%, через 15 лет ее встречаемость достигает 10% [35]. По данным шведского регистра при РА частота ХСН ишемической и неишемической этиологии в 1.71 и 1.88 раз выше, чем в общей популяции [36].

В смешанной когорте больных ревматическими заболеваниями (n=9093) Wolfe F. и др. также выявили более высокую встречаемость ХСН у больных РА (ОР 1,43 (95% ДИ 1,24-1,33)) по сравнению с больными ОА. В датском популяционном исследовании показано, что риск ХСН у больных РА повышен в 2,38 раза в течение первого года от начала заболевания, в 1,39 раза – при длительности РА 1-5 лет и в 1,38 раза – при длительности заболевания от 5 до 10 лет [37]. В когортном исследовании показано 30%-е увеличение риска госпитализации по поводу ХСН у пациентов с РА [38]. По данным регистра CORRONA распространенность ХСН у больных РА в Восточной Европе (треть из которых проживает в Российской Федерации) почти в 2 раза выше, чем в США [39].

Смертность от ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в общей популяции несколько ниже, чем с систолической ХСН, которая в свою очередь в 4 раза выше, чем у лиц без любой ХСН [40]. Летальность же у больных ХСН на фоне РА в 2 раза выше, чем у лиц без РА [41, 42].

Mutru O. и соавт. впервые сообщили о более высокой ХСН-ассоциированной смертности у больных РА по сравнению с группой контроля, сопоставимой по возрасту и полу, для мужчин ($P = 0,004$) и женщин ($p = 0,042$) [4].

Nicola P. и соавт. [43] обнаружили, что у больных РА, умерших от ХСН, в 2-3 раза чаще выявлялись ССЗ, по сравнению с больными РА без ХСН. Эти результаты подчеркивают необходимость более раннего выявления дисфункции миокарда при РА.

Важным ограничением исследований, посвященных изучению ХСН у больных РА, является методика постановки диагноза ХСН. Применение только

клинических критериев для диагностики ХСН является недостаточно точным методом. Remer J. и соавт. выявили, что ложноположительный диагноз ХСН был выставлен более одной трети пациентов в общей популяции [44]. Применение только клинических диагностических критериев может привести к гипер- или гиподигностике в некоторых случаях. Так отеки нижних конечностей кардиального генеза могут ошибочно считаться отеком воспаленных суставов, а застой в малом круге кровообращения расцениваться как поражение легких на фоне РА. Текущие рекомендации по диагностике и лечению ХСН выступают за необходимость использования ЭХОКГ с доплерографией для подтверждения диагноза ХСН [45]. Так, по данным Schau T. и соавт. [46] с применением современных диагностических критериев выявлено 4-х кратное увеличение частоты ХСН у больных РА по сравнению с контрольной группой (24% и 6%, соответственно), в основном за счет СН (23%) с сохраненной систолической функцией ЛЖ и лишь 1% – СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

Таким образом, распространенность ХСН среди больных РА выше, чем в общей популяции, что обусловлено как высокой встречаемостью ССЗ, так и влиянием воспаления на функцию миокарда.

1.4. Роль традиционных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ИБС – 69,7% [47], перенесенный ИМ или острый коронарный синдром – 15,3%, СД – 15,9%. Менее распространенными причинами формирования ХСН являются пороки сердца (4,3%), перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [47]. К основным причинам развития ХСН при РА, помимо АГ, СД и ИБС, относят аутоиммунное воспаление, приводящее к развитию миокардита, фиброза миокарда, перикардита, микроциркуляторных нарушений и васкулита коронарных артерий [48]. Также некоторые

противоревматические препараты могут способствовать развитию или усугублять течение уже имеющейся ХСН.

Мужской пол. По данным Wolf F. и др., у больных РА, как и в общей популяции, мужской пол ассоциировался с развитием ХСН [49]. В работе Mantel A. и соавт. [36] выявлено, что среди больных РА у мужчин выше риск развития ХСН неишемической этиологии. Однако встречаются работы, продемонстрировавшие более высокую встречаемость ХСН, преимущественно с сохраненной систолической функцией у больных РА женского пола. [41, 50].

Артериальная гипертензия. Системная АГ является одним из самых значимых факторов, которая увеличивает риск развития ХСН в 2-3 раза в общей популяции [51]. Длительная АГ способствует развитию ХСН посредством различных механизмов, в том числе индукции ремоделирования миокарда и прогрессирования атеросклероза. По данным ряда авторов распространенность АГ у больных РА ниже [52], сопоставима [34, 53, 54] или повышена по сравнению с контролем [33, 55, 56]. Важно отметить, наличие АГ было тесно связано с преобладанием ХСН в исследовании Wolf F. и др. (ОШ 2,6 (95% ДИ 2.1-3.2)) [49]. Nicola P. и др. [34] обнаружили связь между АГ и повышенным риском развития ХСН у больных РА в течение в среднем 11,8 лет наблюдения. Schau T. и соавт. [46] показали, что у больных РА с ХСН частота АГ достигает 84%, тогда как у пациентов без ХСН – 47%. Длительное применение лефлюномида, НПВП и ГК способствует повышению системного артериального давления [57]. Прямое влияние этих препаратов на развитие ХСН у больных РА еще не изучено.

Атеросклероз коронарных сосудов и инфаркт миокарда. ИМ является одним из важных факторов риска для развития ХСН. Во Фрамингемском исследовании перенесенный ИМ вызывал развитие ХСН в 34% случаев у мужчин и 13% у женщин [44]. Другие факторы риска развития ХСН (например, АГ, СД и курение) также играли важную роль в патогенезе коронарного АС. Важно отметить, что бессимптомный ИМ составляет до 25% всех ишемических событий в миокарде [58] и наличие субклинического АС также связано с повышенным риском развития ХСН в общей популяции [59].

Несколько исследований подтвердили увеличение риска развития ИМ у больных РА в 2-4 раза по сравнению с пациентами без РА [32, 54, 55]. По данным шведского регистра в дебюте РА отмечается существенное увеличение риска неишемической и ишемической ХСН (ОР 1,22 и 1,27 соответственно) [36]. Wolf F. и др. показали, что недавно перенесенный ИМ (в течение шести месяцев) и ИМ в анамнезе имели достоверные корреляционные связи с ХСН у больных РА (ОШ 16, 1 (95% ДИ 11.0-23.7) и 6, 6 (95% ДИ 5.4-8.0), соответственно) [49]. В исследовании Nicola P. и др. ИБС (в том числе ИМ и стенокардия) и факторы риска ССЗ чаще приводили к развитию ХСН у РФ-отрицательных, но не РФ-положительных, пациентов с РА [34].

Субклинический АС, диагностированный при проведении ультразвуковой доплерографии сонных артерий, достоверно чаще выявляется у больных РА, чем в контроле [60]. Тем не менее, взаимосвязь субклинического АС и риска развития ХСН (при отсутствии ИБС) у пациентов с РА в настоящее время изучена недостаточно.

Сахарный диабет. Хотя сахарный диабет (СД) является хорошо известным фактором риска развития ХСН [61, 62]. В то же время СД, нарушение толерантности к глюкозе или периферическая инсулинорезистентность чаще встречается у больных РА, чем в контроле [63-65] и может способствовать увеличению риска ХСН [61, 66].

Заболевания легких. Широкий спектр болезней легких (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия) ассоциируется с увеличением легочного сосудистого сопротивления, гипертрофией правого желудочка и последующей правожелудочковой недостаточностью. Хроническую обструктивную болезнь легких относят к числу частых причин ХСН в общей популяции – 13% [47]. Поражение легких – наиболее частое внесуставное проявление РА, которое выявляется в 40%-70% случаев [67] и включает в себя хроническую обструктивную болезнь легких, интерстициальное поражение легких, бронхоэктазы, бронхиолиты, ревматоидные узелки в легких, плевриты, поражение

легких вследствие токсичных эффектов противоревматической терапии, оппортунистических инфекций на фоне иммуносупрессии. Заболевания легких являются мощным фактором риска смерти больных РА. Интерстициальное поражение легких ассоциируется с наибольшей смертностью, его частота колеблется от 1, 8% до 50% в зависимости от когорты пациентов и критериев постановки диагноза. Так, по данным Kim D. и соавт. [68] риск смерти у пациентов с РА и интерстициальным поражением легких даже выше (ОР 7.89, ДИ 3.16–19.69, $p < 0.01$), чем у больных РА и ССЗ (ОР 4.10, ДИ 1.79–9.37, $p < 0.01$). Клинически пациенты часто имеют сухой кашель и одышку при физической нагрузке. При физикальном осмотре выявляются двухсторонние крепитирующие хрипы, симптом «барабанных палочек» и, в продвинутых стадиях, «cor pulmonale» [67]. Поражение легких может затруднять диагностику ХСН у больных РА. Вклад патологии легких в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Гемодинамически значимые пороки клапанов сердца. Гемодинамически значимые пороки клапанов сердца могут приводить к развитию ХСН посредством срыва компенсаторных механизмов, приводящих к ремоделированию миокарда. Ряд исследований, основанных на данных ЭХОКГ, чреспищеводной ЭХОКГ и биопсии, выявили высокую распространенность клинически незначимых пороков, аномалий митрального клапана с митральной регургитацией у больных РА по сравнению контролем [69, 70]. По данным мета-анализа РА ассоциируется с повышением риска развития трикуспидальной недостаточности (ОР 5.3; 95% ДИ 2.4-11.6), стеноза аортального клапана (ОР 5.2; 95% СДИ 1.1-24.1), недостаточности митрального клапана (ОР 3.4; 95% ДИ 1.7-6.7), аортальной недостаточности (ОР 1.7; 95% ДИ 1.0-2.7), комбинированных пороков (ОР 4.3; 95% ДИ 2.3-8.0) [71]. Имеются данные о развитии острой аортальной недостаточности у больного РА с высокой активностью заболевания [72].

Однако влияние этих структурных изменений клапанов сердца на развитие ХСН у пациентов с РА требует дальнейшего изучения.

Курение и ожирение. Курение и ожирение – доказанные факторы риска развития ХСН у больных РА и в общей популяции [62, 73]. Они способствуют развитию ХСН в первую очередь через обострение атеросклеротического процесса, хотя могут также усиливать выделение веществ, оказывающих прямое токсическое воздействие на миокард [74, 75]. Ожирение усугубляет окислительный стресс, воспаление, инсулинорезистентность, микроваскулярную дисфункцию коронарных артерий, тем самым ускоряя развитие ХСН. Обращает на себя внимание, что потеря массы скелетных мышц у больных РА сопровождается компенсаторным увеличением общей жировой массы при стабильных показателях индекса массы тела [74]. В литературе отсутствуют данные о влиянии цитокинов жировой ткани на развитие ХСН у больных РА.

1.5. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности, ассоциированные с ревматоидным артритом

Роль воспаления в развитии ХСН у больных РА. У пациентов с ХСН уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6), СРБ) повышен и коррелирует с тяжестью заболевания ХСН [76-78], независимо от ее этиологии. У больных с бессимптомной ХСН не ишемической этиологии, с повышенным уровнем ИЛ-6, СРБ и ФНО- α риск развития симптомной ХСН повышен в 2-4 раза по сравнению с пациентами с низким уровнем этих цитокинов [79]. У пациентов с клинически выраженной ХСН, как циркулирующие в периферической крови мононуклеарные клетки, так и клетки, локализованные в миокарде, являются источником повышенных уровней цитокинов [80].

В воспаленной синовиальной оболочке сустава количество макрофагов, продуцирующих цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, значительно выше, чем в норме [79]. При РА воспаленная синовиальная оболочка и мононуклеарные клетки периферической крови способствуют увеличению концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, которые приводят к клеточным и интерстициальным изменениям в миокарде, и способствуют развитию гипертрофии

кардиомиоцитов, расширению желудочков, изменению в интерстициальной коллагеновой структуре и интерстициальному фиброзу [81]. ФНО- α является ключевым регулятором местных матричных металлопротеиназ (ММП), участвующих в ремоделировании миокарда [82]. Так же этот процесс модулируется экспрессией тканевых ингибиторов матрицы металлопротеиназы (ТИМП) [83]. Сывороточные уровни ММП повышены у пациентов с ХСН, независимо от этиологии [84]. В исследованиях, проведенных на мышах, показано, что повышение уровня ФНО- α было связано с изменением соотношения (ММП/ТИМП) в пользу деградации интерстициального фибриллярного коллагена, расширения полости ЛЖ и развитию ХСН. В дальнейшем увеличение уровня ТИМП и общее снижение соотношения ММП/ТИМП, приводило к увеличению синтеза коллагена, и наблюдался последующий фиброз расширенного ЛЖ (рисунок 3) [85].

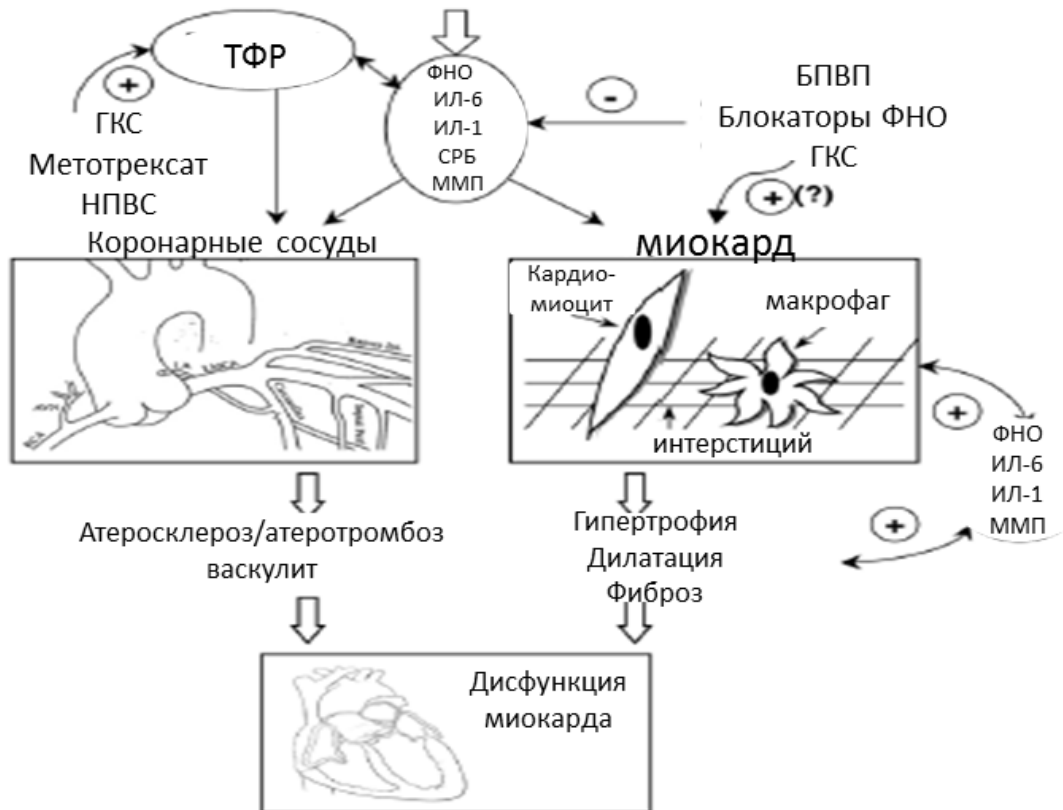


Рисунок 3 – Схема патогенеза развития миокардиальной дисфункции у больных РА [44]

Эта ФНО- α - индуцированная модель ремоделирования предполагает, что может быть терапевтическое окно в начале заболевания, в течение которого процессы, ведущие к интерстициальному фиброзу могут быть прекращены или замедлены [86]. Важно отметить, что этот переход от интерстициального фиброза к деградации коллагена является переходом от компенсированной ХСН к декомпенсированной [87].

По данным МРТ и ПЭТ у больных РА без ССЗ выявлено снижение коронарного резерва, степень выраженности нарушений коррелировала с длительностью и активностью болезни [88, 89]. Raza K. и соавт. [90], обнаружили, что микроваскулярная миокардиальная дисфункция у больных РА может приводить к клинически выраженной ишемии даже без атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным биопсии миокарда в исследовании Feiring Heart Biopsy Study при РА выявлена высокая частота эндотелиальной дисфункции и воспаления в микроциркуляторном русле и крупных артериях [91]. Частота миокардита у пациентов с РА колеблется от 19% до 30%, особенно это касается лиц с высокой активностью заболевания [48]. Хроническое воспаление, высокий уровень цитокинов приводят и к повышению жесткости артериальной стенки, что в свою очередь ведет к увеличению систолического и пульсового артериального давления, гипертрофии и ишемии миокарда вследствие перегрузки и снижения его перфузии [92].

Так, по данным Schau T. и соавт. [46] умеренная и высокая активность РА, увеличение воспалительных маркеров – независимые предикторы ХСН (DAS28 \geq 2.6: ОР 3.4, СОЭ > 16 мм/ч: ОР 5.4, СРБ > 10 мг/л: ОР 4.8). Частота ХСН у пациентов, достигших ремиссии РА была в 2 раза выше, а при высокой активностью РА – в 4 – 6 раза выше, чем у лиц без РА. На развитие ХСН в группе больных РА также влияют наличие инвалидности, суставные боли и общая тяжесть заболевания [36].

Аутоиммунные нарушения. Роль аутоиммунных нарушений в патогенезе ХСН при РА изучена недостаточно. Ранние работы свидетельствуют об

увеличении ХСН лишь у РФ-положительных больных. Nicola P. и соавт. [34] подтвердили повышенный риск развития ХСН как у РФ – положительных, так и РФ-негативных пациентов (ОР 1,34 и 2,29, соответственно) по сравнению с контролем с поправкой на возраст, пол, и риск ССЗ. Повышенный риск развития ХСН сохранялся после поправки на ИБС только для РФ-положительных больных РА [34]. В работе Mantel A. и соавт. [36] РФ-положительность на 40% повышает риск ишемической ХСН. РФ-положительность ассоциируется с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), более высокой активностью заболевания, курением [93]. Показано увеличение количества цитруллинированных белков в интерстиции и их ассоциация с фиброзом [94]. Цитруллинированные белки ухудшают сократимость миокарда, снижая чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} [95].

Системные проявления у больных РА. В целом, ревматоидные узелки в миокарде, перикардит и коронарный васкулит чрезвычайно редкие причины ХСН [96]. Ранее проведенные исследования по данным аутопсии миокарда у больных РА указывают на более высокую распространенность перикардита и коронарного васкулита у больных РА, чем у пациентов без РА [52, 69]. По данным ЭХОКГ исследований частота выявления перикардита у больных РА была значительно ниже, чем на вскрытии (2% против 29%- 40%) [97]. По данным мета-анализа РА ассоциируется с наличием выпота в перикарде (ОР 10.7; ДИ 5.0-23.0) [71]. При использовании чреспищеводной ЭХОКГ в 30% случаев у пациентов с РА был выявлен бессимптомный перикардит [96]. Частота васкулита коронарных артерий при аутопсии достигает 20%, хотя данная патология редко диагностируется прижизненно. Клинические проявления ревматоидного коронарита и атеросклеротического поражения сердца схожи. В тоже время при РА очень важно быстро и правильно провести дифференциальную диагностику между наличием у пациента атеросклеротического поражения или васкулита коронарных артерий, т.к. тактика ведения больных значительно различается [48]. Так же установлено, что у пациентов с РА без системных проявлений ХСН встречалась реже, чем у пациентов с системными проявлениями (ревматоидные узелки,

перикардит, и коронарный васкулит [98]). Хотя эти причины составляют лишь небольшую часть всех факторов риска развития ХСН у больных РА, их влияние на развитие ХСН необходимо учитывать.

Таким образом, воспалительные цитокины, аутоиммунные нарушения и наличие системных проявлений оказывают значительное влияние на развитие дисфункции миокарда у больных РА.

1.6. Эхокардиографические особенности диагностики хронической сердечной недостаточности у больных РА

Эхокардиография является одним из основных инструментальных методов диагностики ХСН. У пациентов с РА описано развитие концентрического ремоделирования ЛЖ, ГЛЖ, доклинической систолической и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Эти отклонения длительное время остаются бессимптомными и ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [99-102]. Систолическая дисфункция, оцененная по ФВ ЛЖ, при РА выявляется редко [46, 101, 103-105]. В работе Bhatia и соавт. [103] частота ФВ < 50% и ФВ < 40% у больных РА (n=226) составила 10,2% и 5,3%, что выше, чем в общей популяции (n=3900, 5,3% и 1,8%). У больных РА без клинических проявлений ССЗ частота ФВ < 50% (3%) не отличалась от значений в контрольной группе (1%) [101].

У пациентов с РА преимущественно выявляется нарушение диастолической функции ЛЖ, которая лежит в основе патогенеза СН-сФВ, характерной для РА. Для диагностики ДД проводят ЭХОКГ с применением тканевой доплерографии (ТДГ). При этом помимо диастолической функции миокарда также оценивают структурные изменения сердца, такие как увеличение полости левого предсердия, наличие ГЛЖ (рисунок 4).

Для диагностики ДД выделяют три вида наполнения ЛЖ по данным трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний

трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I вид – при $E/A < 1$, II вид – при $E/A = 1-2$, III вид – при $E/A > 2$ [24].

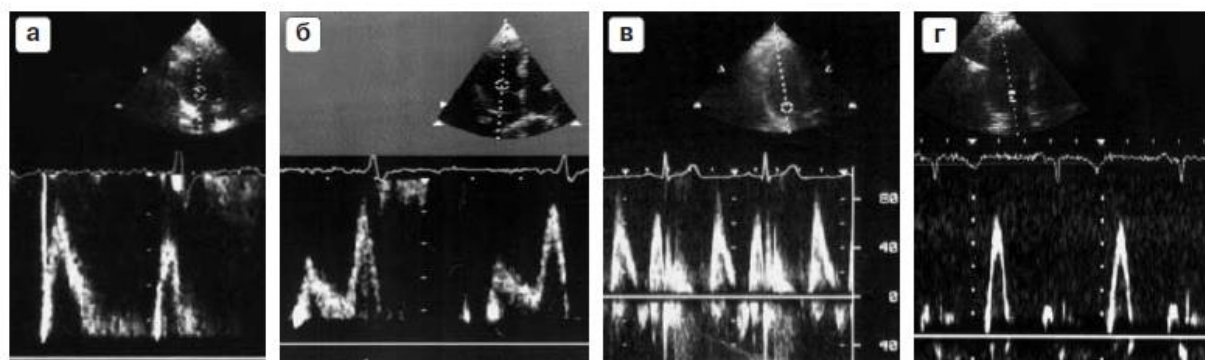


Рисунок 4 – Трансмитральный поток по данным импульсно-волновой доплерографии [31]: а – норма, б – замедленная релаксация, в – псевдонормальный тип, г – рестриктивный тип

ТДГ позволяет оценить ранние диастолические скорости движения фиброзных колец (e') митрального (МК) и трикуспидального клапанов (ТК), что позволяет оценить релаксацию миокарда. Диастолические показатели движения ФК не зависят от частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического АД и фракции выброса ЛЖ [106]. Среди пациентов с СН нормальные значения e' (>8 см/с септально, >10 см/с латерально, или >9 см/с в среднем) не типичны. Соотношение E/e' коррелирует с давлением наполнения ЛЖ [107]. Таким образом, эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ могут состоять из уменьшенной e' (усредненная $e' < 9$ см/с), увеличенного соотношения E/e' (>15) или обоими этими значениями (рисунок 5). Вероятность диагноза увеличивается при наличии как минимум двух патологических измерений и/или наличия фибрилляции предсердий [107].

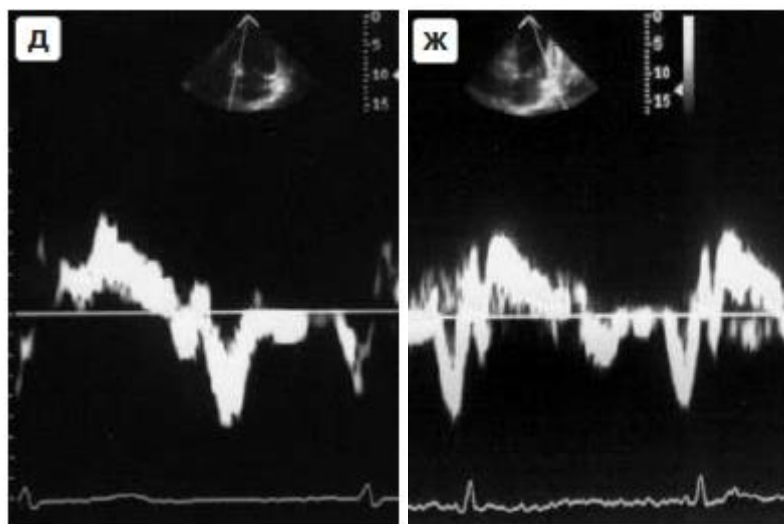


Рисунок 5 – Скорость движения ФК МК по данным ТДГ [31]: д – норма, ж – псевдонормальный тип

У 30%-50% пациентов с РА выявлена ХСН с сохраненной систолической функцией (фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$) [79, 80]. Несмотря на то, что это условие связано с более низкой смертностью по сравнению со сниженной систолической функцией сердца, у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ смертность в 4 раза выше по сравнению с контролем [40]. У бессимптомных пациентов с ДД высокий риск развития ХСН с развернутой клиникой [108].

На сегодняшний день имеется ряд ЭХОКГ исследований, которые были проведены у пациентов с РА без клинических признаков ХСН (таблица 1).

В этих исследованиях была продемонстрирована высокая распространенность бессимптомной ДД.

Таблица 1 – Эхокардиографические исследования у больных РА

Исследование	Год издания	пациенты с РА	Контроль	Результаты
Mustonen J. <i>et al.</i> [109]	1993	12	14	IVRT длиннее у больных РА по сравнению с контролем (64 ± 6 и 49 ± 3 мс, $p = 0.010$)
Maione S. и соавт. [110]	1993	39	40	У больных РА ДДЛЖ выявлена у 35%, в контроле - 39%, удлинение DT ($152,5 \pm 66,3$ и $169,8 \pm 54,5$ мс), снижение E/A ЛЖ ($1,1 \pm 0,6$ и $1,9 \pm 0,8$, $p=0,019$).

Продолжение таблицы 1

Toumanidis S. и соавт. [111]	1995	15	40	ФВ не различалась у больных РА и контроль ($62,38 \pm 6,88\%$ vs $61,47 \pm 8,52\%$ в контроле).
Corrao S. <i>et al.</i> [112]	1996	40	40	У больных РА выше чем в контроле ИММЛЖ (85 ± 20 и 73 ± 21 , $p=0,02$), значения E ($0,7 \pm 0,14$ мс и $0,61 \pm 0,14$ мс, $p=0,006$).
Wislowska M. <i>et al.</i> [113]	1998	100	100	ФВ у больных РА $64,4 \pm 1,3\%$ и в контроле $66,3 \pm 1,3$ ($p < 0,0001$).
Montecucco C. <i>et al.</i> [114]	1999	54	54	Снижение E/A $< 1,0$ Нет различий в ФВ ЛЖ и КДР ЛЖ
Wislowska M. <i>et al.</i> [115]	1999	35	35	ИММЛЖ у больных РА и в контроле (105.2 ± 32.6 vs. 87.9 ± 16.8 ; $p < 0.05$).
Di Franco M. <i>et al.</i> [116]	2000	32	33	E/A при РА меньше, чем в контроле (1.16 ± 0.31 и 1.37 ± 0.32 ; $p = 0.02$), выявлена корреляция с длительностью РА ($r = 0.40$, $p = 0.01$).
Alpaslan M. <i>et al.</i> [117]	2003	32	32	E/A при РА меньше, чем в контроле ($0,9 \pm 0,3$ и $1,2 \pm 0,3$; $p < 0,05$), IVRT длиннее у больных РА по сравнению с контролем (81 ± 25 и 60 ± 24 мс, $p < 0,05$).
Levendoglu F. <i>et al.</i> [106]	2004	47	47	У больных РА E/A меньше, чем в контроле ($0,90 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,31$ $< 0,05$).
Rexhepaj N. <i>et al.</i> [11]	2006	81	40	У больных РА E/A ниже, чем в контроле ($0,97 \pm 0,3$ и $1,32 \pm 0,37$, $p < 0,001$). Выявлена корреляция E/A с длительностью РА ($r = -0,22$, $p = 0,001$).
Seyfeli E. <i>et al.</i> [118]	2006	35	30	ДДПЖ выявлена у 27% больных РА
Arslan S. и соавт. [119]	2006	52	47	У больных РА E/A ниже ($1 \pm 0,30$ и $1,26 \pm 0,33$, $p < 0,001$), DT выше (248 ± 50 мс и 207 ± 46 мс, $p < 0,001$), чем в контроле.
Birdane A. <i>et al.</i> [120]	2007	60	40	У больных РА увеличены по сравнению с контролем DT (196 ± 27 мс и 180 ± 25 мс, $p < 0,05$), IVRT ($52,2 \pm 6,5$ мс и $46,1 \pm 5,3$ мс, $p < 0,05$).

Продолжение таблицы 1

Yazici D. et al. [121]	2008	72	67	ДДЛЖ у больных РА 76%, в контроле 18% (p<0, 05).
Vizzardi E. et al. [122]	2012	93	50	ДДЛЖ у больных РА 76,3%, в контроле 48,8%. ДДПЖ у больных РА 41,9%, 6,6% в контроле (p=0,001).
Garza-Garcia C. et al. [105]	2013	105	41	ДДЛЖ у больных РА 54,3%, ДДПЖ-24,8%.
Schau T. et al. [46]	2016	157	77	ДДЛЖ у больных РА 59%, в контроле 39% (p=0,003).

У больных РА была продемонстрирована корреляция между длительностью заболевания и частотой ДД [77, 79]. Все представленные исследования были проведены у пациентов с длительным течением РА от 6 до 10 лет. Таким образом, можно предположить, что длительно текущий воспалительный процесс в миокарде на фоне РА приводит к фиброзу, ГЛЖ, инфильтративным изменениям, которые могут привести к развитию ДД.

Неблагоприятная эволюция миокардиальной дисфункции подчеркивает необходимость ее ранней диагностики, особенно у лиц с факторами риска развития ХСН.

1.7. Биомаркеры, ассоциированные с развитием хронической сердечной недостаточностью у больных РА

N-терминальный натрийуретический пептид– это аминокислотный пептид, который находится в сердечной мышце и высвобождается в кровь, в основном, в ответ на увеличение объема и давления в желудочках [123, 124]. NT-proBNP оказался наиболее показательным в качестве маркера при желудочковой дисфункции, поскольку его содержание в крови повышается в зависимости от степени сердечной недостаточности [123].

Верхняя граница нормальных значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) составляет 35 пг/мл, NT-proBNP – 125 пг/мл; при острой СН

значения границ составляют 100 пг/мл и 300 пг/мл, соответственно. Отрицательная предсказательная ценность повышенных значений натрийуретических пептидов (НП) для ХСН высока (0,94-0,98), тогда как ППЦ с неострым (0,44-0,57) и острым течением (0,66-0,67) существенно ниже. Поэтому определение НП рекомендуется для исключения ХСН [124].

По данным мета-анализа (40 исследований, n=87474) даже незначительное повышение его уровня является предиктором ССЗ (ИБС, ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий) и смертности от ССЗ в общей популяции [125]. В клинической практике уровень NT-proBNP более 125 пг/мл является высокочувствительным и специфическим маркером наличия ХСН и может быть использован для стратификации больных с высоким риском развития ХСН [126]. Уровень NT-proBNP также тесно связан с уровнем провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, играющих важную роль в патогенезе РА [127]. Ассоциация между НП и маркерами воспаления может быть прямой и опосредованной атеросклерозом. НП играют существенную роль в модуляции иммунной и эндокринной системы [129]. Рецепторы к НП экспрессируются иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами). Провоспалительные цитокины повышают продукцию и секрецию НП [188]. Увеличение НП на фоне ишемии происходит вследствие миокардиальной дисфункции либо прямого влияния ишемии на их высвобождение. Эндотелий сосудов способен выделять НП, особенно при атеросклерозе. Уровень НП может повышаться из-за расширения ПП у пациентов с легочной гипертензией, которая нередко встречается при РА.

Однако в литературе представлено мало данных о взаимосвязи уровня NT-proBNP и ДДЛЖ у больных ранним РА. На сегодняшний день имеется только два исследования EURIDISS и NOAR, посвященные прогностической роли уровня NT-proBNP у пациентов с РА и неспецифическими артритами на развитие ССЗ и смертность [13, 14]. Получено, что уровень NT-proBNP является независимым предиктором смертности от ССЗ, даже при введении поправки на ССЗ [14].

По данным ряда исследований уровень NT-proBNP у больных длительным РА выше, чем у здоровых лиц, и частота выявления повышенных значений NT-proBNP достигает 11%-39% [14, 128]. Crowson С. и соавт. отметили, что уровень NT-proBNP у больных РА был несколько выше нормы (110 пг/мл), но сопоставим с контролем [129]. Различия могут быть обусловлены разной выборкой пациентов с РА по длительности течения и активности РА.

Breunig М. и соавт. выявили, что уровень NT-proBNP более 200 пг/мл является независимым предиктором летальности у больных РА [130].

Оценка значимости повышения уровней НП затруднена из-за сложности обнаружения доклинической миокардиальной дисфункции. В небольшом количестве исследований наряду с определением концентрации НП, проводились ЭХО-КГ с ТДГ, сцинтиграфия миокарда или МРТ сердца. В работе Bernardes М. и соавт. [131] 25% из 189 больных длительным РА без ССЗ имели дефекты перфузии по данным сцинтиграфии миокарда. Уровень BNP > 100 пг/мл ассоциировался с дефектами перфузии (ОР – 5, 7), независимо от ФВ. Venaska О. и соавт. [132] выявили корреляцию между уровнем NTproBNP и доклинической систолической дисфункцией миокарда по данным «speckle-tracking» ЭХО-КГ, но не ФВ и ДД. В работе Schau Т. и соавт. [46] уровень NT-proBNP > 220 пг/мл обладает наибольшей ППЦ при диагностике ХСН (78%), несмотря на возможное снижение его специфичности при РА. Из 49 пациентов с NT-proBNP > 220 пг/мл только у 4 не было симптомов ХСН или ДД, у 6 – была симптоматика ХСН без отклонений по данным ЭХОКГ.

1.8. Влияние противоревматической терапии на развитие и течение хронической сердечной недостаточности

Выраженная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и риском развития ХСН или клиническим ухудшением существующей ХСН привело к предположению, что фармакологическая блокада цитокинов может оказаться эффективным средством для лечения или уменьшения риска развития ХСН у

пациентов с повышенным уровнем цитокинов (например, пациенты с РА и другими хроническими системными воспалительными заболеваниями).

Этанерцепт (растворимый рецептор ФНО- α) и инфликсимаб (химерные анти-ФНО- α моноклональные антитела) были исследованы в многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях для лечения пациентов с симптоматической ХСН [133, 134].

Исследования «RENAISSANCE» и «RECOVER» были досрочно остановлены из-за развития неблагоприятных исходов (увеличение частоты госпитализаций из-за развития декомпенсации ХСН) [134]. Исследование АТТАСН не продемонстрировало клинической эффективности инфликсимаба. Кроме того, увеличилось количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и смертность от всех причин у пациентов на высокой дозе (10 мг/кг) инфликсимаба по сравнению с плацебо [133]. У 47 из 300 000 пациентов были зафиксированы новые случаи развития ХСН или ухудшение течения ХСН на терапии инфликсимабом и этанерцептом (из которых 38 (81%) имели в анамнезе ХСН, 10 пациентов были моложе 50 лет). Эти данные привели к выводу, что блокаторы ФНО- α могут оказать нежелательное влияние на миокард больных РА.

У 215 пациентов с ХСН, получавших этанерцепт, по данным радионуклидной вентрикулографии не выявили положительного влияния терапии на ФВ ЛЖ в исследовании RENNAISSANCE [135]. В исследовании АТТАСН было продемонстрировано незначительное увеличение ФВ ЛЖ у больных ХСН, несмотря на клиническое ухудшение на терапии инфликсимабом [133].

По данным другого исследования, проведенного среди больных РА, находящихся на длительной терапии БПВП и блокаторами ФНО- α , было показано уменьшение случаев госпитализации по поводу впервые выявленной ХСН на 30% и на 50% соответственно [135]. Vernatsky S. и соавт. [136] также продемонстрировали в своей работе снижение риска госпитализаций по поводу впервые выявленной ХСН (относительный риск (ОР) 0.5, 95% доверительный интервал (ДИ) 0.2–0.9). Эти данные позволяют предположить, что ингибиторы

ФНО- α позволяют на ранней стадии предотвратить развитие и прогрессирование ХСН.

Имеется ряд исследований, направленных на изучения влияния МТ на развитие и течение ХСН у больных РА. Zang Z. и соавт. провели исследование на мышцах о влиянии МТ на сердце. Через 60 дней в группе мышцей, которым вводили МТ выявили замедление ремоделирования миокарда по данным аутопсии [137].

Bernatsky S. и соавт. [136] показали, что на терапии МТ отмечалось снижение риска госпитализации по поводу застойной ХСН на 20% (ОР 0,8, 95% ДИ 0,6-1,0). В когортном исследовании Myasoedova E. и соавт. [104] продемонстрировали снижение риска развития ХСН у больных РА на терапии МТ, по сравнению с пациентами без терапии МТ (ОР 0,5, 95% ДИ 0,3-0,6). По данным Gong K. и соавт. выявлено значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ММП-1, СРБ), уменьшение функционального класса (ФК) по NYHA, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы у больных ХСН на терапии МТ [138].

При лечении пациентов с РА часто используются ГК. Известно, что прием ГК приводит к развитию ХСН и увеличивает риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в общей популяции. По данным Davis J. и соавт. было выявлено, что прием ГК приводит к увеличению риска развития ХСН у РФ-положительных больных РА (ОР 3.06 [95% ДИ 1,81-5,18]). А у РФ-отрицательных пациентов РА на терапии ГК риск развития ХСН не отличался от группы контроля без терапии ГК [139]. Эти данные позволяют предположить, что ГК имеют дополнительные эффекты, которые значительно компенсируют их противовоспалительные эффекты и приводят к развитию ХСН, поскольку ГК имеют множество серьезных побочных эффектов, таких как АГ, ДЛП, СД. Однако точные механизмы влияния ГК на риск развития ХСН у больных РА не изучен.

Известно, что прием НПВП увеличивают риск развития и приводят к декомпенсации ХСН, за счет повышения АД, задержки жидкости и появлению периферических отеков [140].

Mamdani M. и соавт. выявили, что риск развития ХСН увеличен у больных в общей популяции на терапии неселективными НПВП и рофекоксибом (ОР 1,8, 95% ДИ 1,5-2,2 и 1,4, 95% ДИ 1,0-1,9, соответственно), но не на терапии целекоксибом (ОР 1,0, 95% ДИ 0,8-1,3) [141]

Bernatsky S. и соавт. получили противоположные результаты, риск развития ХСН у больных РА был ниже на терапии рофекоксибом (ОР 1,3, 95% ДИ 1,0–3,1) по сравнению с целекоксибом (ОР 0,6, 95% ДИ 0,4-1,0) [136].

Данных о влиянии терапии согласно стратегии «*treat-to-target*» («лечение до достижения цели») у больных ранним РА на развитие и течение ХСН не изучено.

1.9. Заключение

По данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований риск развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА выше, чем в общей популяции. В большинстве работ учитывалась только клинически манифестированная застойная СН, поэтому реальная распространенность ХСН может быть существенно недооценена. Пациенты имеют повышенный риск ХСН ишемической и неишемической этиологии сразу после дебюта РА. У больных РА преимущественно выявляется ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что указывает на важную роль нарушения диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции в данной когорте пациентов. Помимо ТФР ССЗ, на развитие ХСН оказывает влияние и хроническое системное аутоиммунное воспаление. Воспаление играет ведущую роль в развитии ХСН посредством различных механизмов, включающих прямое повреждение миокарда и коронарных артерий (миокардит, коронарит, микроциркуляторные нарушения), усугубление выраженности ТФР ССЗ, ускорение прогрессирования ишемической болезни сердца, эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости сосудистой стенки, ремоделирования сердца и сосудов.

До сих пор остается неизвестным, на какой стадии РА происходит увеличение риска развития ДД и какие факторы способствуют ее возникновению. Исследование распространенности ДД у больных ранним РА ранее не проводилось. Все исследования, по изучению распространенности ДД были проведены у пациентов с длительным РА, в исследования включались пациенты уже получающие противоревматическую терапию.

Особый интерес представляет изучение уровня NT-proBNP у больных РА и его динамики на фоне лечения, учитывая значимую роль уровня NT-proBNP, как предиктора летальности у больных РА. В общей популяции диагностически значимый уровень NT-proBNP выше 125 пг/мл. У пациентов с РА выявлена тесная связь с уровнем воспалительных цитокинов. Поэтому у больных РА необходимо определить референсные значения уровня NT-proBNP для исключения гипердиагностики ХСН. Данных об уровне NT-proBNP и факторах риска его увеличения у больных ранним РА в литературе не представлено.

В последние годы в ревматологии активно внедряется стратегия ведения больных РА – «лечение до достижения цели» – **«treat-to-target (T2T)»**, направленная на достижение ремиссии заболевания и снижение прогрессирования суставных изменений. Однако до сих пор неизвестно, как влияет раннее назначение БПВП на ДД и уровень NT-proBNP у больных ранним РА.

Круг данных вопросов явился основанием для проведения нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа является фрагментом научной темы №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер ГР 0514-2014-0003). В открытое наблюдательное исследование включено 74 пациента с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. Продолжительность наблюдения составила 18 месяцев.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА (критерии ACR/EULAR, 2010) [142], длительность заболевания менее 1 года, позитивность по РФ и/или АЦЦП, умеренная и/или высокая воспалительная активность заболевания, отсутствие опыта приёма БПВП и ГК, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: фибрилляция предсердий, инфекционные заболевания, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз и гипотиреоз без проведения соответствующего лечения), терминальная стадия соматических заболеваний (почечная, печеночная недостаточность, злокачественные новообразования), беременность, лактация, психические заболевания, алкоголизм, заболевания центральной нервной системы, непереносимость назначенной медикаментозной терапии, отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ХСН верифицировали в соответствии с рекомендациями по лечению и диагностики ХСН общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) (2013) [24] при наличии у пациента четырех ключевых критериев: характерных симптомов и/или признаков ХСН (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек), объективных признаков дисфункции сердца в покое, о наличие которых судили по результатам ЭХОКГ (ФВ ЛЖ и гипертрофия ЛЖ/расширение ЛП и/или ДД) и по уровню NT-proBNP более 125 пг/мл. Также проводили ЭКГ и рентгенографию

легких. Тест 6 минутной ходьбы не проводился по причине ограничения подвижности пациентов с РА.

В контрольную группу включены здоровые лица (n=27), у которых отсутствовали объективные признаки ХСН и без ревматических заболеваний. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Протокол исследования. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой». Схема протокола исследования представлена на рисунке 6.

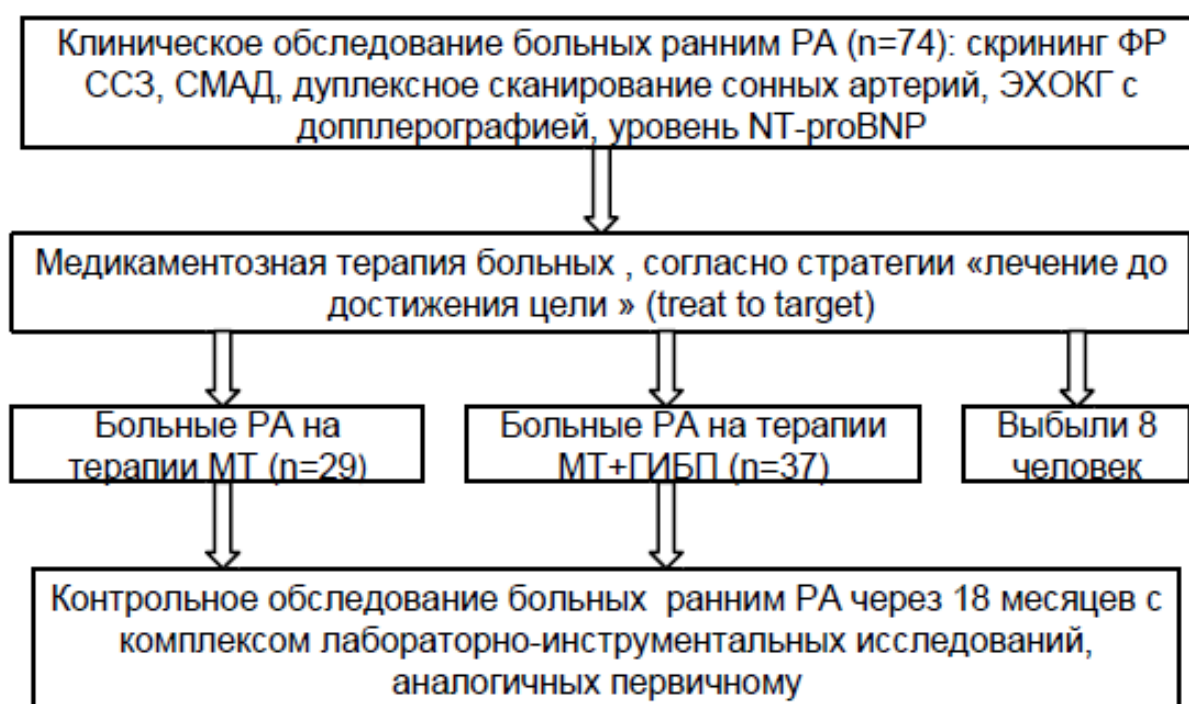


Рисунок 6 – Схема протокола исследования

Всем больным ранним РА проведено общеклиническое обследование: оценка данных анамнеза жизни и заболевания, физикальное исследование с измерением роста, веса, объема талии и бедер, показателей суставного статуса, измерение «офисного» АД, рентгенография кистей и стоп, биохимическое исследование крови; иммунологическое исследование крови, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование АД (СМАД), ЭХО-КГ) с импульсно-волновой доплерографией и тканевая доплерография; ультразвуковое

дуплексное сканирование (УЗДГ) экстракраниального отдела сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и оценкой атеросклеротических бляшек.

Согласно принципам стратегии «лечение до достижения цели» всем пациентам была начата терапия МТ с быстрым увеличением дозы до 30 мг в неделю подкожно. При недостаточной эффективности МТ через 3 месяца к терапии присоединяли ГИБП (рисунок 7).



Рисунок 7 – Схема протокола исследования

Для оценки эффективности ГИБП использовали критерии EULAR [143]. В динамике обследовано 66 пациентов с РА, проводился комплекс обследования аналогичный первичному. Через 18 месяцев монотерапию МТ получало 29 (44%) больных, 37 (56%) больных находились на терапии МТ+ГИБП (17 с адалимумабом, 5 с цертолизумабом пэголом; 12 с абатацептом, 2 с ритуксимабом, 1 с инфликсимабом), 3 пациента получали НПВП. Через 18 месяцев в ремиссии находились 29 (44%) больных. У 15 из них (60%) проводилась монотерапия МТ и 14 (38%) получали МТ в сочетании с ГИБП. Среди больных, не достигших ремиссии, 10 (40%) получали монотерапию МТ, 26 (62%) – МТ+ГИБП. Через 3

месяца ГИБП были добавлены 6 пациентам, через 6 месяцев ГИБП получали 37 пациентов. 8 человек выбыли из исследования из-за не явки на повторную консультацию. По основным клиническим, рентгенологическим и эхокардиографическим показателям эта группа не отличалась от выборки. При проведении статистического анализа в динамике их исходные показатели не учитывались.

2.2. Клинико-лабораторная характеристика больных ранним РА

Характеристика больных ранним РА приведена в таблице 3. В исследование включено 74 пациента, из них 73% составили женщины, медиана возраста 56 [46; 61] лет и длительностью заболевания 7 [4; 8] месяцев, серопозитивные по IgM РФ (87%) и/или антителам к АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса DAS28 – 5,3[5,0; 6,2]. Большинство пациентов имели суставные изменения, характерные для 2-й рентгенологической стадии РА по Штейнбрökerу. Большинство пациентов имели суставные изменения, характерные для 2-й рентгенологической стадии РА по Штейнбрökerу. Системные проявления РА на момент обследования наблюдались у 14% больных: ревматоидные узелки – 4%, нейропатия – у 1%, серозиты – 11%, лихорадка-5%. Пациентов с хронической почечной недостаточностью не было.

На момент включения в исследование НПВП принимали 46 (63%) больных ранним РА (таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика больных ранним РА (n=74)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56 [46; 61]
Пол, n (%)	
мужчины	20 (27)
женщины	54 (73)
Длительность заболевания, мес*	7 [4; 8]

Продолжение таблицы 2

Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	15 (20, 3)
II	54 (73, 0)
III	5 (6, 7)
IV	0
Функциональный класс, n (%):	
I	13 (17, 6)
II	58 (78, 4)
III	3 (4, 0)
Системные проявления РА, n (%)	10 (14)
DAS28*	5,3 [5,0; 6,2]
Активность по DAS28, n (%)	
средняя (3, 2-5, 1)	32 (43,2)
высокая (>5, 1)	42 (56,8)
IgM РФ, n (%)	64 (87)
АЦЦП, n (%)	74 (100)
СОЭ, мм/ч	30 [16,7; 48,5]
СРБ, Мг/л	22,6 [6,7; 46,3]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	93 0 [76,0; 119,5]
Терапия до включения, n (%)	
НПВС	46 (63%)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ – скорость оседания эритроцитов СРБ – С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе.

У большинства пациентов ранним РА выявлены ТФР ССЗ (АГ- 62%, ДЛП – 74%, избыточная масса тела – 54%, менопауза – 53%, курение 20%), а также ИБС- 16%, кальциноз коронарных артерий (ККА)-42%, АСА- 63%, ХСН-11% (таблица 3).

Таблица 3 – Частота ССЗ и ТФР, клинико-лабораторная характеристика и кардиопротективная терапия больных ранним РА (n=74)

Показатель	Значение
АГ, n (%)	46 (62)
САД, мм.рт.ст.	120 [110; 140]
ДАД, мм.рт.ст.	80 [70; 88]
ПАД, мм.рт.ст.	40 [40; 50]
ЛП, n (%)	55 (74)
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,0]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,8; 4,1]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1, 6]
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,6]
ИА	2,9 [2,2; 4,2]
Курение, n (%)	16 (22)
ИМТ, кг/м ²	25,8[22,6; 30,8]
ИМТ \geq 25кг/м ² , n (%)	40 (54)
ОТ, см	91[81; 104]
ОТ>80 см для женщин, >94 см для мужчин, n (%)	50 (67)
СД 2 типа, n (%)	5 (7)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,0; 5,9]
Гиподинамия, n (%)	36 (49)
Менопауза, n (%)	29 (53)
ГЛЖ, n (%)	34 (47)
ИБС, n (%)	12 (16)
АСА, n (%)	44 (63)
ККА, n (%)	31 (42)
ХСН, n (%)	8 (11)
ЛГ, n (%)	5 (7)

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АСА – атеросклероз сонных артерий, ККА- кальциноз коронарных артерий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе.

Кардиопротективные препараты регулярно принимали 34 (46%) больных (таблица 4). Медиана дозы ИАПФ в пересчете на эналаприл составила 3,75 [1,25; 8,125] мг/сутки. Медиана дозы бета-блокаторов в пересчете на бисопролол составила 2,5 [1,25; 2,5] мг/сутки.

Таблица 4 – Кардиопротективная терапия до включения в исследование.

Терапия до включения, n (%)	Значение
нитраты	3(4)
бета-блокаторы	18 (24)
Антагонисты кальция	2 (3)
ИАПФ	16 (22)
сартаны	4 (6)
диуретики	9 (12)
блокаторы If каналов	2 (3)
дезагреганты	8 (11)
статины	4 (6)
агонисты имидазолиновых рецепторов	1 (1)
антиаритмические препараты	1 (1)

На амбулаторном этапе объем терапии бета-блокаторами, ИАПФ и сартанами сохранялся. Целевые уровни АД по данным СМАД были достигнуты у 38 (58%) пациентов.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинические и инструментальные методы исследования

Суставной статус оценивали с помощью модифицированных методик подсчета числа припухших суставов и числа болезненных суставов. По визуальной шкале боли (ВАШ) определяли интенсивность артралгий, общее состояние здоровья или общую оценку активности заболевания, по мнению пациента и врача. Активность РА рассчитывали по индексам DAS28-СРБ: высокая активность – $DAS28 > 5,1$; умеренная активность – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая активность – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия – $DAS28 < 2,6$ [144]. Наличие экссудативного или сухого адгезивного серозита (плеврита, перикардита) подтверждали аускультативно, при рентгенологическом исследовании и ЭХОКГ. Поражение периферических нервов по типу полинейропатии, поли- и

мононеврита выявляли на основе типичной симптоматики и верифицировали при консультации невролога.

У всех пациентов определяли наличие ТФР ССЗ (семейный анамнез ССЗ, АГ, курение, ИМТ, ДЛП, гиподинамия, менопауза). ЭКГ, ЭХОКГ с ТДГ, СМАД, дуплексное сканирование сонных артерий, проводили в лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой (руководитель – к.м.н., А.В. Волков).

Суточное мониторирование АД осуществлялось системой полностью автоматического измерения артериального давления «ВРlab» (ЗАО «Медитек», Россия). Измерение артериального давления проводилось в течение суток осциллометрическим методом с использованием заданного режима: 48 измерений в течение 24 часов с интервалом в 30 мин, при этом определялись следующие параметры:

- средне-суточные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), средне-суточное САД и ДАД представлено как среднее всех сделанных измерений: $\text{ср.-сут. САД} = (\text{САД}_1 + \text{САД}_2 + \dots + \text{САД}_n) / n$, где САД – значения отдельных измерений сделанных прибором за период работы, n- число таких измерений, средне-суточное ДАД вычислялось аналогичным образом;

- средне-дневные величины САД и ДАД, аналогично средне-суточным показателям, как среднее всех дневных измерений;

- средне-ночные величины САД и ДАД, аналогично средне-суточным показателям, как среднее всех ночных измерений.

АГ диагностирована согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению АГ (2010) [204].

Эхокардиографическое исследование выполнялось согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии [145-147]. Исследования выполняли в М-, В- и импульсно-волновом доплеровском режимах на аппарате «Vivid 7» (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Запись исследования была синхронизирована с ЭКГ для определения фаз сердечного цикла. Записывали 3 сердечных цикла. Оценивались размеры полости ЛЖ, толщина

межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Расчет объёмов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле Devereux R.V. [148]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За ГЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и ИММЛЖ > 95 г/м² у женщин [146]. Для выявления типа ремоделирования ЛЖ проводился расчет относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ [149]. На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделялись следующие геометрические типы ЛЖ: 1) концентрическая гипертрофия (КГМЛЖ) (ОТС $\geq 0,42$ и ИММЛЖ больше нормы); 2) эксцентрическая гипертрофия (ЭГМЛЖ) (ОТС $< 0,42$ и ИММЛЖ больше нормы); 3) концентрическое ремоделирование (КРМЛЖ) (ОТС $\geq 0,42$ и ИММЛЖ норма); 4) нормальная геометрия ЛЖ (ОТС $< 0,42$ и нормальный ИММЛЖ) [146].

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась согласно рекомендациям ОССН (2013). По данным **импульсно-волнового доплеровского исследования** выделяли три вида наполнения ЛЖ по данным трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А- поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I вид – при $E/A < 1$, II вид – при $E/A = 1-2$, III вид – при $E/A > 2$ [24]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили **тканевую доплерографию**. Продольная функция миокарда оценивалась из 4-х камерной позиции в импульсно-волновом режиме по движению боковой части фиброзного кольца митрального клапана для ЛЖ и по движению переднелатеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана для ПЖ. Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения миокарда, отношение E'/A' . Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального и

трикуспидального клапана по данным ТДГ. Диастолическая дисфункция регистрировалась при скорости $E' < 9$ см / сек) и / или повышение соотношения $E / E' > 15$.

Атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью **УЗДГ экстракраниального отдела сонных артерий** в режиме реального времени, использовали линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц на аппарате «Vivid 7» (США). Определяли ТИМ сонных артерий (мм) в трех точках: 1-я точка – общая сонная артерия – 10 мм до луковицы; 2-я точка – 5-10 мм краниальнее от начала луковицы; 3-я точка – внутренняя сонная артерия – 10 мм после разветвления с двух сторон. Среднее значение ТИМ рассчитывали по 3-м точкам (слева и справа). Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению ТИМ в виде утолщения интима-медиа (от 0,9 до 1,2 мм) и обнаружению атеросклеротических бляшек (локальное увеличение ТИМ $\geq 1,2$ мм) [150].

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Исследование **клинических, биохимических показателей крови** осуществляли в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой (заведующая лабораторией – к.б.н. Л.Н. Кашникова).

Липидный спектр крови: уровень общего холестерина (ОХС) оценивали ферментативным фотометрическим тестом «Chod-PAP, концентрацию триглицеридов (ТГ) – ферментативным колориметрическим методом (GPO-PAP) с глицерол-3-фосфатоксидазой (коэффициент вариации не более 5%). Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) измеряли ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Bayer» (Германия) с использованием реактивов «DiaSys» (Германия). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) был определен расчетным методом с использованием формулы Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 400 мг/дл ($\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,19)$ в ммоль/л). Для определения соотношения между собой атерогенных и антиатерогенных липопротеидов,

рассчитывали ИА: $(ХС - ХС \text{ ЛВП})/ХС \text{ ЛВП}$ (при уровне >4 свидетельствует об атерогенности спектра липопротеидов). Дислипидемия диагностирована согласно рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза РКО (2012) [205]. ИБС верифицирована согласно рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии РКО (2008) [206].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли расчетным методом по формуле MDRD ($СКФ = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$) мл/мин/1,73м², для женщин результат умножают на 0,742.

Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой (зав. лабораторией – д.м.н. Александрова Е.Н.). Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN 100 фирмы «BEHRING», Германия. Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы «Axis – Shield Diagnostic Limited» (Великобритания). Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNPII (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы изготовителя).

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25%; 75%). Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение более двух групп проводилось с применением метода ANOVA по Краскелу-Уоллису (H-тест). Связанные выборки анализировали при помощи критерия Вилкоксона.

Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. ППЦ рассчитывалась по формуле: $ППЦ = \frac{ИП \text{ (истинно положительный)}}{ИП + ЛП}$ (ложноположительный). С целью поиска предикторов ХСН, ДДЛЖ, ДДПЖ и NT-proBNP проведен многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Оптимальные уровни NT-proBNP в отношении риска развития ХСН определяли построением ROC-кривой. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота, клинические проявления и факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом

ХСН диагностирована у 24 (33%) больных: у 23 пациентов – ХСН с сохраненной систолической функцией, у 1 пациента – ХСН со сниженной систолической функцией. Одышка выявлена у 21 (87%) человека (ППЦ-33%), у 6 (25%) – отеки лодыжек (ППЦ-35%), у 24 (100%) – утомляемость (ППЦ-38%). У 5 (21%) больных отмечался I ФК по NYHA, 15 (63%) – II ФК, у 1 (4%) – III ФК. ХСН выявлялась преимущественно у пациентов в возрасте 60-69 лет. Однако у 50% пациентов с РА в возрасте до 60 лет диагностирована ХСН (рисунок 8).

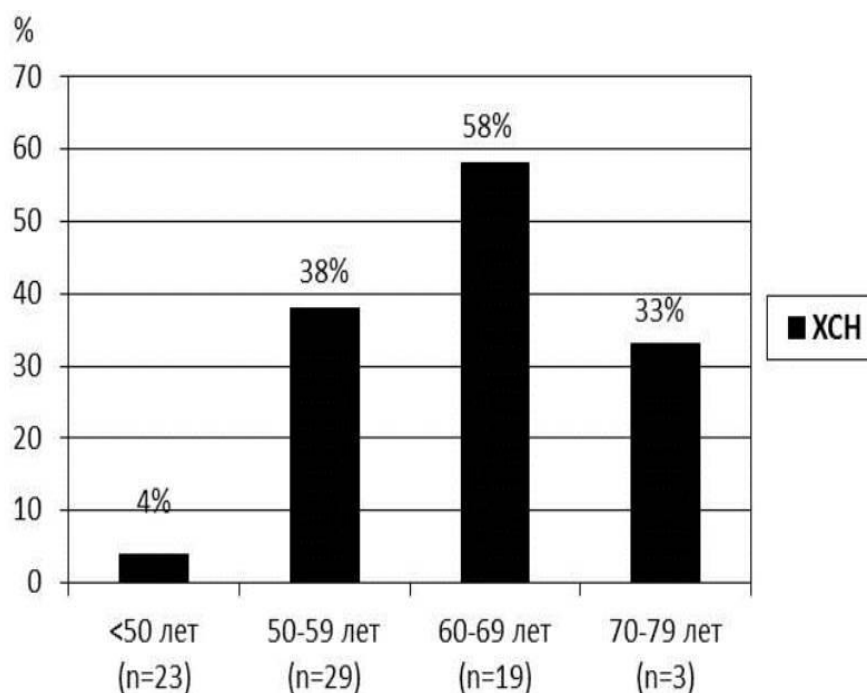


Рисунок 8 – Частота ХСН у больных ранним РА в зависимости от возраста

Все пациенты с ранним РА были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХСН (таблица 5). Пациенты с РА и ХСН были старше, имели более высокие значения ИМТ, у них чаще встречались АО, АГ, атеросклероз сонных артерий, ДЛП, ИБС, АСА, выше уровень САД, ДАД, показатели ТИМ, отмечалось более тяжелое поражение суставов.

Таблица 5 – Характеристика больных ранним РА в зависимости от наличия ХСН

Показатель	РА с ХСН (n=24)	РА без ХСН (n=50)	P
Возраст, годы*	61 [58; 65]	51 [38; 57]	<0,001
Пол, м/ж, n (%)	5 (21)/19 (79)	15 (30)/35(70)	н.д.
Рентгенологическая стадия, n (%):			<0,05
I	2 (8)	13 (26)	
II	19 (79)	35 (70)	
III	3 (13)	2 (4)	
IV	0	0	
Функциональный класс, n (%)			0,01
I	1(4)	12 (24)	
II	21 (88)	37 (74)	
III	2 (8)	1 (2)	
Системные проявления РА, n (%)	4 (17)	6 (12)	н.д.
DAS28*	5,3 [4,6; 6,4]	5,3 [5,0; 6,0]	н.д.
Активность по DAS28, n (%)			н.д.
средняя (3, 2-5, 1)	10 (42)	17 (34)	
высокая (>5, 1)	14 (58)	33 (66)	
Дислипидемия, n (%)	23 (96)	32 (64%)	0,01
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,1; 6,0]	5,2 [4,5; 6,03]	н.д.
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [3,0; 4,3]	3,4 [2,8; 4,2]	н.д.
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [0,96; 1,54]	1,3 [1,03; 1,6]	н.д.
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,8]	0,9 [0,8; 1,5]	н.д.
ИМТ, кг/м ²	28 [25; 32]	24 [22; 29]	<0,001
АГ, n (%)	20 (83)	26 (52)	0,02
САД, мм.рт.ст.	132 [120; 140]	120 [100; 132]	0,01
ДАД, мм.рт.ст.	80 [70; 90]	70 [70; 80]	0,01

Продолжение таблицы 5

АО, n (%)	24 (100)	24 (48%)	<0,001
СД 2 типа, n (%)	2 (8)	3 (6)	н.д.
ТИМ макс, мм	0,95 [0,89; 1,04]	0,79 [0,68; 0,93]	0,01
АСА, n (%)	21(91)	23(49)	0,001
ИБС, n (%)	9 (38)	3 (6)	0,001
СОЭ, мм/ч	34 [16; 56]	27 [16; 41]	н.д.
СРБ, Мг/л	28 [13; 91]	20 [3,6; 43]	н.д.
НПВС	8 (33)	24 (48)	н.д.

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА- индекс атерогенности, ИМТ – индекс массы тела, АГ- артериальная гипертензия, САД- систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление, АО- абдоминальное ожирение, СД – сахарный диабет, ТИМ – толщина интима-медиа, АСА- атеросклероз сонных артерий, ИБС-ишемическая болезнь сердца, СОЭ-скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, НПВС-нестероидные противовоспалительные средства. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе, р – достоверность различий (Манн – Уитни).

С целью поиска предикторов развития ХСН был проведен пошаговый линейный регрессионный анализ, где в качестве возможных предикторов тестировали пол, возраст, маркеры воспаления, индексы активности, ТФР, ССЗ, кардиопротективные препараты, НПВП. Множественный коэффициент детерминации $R^2 = 57,1$ ($R=0,76$, $p<0,001$). Коэффициенты прогностической многофакторной модели диагностики ХСН представлены в таблице 6.

По ниже указанной формуле можно предположить наличие ХСН:

$$\text{ХСН} = 0,249 \cdot \text{абдоминальное ожирение (да/нет)} + 0,004 \cdot \text{СРБ (мг/л)} + 0,255 \cdot \text{дислипидемия (да/нет)} + 0,004 \cdot \text{САД (мм.рт.ст.)} + 0,758 \cdot \text{толщина интима-медиа (мм)} + 0,227 \cdot \text{ИБС (да/нет)} - 1,294.$$

Построенная прогностическая модель имеет высокую точность предсказания: площадь под ROC-кривой 0,849, (95% ДИ 0,76-0,94, $p<0,001$). Чувствительность – 88%, специфичность – 88% (рисунок 9).

Таблица 6 – Регрессионные коэффициенты прогноза ХСН у больных ранним РА

Модель	Нестандарти- зованный коэффициент β	Стандартизо- ванный коэффициент β	p	95% ДИ	
Абдоминальное ожирение, да/нет	0,249	0,245	0,025	0,032	0,466
С-реактивный белок, мг/л	0,004	0,295	0,003	0,001	0,006
Дислипидемия, да/нет	0,255	0,230	0,024	0,034	0,476
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	0,004	0,156	0,144	0,001	0,010
Толщина интима-медиа макс, мм	0,758	0,231	0,026	0,091	1,423
Ишемическая болезнь сердца, да/нет	0,226	0,179	0,073	0,021	0,474

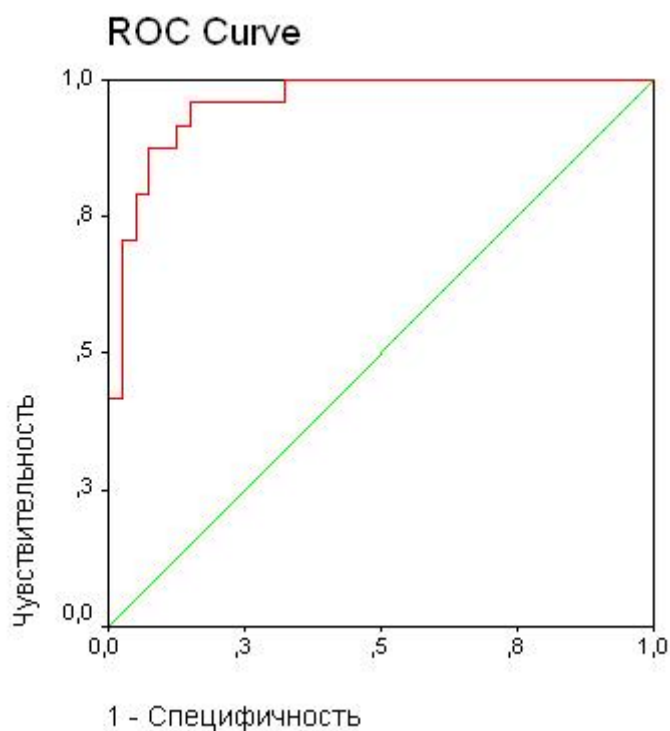


Рисунок 9 – ROC-кривая предсказательной ценности прогностической модели ХСН

3.2. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных РА

3.2.1. Частота и факторы риска, ассоциирующиеся с диастолической дисфункцией левого и правого желудочков

ДДЛЖ выявлена у 35 (48%) пациентов с ранним РА, ДДПЖ – у 17 (23%). ДДПЖ регистрировалась у больных только в сочетании с ДДЛЖ. У пациентов с ДД выявлялись нарушения I вида у 32 (91%) пациентов с ДДЛЖ и у 13 (77%) пациентов с ДДПЖ. II вид нарушений встречались реже: у 3 (9%) и 4 (23%) больных с ДДЛЖ и ДДПЖ, соответственно. III вид у больных ранним РА не выявлен (рисунки 10, 11). У всех 24 больных РА с ХСН выявлена ДДЛЖ (ППЦ=69%), при этом у 12 пациентов отмечено сочетание ДДЛЖ и ДДПЖ. У 11 из 50 (22%) больных без ХСН выявлена бессимптомная ДДЛЖ, у 5 (10%) – бессимптомная ДДПЖ.

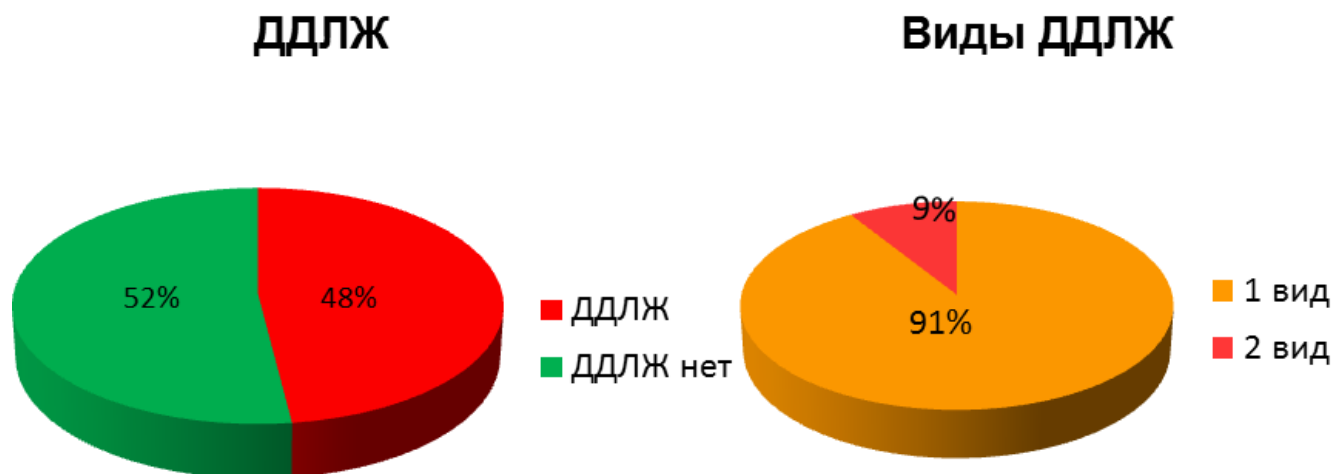


Рисунок 10 – Частота ДДЛЖ у больных ранним РА (n=74)

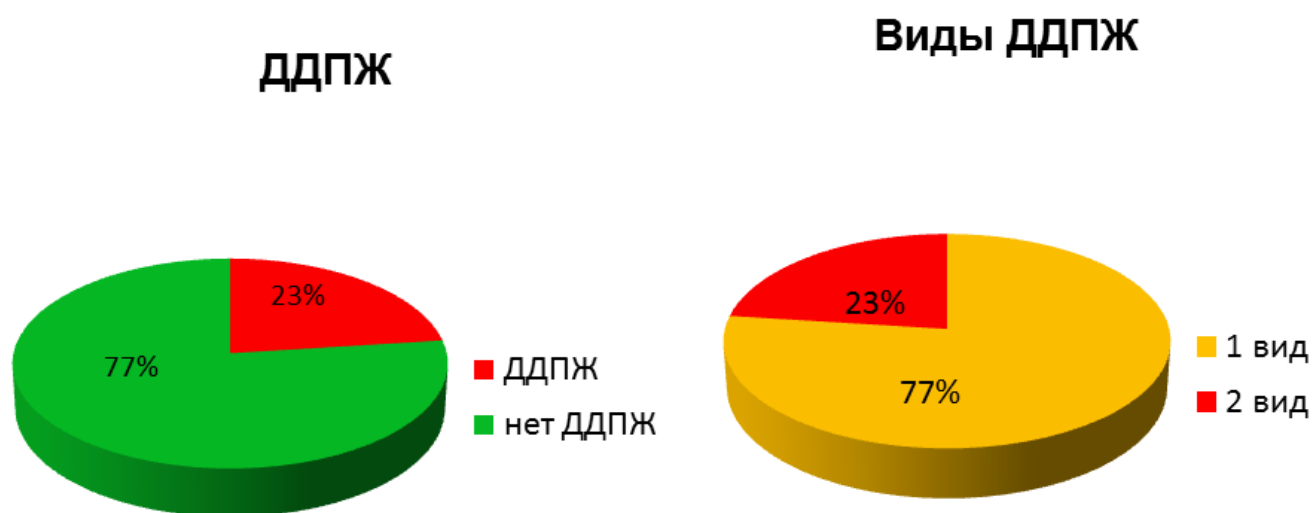


Рисунок 11 – Частота ДДПЖ у больных ранним РА (n=74)

Для оценки распространенности ТФР и ССЗ у больных ранним РА с ДДЛЖ и ДДПЖ все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ая – пациенты с наличием ДДЛЖ и ДДПЖ, 2-ая – с наличием только ДДЛЖ, 3-я – без ДД желудочков. Все три группы были сопоставимы по уровню DAS28-СРБ, АЦЦП, РФ. Уровень СРБ не различался в трех группах, при этом его значения были достоверно выше у больных с наличием ДД (27 [3; 86], n=35) по сравнению с таковыми у пациентов без ДД (14 [3; 40], n=39) ($p < 0,05$). СОЭ была достоверно выше в 1 группе по сравнению с его уровнем в 3 группе. Пациенты 1 и 2 группы были достоверно старше, чем пациенты 3 группы (таблица 7). Отмечены более низкий уровень ХС-ЛПВП, высокие значения ТГ и ИА в 1 и 2 группе по сравнению с 3 группой, при этом концентрация ОХС, ХС-ЛПНП в трех группах достоверно не различалась. Концентрация глюкозы были достоверно выше в 1 группе по сравнению с таковыми в 3 группе больных РА.

Таблица 7 – Клинико-лабораторная характеристика больных ранним РА в зависимости от наличия ДД (n=74)

Показатель	ДДПЖ и ДДЛЖ (n=17)	ДДЛЖ (n=18)	Без ДД (n=39)	p
Возраст, лет	58 [56; 65]*	59 [54; 61]*	47 [35; 55]	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,0]	5,2 [4,6; 5,9]	5,2 [4,4; 6,0]	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [3,3; 4,0]	3,4 [2,8; 4,1]	3,5 [2,4; 4,2]	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]*	1,3 [1,0; 1,5]	1,4 [1,2; 1,7]	<0,05

Продолжение таблицы 7

ТГ, ммоль/л	1,7 [1,4; 2,2]*	1,1 [0,9; 1,5]	0,9 [0,7; 1,3]	<0,05
ИА	4,2 [2,8; 5,1]*	3,0 [2,5; 3,6]	2,6 [1,9; 3,9]	<0,05
ИМТ, кг/м ²	30,8 [26,6; 34,6]*	26,8 [24,0; 31,0]	24 [21,5; 27,2]	<0,05
СД 2 типа, n (%)	2 (13%)	1 (7%)	2 (5%)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4; 6,6]*	5,3 [4,9; 5,7]	5,3 [5,0; 5,7]	<0,05
СОЭ, мм/ч	40 [27; 56]*	27 [15; 52]	26 [16; 37]	<0,05
СРБ, Ме/л	37,5 [13,0; 46,3]	26,5 [3,9; 86,0]	14,3 [2,5; 39,7]	>0,05
DAS28-СРБ	5,7 [5,2; 6,9]	5,2 [4,8; 6,1]	5,2 [5,0; 5,8]	>0,05

Примечание: ДД – диастолическая дисфункция, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА- индекс атерогенности, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, СОЭ-скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе, р – достоверность различий для тренда (Крускал – Уоллис), *p<0,05 по сравнению с 3 группой (Манн – Уитни).

Частота АГ, ГЛЖ, ДЛП, ИМТ была выше у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с таковой у пациентов 3 группы. Пациенты 2 группы достоверно чаще курили, чем 1 и 3 группах. Частота АСА была выше у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с таковой у пациентов 3 группы (рисунок 12). ИБС достоверно чаще встречалась во 2 группе больных по сравнению с 3 группой.

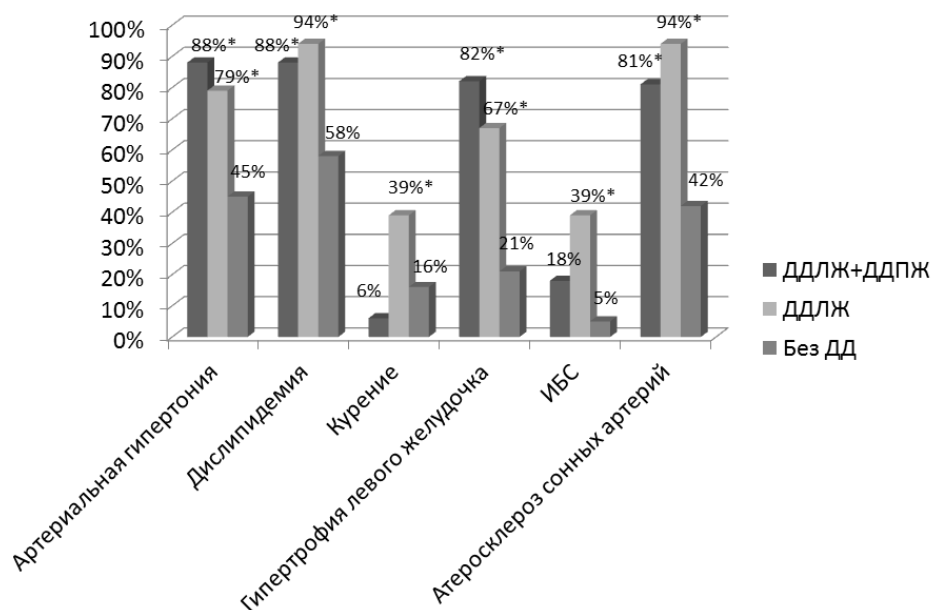


Рисунок 12 – Частота ТФР и ССЗ у больных ранним РА в зависимости от диастолической дисфункции левого и правого желудочков (n=74)

Примечание: p – достоверность различий для тренда (Крускал – Уоллис), *p<0,05 по сравнению с 3 группой (Манн – Уитни).

Пациенты с ранним РА были также поделены на 3 группы: 1-я группа с ХСН, 2-я группа с бессимптомной ДДЛЖ, 3-я группа без ДД (таблица 8). Пациенты с ХСН и с бессимптомной ДДЛЖ были старше, у них чаще выявлялись АГ, АСА, ККА, ИБС, ДЛП, АО; у них выше был ИМТ, уровень ТГ, чем у пациентов без ДД. По уровню СРБ, СОЭ, DAS28 пациенты всех трех групп не различались.

Таблица 8 – Клинико-лабораторная характеристика больных ранним РА с ДДЛЖ в зависимости от наличия ХСН (n=74)

Показатель	ХСН (n=24)	ДДЛЖ бессимптомная (n=11)	Без ДД (n=39)	p
Возраст, лет	60 [57; 65]	47 [35; 55]	47 [35; 55]	0,001
АГ, n (%)	20 (83)	9 (82)	17 (45)	0,001
Курение, n (%)	5 (21)	4 (36)	7 (18)	>0,05
ГЛЖ, n (%)	19 (79)	7 (64)	8 (22)	>0,05
АСА, n (%)	21 (91)	8 (80)	15 (42)	0,001
ККА, n (%)	18 (75)	5 (46)	11 (29)	0,001
ИБС, n (%)	9 (38)	1 (9)	2 (5)	0,01
ДЛП, n (%)	23 (96)	9 (82)	22 (58)	0,01
ОХС, ммоль/л	5,5 [5,1; 5,8]	5,1 [4,6; 6,2]	5,2 [4,4; 6,1]	>0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 [3,9; 4,1]	3,39 [3,1; 4,0]	3,5 [2,4; 4,2]	>0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [0,97; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]	1,4 [1,2; 1,7]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,96; 1,8]	1,5 [0,97; 2,2]	0,9 [0,7; 1,3]	0,01
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,5; 31,6]	24,4 [23,1; 35,3]	24,4 [21,5; 27,1]	0,001
АО, n (%)	24 (100)	7 (64)	17 (46)	0,001
СД 2 типа, n (%)	2 (8)	1 (9)	2 (5)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,02; 6,38]	5,4 [5,13; 6,06]	5,3 [4,9; 5,7]	>0,05
СОЭ, мм/ч	38,5 [17; 55]	37 [18; 45]	24,5 [16; 41]	>0,05
СРБ, Ме/л	35,7 [12,8; 89,1]	29,6 [3,9; 41,1]	16,9 [2,5; 42,7]	>0,05
DAS28-СРБ	5,7 [4,9; 6,7]	5,4 [5,0; 6,3]	5,2 [5,0; 5,8]	>0,05

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АСА – атеросклероз сонных артерий, ККА – кальциноз коронарных артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДЛП – дислипидемия, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности, ИМТ – индекс массы тела, АО – абдоминальное ожирение, СД – сахарный диабет, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ –

C-реактивный белок. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе, p – достоверность различий для тренда (Крускал – Уоллис).

В результате выполненной множественной линейной пошаговой регрессии была получена модель факторов, которые наиболее значимо взаимосвязаны с ДДЛЖ без ХСН. Множественный коэффициент детерминации (R^2) составил 50,1% ($R=0,71$, $p<0,001$). В модель вошли следующие показатели: возраст, СОЭ, ЛПВП, гипертрофия левого желудочка, АГ (таблица 9).

Таблица 9 – Факторы риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных ранним РА

Модель	Нестандартизованный коэффициент β	Стандартизованный коэффициент β	p	95% ДИ	
Возраст, лет	0,014	0,332	0,003	0,120	0,543
СОЭ, мм/ч	0,002	0,113	0,231	-0,074	0,300
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,210	-0,196	0,042	-0,388	-0,002
Гипертрофия ЛЖ, (да/нет)	0,255	0,251	0,016	0,049	0,454
Артериальная гипертония, (да/нет)	0,255	0,259	0,015	0,049	0,454

Для ДДПЖ множественный коэффициент детерминации (R^2) составил $R^2 = 37,4\%$ ($R=0,61$, $p<0,001$). В модель вошли следующие показатели: возраст, уровень триглицеридов, DAS28, ИМТ (таблица 10).

Таблица 10 – Коэффициенты прогноза ДДПЖ у больных ранним РА

Модель	Нестандартизованный коэффициент β	Стандартизованный коэффициент β	p	95% ДИ	
Возраст, лет	0,013	0,378	0,007	0,104	0,651

Продолжение таблицы 10

Триглицериды, ммоль/л	0,149	0,228	0,046	0,004	0,452
DAS28	0,085	0,218	0,040	0,011	0,423
ИМТ, кг/м ²	0,024	0,294	0,013	0,064	0,526

3.2.2. Эхокардиографические показатели, характеризующие диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков и ремоделирование миокарда у больных ранним ревматоидным артритом

Пациенты в зависимости от наличия ДД были разделены на три группы: 1-я группа – с ДДЛЖ и ДДПЖ, 2-я группа – изолированная ДДЛЖ, 3-я группа – без нарушения диастолической функции.

В 1 и 2 группах выявлены более низкие значения E ЛЖ, E/A ЛЖ, E' ЛЖ, E' ПЖ, более высокие показатели A ЛЖ, A' ЛЖ, E/E' ЛЖ, E/E' ПЖ по сравнению с 3 группой.

В 1 группе по сравнению с 3 группой были достоверно ниже значения E/A ПЖ, достоверно выше значения A ПЖ. Во второй группе были ниже показатели E ПЖ, чем в третьей группе (таблица 11). Время IVRT не различалось в трех группах, при этом его значения были достоверно больше у больных с наличием ДД (91 [81; 123], n=35) по сравнению с таковыми у пациентов без ДД (89 [77; 94], n=39) (p<0,05).

Также в 1 и 2 группах зарегистрированы более высокие значения ТМЖП, ТЗСЛЖ, большая частота КРМЛЖ, чем в 3 группе. КГМЛЖ выявлена только у пациентов с ДД обоих желудочков.

Таблица 11 – Эхокардиографические показатели у больных ранним РА в зависимости от наличия ДД (n=74)

Показатель	ДДПЖ и ДДЛЖ (n=17)	ДДЛЖ (n=18)	Без ДД (n=39)	p
КДО ЛЖ, см ³	68,5 [61,5; 83,3]	77,4 [73,4; 85,9]	94,9 [70,5; 97,0]	>0,05

Продолжение таблицы 11

ТМЖП, мм	10,9 [9,8; 12,6]*	10,6 [9,6; 11,7]*	9,2 [8,3; 10,4]	<0,05
ТЗСЛЖ, мм	10,4 [9,9; 10,9]*	10,2 [9,6; 11,1]*	8,7 [8,0; 10,1]	<0,05
КРМЛЖ, n (%)	11 (65%)*	12 (68%)*	7 (18%)	<0,05
КГМЛЖ, n (%)	2 (12%)*	0	0	<0,05
ЭГМЛЖ, n (%)	1 (6%)	0	1 (3%)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	63,7 [60,3; 68,6]	61,7 [58,4; 69,2]	66,5 [62,7; 70,4]	>0,05
Е ЛЖ, м/с	0,64 [0,58; 0,70]*	0,68 [0,63; 0,79]*	0,85 [0,72; 0,96]	<0,05
А ЛЖ, м/с	0,78 [0,71; 0,87]*	0,74 [0,68; 0,88]*	0,57 [0,50; 0,67]	<0,05
Е/А ЛЖ, м/с	0,78 [0,74; 0,91]*	0,88 [0,83; 0,99]*	1,43 [1,29; 1,69]	<0,05
ДТ ЛЖ, мс	223 [195; 279]	219 [199; 270]	215 [192; 240]	>0,05
IVRT ЛЖ, мс	103 [82,3; 117,8]	96 [79,5; 122,0]	88 [76,4; 98,3]	>0,05
Е', м/с	0,09 [0,07; 0,11]*	0,09 [0,07; 0,12]*	0,14 [0,12; 0,17]	<0,05
А', м/с	0,12 [0,09; 0,14]*	0,11 [0,09; 0,13]*	0,09 [0,08; 0,10]	<0,05
Е/Е'	7,5 [5,6; 0,20]*	7,8 [5,2; 10,7]*	5,92 [4,95; 7,42]	<0,05
Е ПЖ, м/с	0,51 [0,47; 0,56]	0,54 [0,45; 0,62]*	0,57 [0,50; 0,63]	>0,05
А ПЖ, м/с	0,52 [0,43; 0,61]*	0,40 [0,33; 0,44]	0,39 [0,34; 0,42]	<0,05
Е/А ПЖ	0,91 [0,86; 1,06]*	1,37 [1,19; 1,45]	1,45 [1,30; 1,61]	<0,05
ДТ ПЖ, мс	258 [190; 296]	253 [205; 299]	265 [231; 298]	>0,05
Е', м/с	0,11 [0,07; 0,12]*	0,09 [0,11; 0,13]*	0,14 [0,12; 0,15]	<0,05
А', м/с	0,15 [0,13; 0,20]	0,17 [0,13; 0,19]	0,14 [0,11; 0,17]	>0,05
Е/Е'	5,4 [3,8; 8,3]*	4,8 [3,8; 5,2]*	4,0 [3,5; 4,6]	<0,05
ЛГ, n (%)	2 (12%)	1 (5%)	2 (5%)	>0,05

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КРМЛЖ – концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, КГМЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, ЭГМЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, ФВ – фракция выброса ЛЖ, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения, Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмической релаксации, Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу, Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана), ЛГ-легочная гипертензия; данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе, р – достоверность различий для тренда (Крускал – Уоллис), *р<0,05 по сравнению с 3 группой (Манн – Уитни).

Продолжение таблицы 12

А ПЖ, м/с	0,3**	0,3**	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,2*
Е' ПЖ, м/с	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,3*	- 0,4*
А' ПЖ, м/с	0,3*	0,2*	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
Е/Е' ПЖ	0,2*	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

Примечание: н.д.- не достоверно, r- коэффициент ранговой корреляции Спирмена, *p<0,05, **p<0,01, ♦p<0,001.

При поправке на возраст и ТФР отмечено усиление корреляционных связей между Е/А ЛЖ и СОЭ (r=-0,4, p<0,01), Е/А ЛЖ и СРБ (r=-0,3, p<0,05), Е/А ЛЖ и ХС-ЛПВП (r=0,4, p<0,05), Е/Е'ПЖ и СОЭ (r=0,4, p<0,01), Е/А ПЖ и DAS28 (r=-0,4, p<0,05), А ЛЖ и СОЭ (r=0,4, p<0,02), А ЛЖ и СРБ (r=0,4, p<0,01), также выявлены корреляционные связи между Е' ПЖ и DAS 28 (r=-0,5, p<0,01), Е' ПЖ и СОЭ (r=-0,5, p<0,01), Е ЛЖ и АЦЦП (r=0,4, p<0,05).

3.3. Уровень NT-proBNP у больных ранним ревматоидным артритом

3.3.1. Уровень NT-proBNP и частота его повышенных значений у больных ранним ревматоидным артритом

Концентрация NT-proBNP у больных ранним РА составила 128,7 [65,1; 215,8] пг/мл и была выше, чем в группе контроля (49,0 [33,2; 65,8] пг/мл) (p<0,0001) (рисунок 14).

У 36 (49%) больных РА уровень NT-proBNP превышал норму (≥ 125 пг/мл) (рисунок 15). Повышенных значений в группе контроля не было.

У всех больных РА с ХСН уровень NT-proBNP был выше нормы и равен 192,0 [154, 9; 255,7] пг/мл. В группе пациентов без ХСН уровень NT-proBNP (77,0 [41,1; 191,2] пг/мл) и частота его повышенных значений (24%) были выше, чем в контроле (49, 0 [33,2; 65,8] пг/мл, p=0,01 и 0%, p<0,02 соответственно). У пациентов с РА и ХСН уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем у пациентов без ХСН (p<0,001).

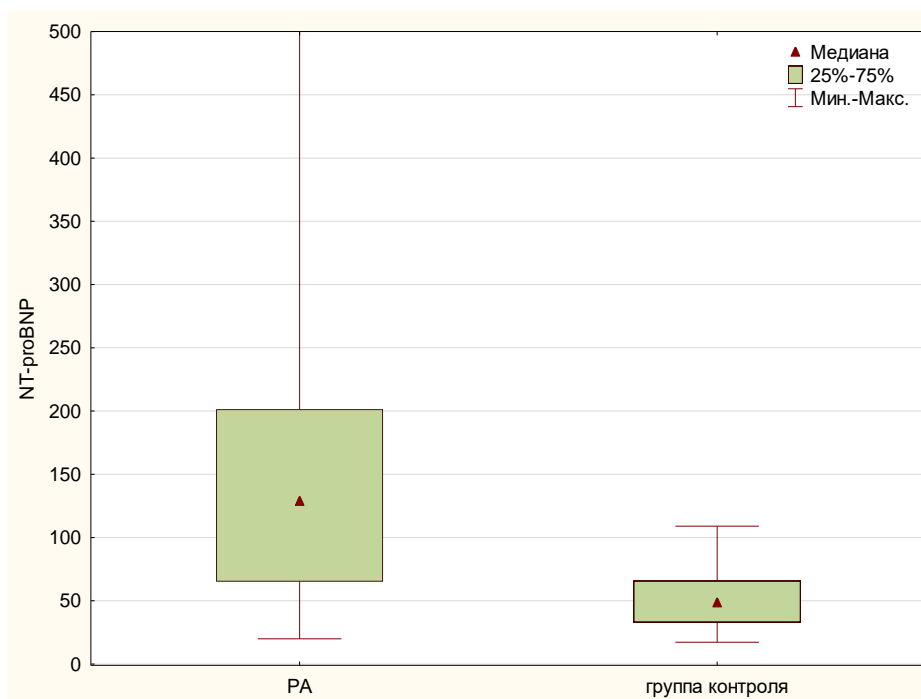


Рисунок 14 – Уровень NT-proBNP у больных ранним РА (n=73) и в группе контроля (n=26)

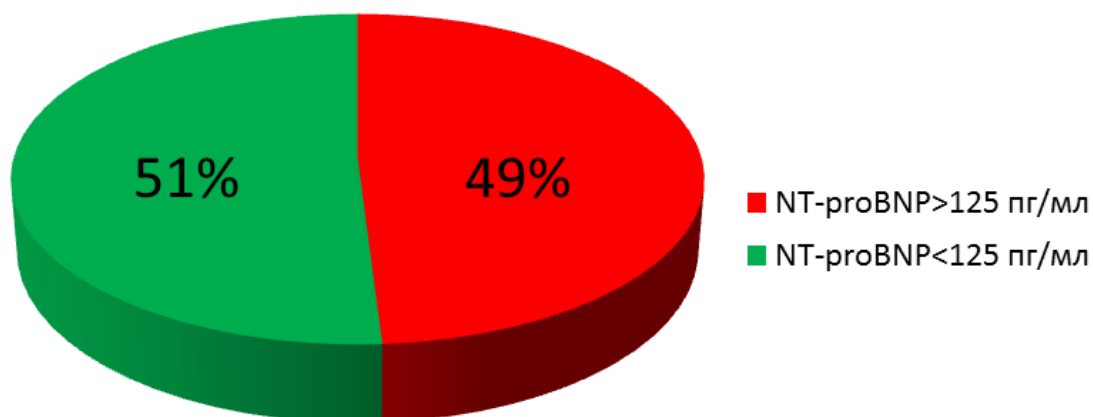


Рисунок 15 – Частота повышенных значений NT-proBNP у больных ранним РА (n=73)

3.3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных ранним ревматоидным артритом в зависимости от уровня NT-proBNP

Пациенты с ранним РА были разделены на 2 группы: 1- с повышенным уровнем NT-proBNP (n=36), 2 – с нормальным уровнем NT-proBNP (n=37). Пациенты 1 группы были старше, с более высоким значением ИМТ и уровнем САД, чем пациенты 2 группы. По частоте выявления ДЛП, уровням показателей липидного спектра, глюкозы крови различий не было (таблица 13).

Таблица 13 – Частота ССЗ и ТФР, клинико-лабораторная характеристика больных ранним РА в зависимости от уровня NT-proBNP (n=73)

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

При анализе уровня NT-proBNP с клинико-лабораторными показателями РА получено, что группы были сопоставимы по уровню АЦЦП, РФ, DAS 28, но в 1 группе по сравнению со 2 группой был выше уровень СРБ 33,8 [18,5; 55,8] мг/л и 14 [3,3; 41,0] мг/л (p<0,05).

Так же у пациентов 1 группы были выше показатели максимальной ТИМ слева 0,93 [0,87; 1,04] мм и 0,84 [0,69; 0,93] мм и ТИМ справа 0,92 [0,85; 0,98] мм и 0,74 [0,67; 0,87] мм (p<0,05, во всех случаях, соответственно).

У больных 1 группы чаще, чем у пациентов 2 группы выявлялись АСА (85% и 43%), ККА (69% и 22%), ИБС (28% и 5%), ХСН (20% и 0%) ($p < 0,05$, во всех случаях, соответственно) (рисунок 16).

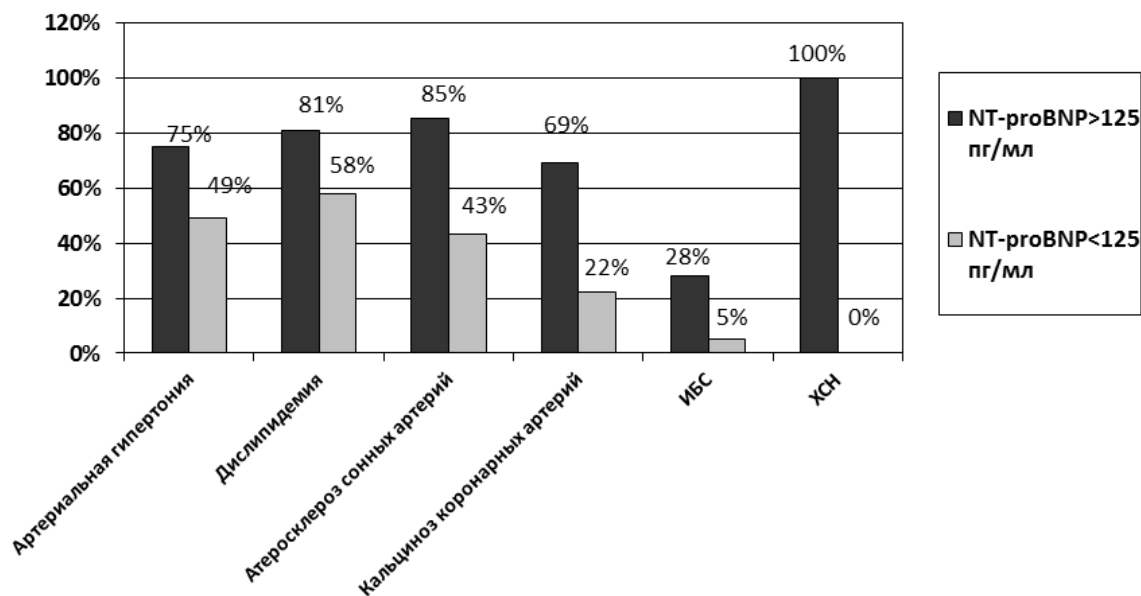


Рисунок 16 – Частота ССЗ и ТФР у больных ранним РА в зависимости от уровня NT-proBNP (n=73)

Примечание: *p – достоверность различий, $p < 0,05$ (Wilcoxon).

Выявлены корреляционные связи между уровнем NT-proBNP и СОЭ ($r = 0,6$, $p < 0,01$), СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,01$), SDAI ($r = 0,4$, $p < 0,05$), CDAI ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

3.3.3. Факторы, ассоциирующиеся с повышением уровня NT-proBNP у больных ранним ревматоидным артритом

Были отобраны показатели (пол, возраст, маркеры воспаления, индексы активности, ТФР, ССЗ, кардиопротективные препараты и НПВП). В результате выполненной пошаговой множественной регрессии была получена модель факторов, которые коррелируют с уровнем NT-proBNP.

Множественный коэффициент детерминации (R^2) составил 53% ($p = 0,05$). В модель вошли следующие показатели: наличие ХСН, уровень СРБ, наличие АСА, уровень ЛПНП, ИМТ (таблица 14).

Таблица 14 – Регрессионные коэффициенты прогноза увеличения уровня NT-proBNP у больных ранним РА

	Нестандартизованный показатель β	Стандартизованный показатель β	p	95% ДИ	
				верхняя граница	нижняя граница
ХСН, да/нет	383,733	0,483	0,0001	216,676	550,790
АСА, да/нет	100,786	0,300	0,005	32,252	169,319
СРБ, мг/л	1,565	0,237	0,035	0,117	3,013
ИМТ, кг/м ²	8,336	0,137	0,162	-3,449	20,120
ЛПНП, ммоль/л	-81,045	-0,279	0,016	-146,139	-15,951

Для выявления факторов, влияющих на уровень NT-proBNP у больных ранним РА без клиники ХСН, проведена пошаговая множественная регрессия. В результате выполненной множественной линейной пошаговой регрессии была получена модель факторов, которые наиболее значимо коррелируют с уровнем NT-proBNP у пациентов без ХСН. Множественный коэффициент детерминации (R^2) составил 35% ($R=0,60$, $p<0,001$). В модель вошли следующие показатели: уровень СРБ, наличие ИБС, ТИМ (таблица 15).

Таблица 15 – Регрессионные коэффициенты прогноза увеличения уровня NT-proBNP у больных ранним РА без ХСН

	Нестандартизованный коэффициент β	Стандартизованный коэффициент β	P	95% ДИ	
СРБ, мг/л	2,62	0,394	0,0003	1,239	4,0035
ИБС, да/нет	190,713	0,269	0,013	41,428	339,997
ТИМ, мм	485,149	0,276	0,015	96,089	874,208

У больных ранним РА, как с клинически выраженной ХСН, так и без ХСН, в модель входят маркер активности воспаления СРБ, и проявления атеросклеротического процесса в сонных артериях (АСА, ТИМ).

3.3.4. Зависимость уровня NT-proBNP от диастолической функции

Уровень NT-proBNP у больных с ДД был выше, чем у пациентов без ДД 159,5 [114,4; 236,9] пг/мл и 77 [41,3; 191,8] пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). У 23 (65%) с ДДЛЖ и у 12 (32%) больных без ДДЛЖ уровень NT-proBNP превышал норму ($p < 0,05$) (рисунок 17).

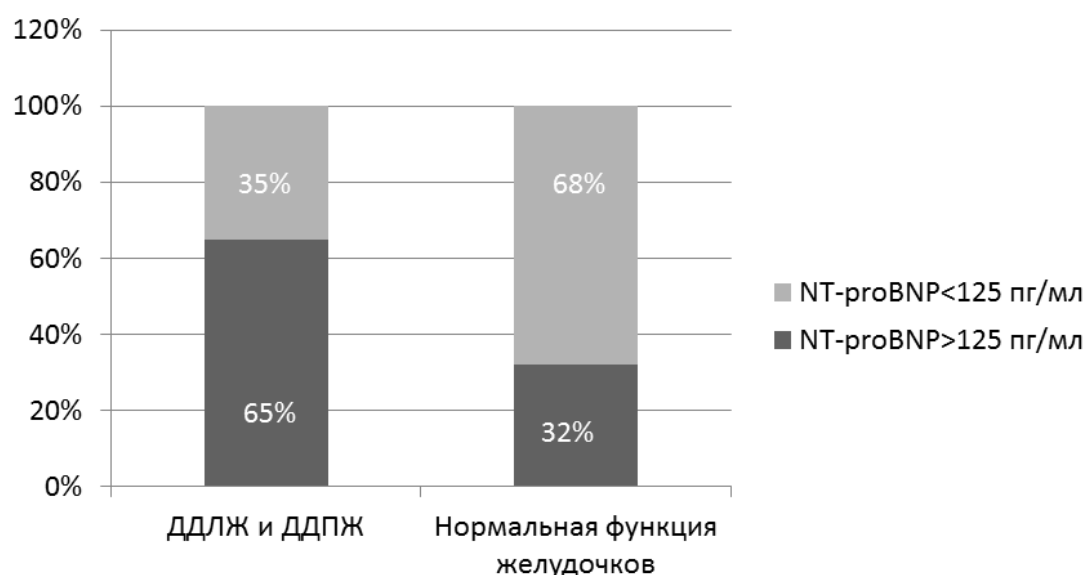


Рисунок 17 – Частота повышенных значений NT-proBNP в зависимости от ДДЛЖ и ДДПЖ (n=74)

В 1 группе больных отмечалось достоверно более значимые изменения эхокардиографических показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ (таблица 16).

Таблица 16 – Эхокардиографические показатели у больных ранним РА в зависимости от уровня NT-proBNP (n=73)

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

3.3.5. Определение оптимального уровня NT-proBNP для диагностики хронической сердечной недостаточности по данным ROC кривых

Для определения оптимального уровня NT-proBNP в отношении риска развития ХСН (рисунок 18) была построена ROC кривая. Для выявления ХСН наиболее оптимальный уровень NT-proBNP равен 150,4 пг/мл (чувствительность – 80%, специфичность – 79%), площадь под ROC-кривой = 0,957 (95% ДИ 0,913 - 1,002, $p < 0,001$).

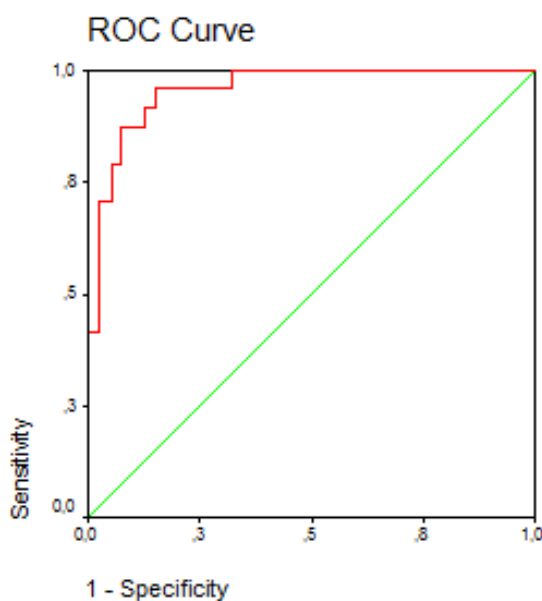


Рисунок 18 – Зависимость чувствительности и специфичности уровня NT-proBNP для ХСН

Нами было проведено сравнение различных уровней NT-proBNP, которые встречаются в литературе для диагностики ХСН (таблица 17). Наибольшая ППЦ=75% выявлена для уровня NT-proBNP 150 пг/мл.

Таблица 17 – Чувствительность, специфичность, положительная предсказательная ценность уровня NT-proBNP

Уровень NT-proBNP	Чувствительность	Специфичность	ППЦ
125 пг/мл	100%	75%	41%
150 пг/мл	80%	79%	75%
220 пг/мл	48%	88%	42%

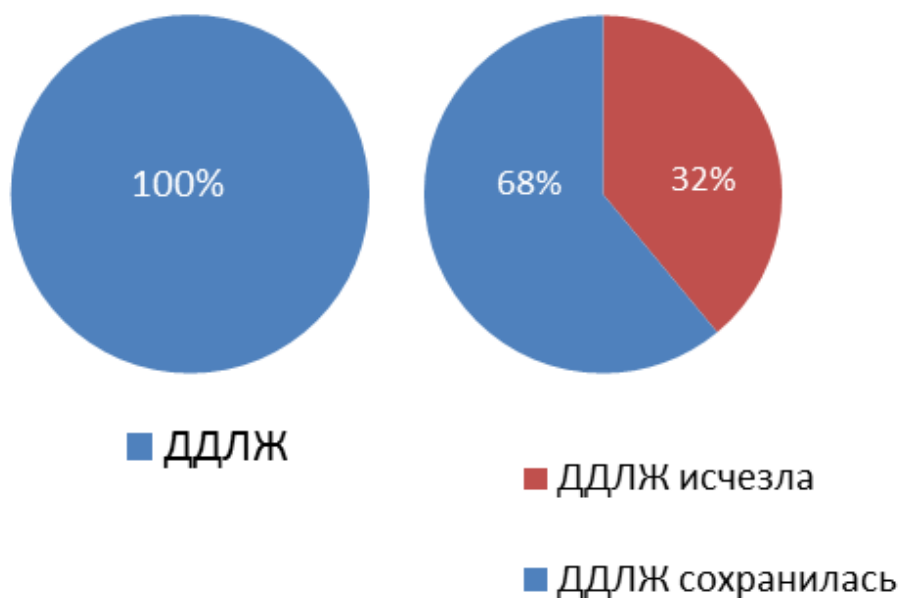
3.4. Динамика клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, диастолической дисфункции левого и правого желудочков, уровня NT-proBNP у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии

На фоне противоревматической терапии у пациентов с РА не было прогрессирования уже существующей и развития новых случаев ХСН. После 18 месяцев лечения у 13 и 22 пациентов с РА и ХСН отсутствовала одышка, у 4 больных одышка сохранялась при умеренной ФН, у 5 – при интенсивной ФН. У 5 пациентов не определялись отеки стоп. Отмечена нормализация диастолической функции ЛЖ у 7 больных ХСН (рисунок 19А). У всех пациентов с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ был достигнут целевой уровень АД, ремиссия РА была достигнута у 5 человек. Новых случаев развития ДДЛЖ не выявлено. Пациенты с РА и ХСН с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ чаще получали комбинированную терапию МТ и ГИБП (71%), чем монотерапию МТ. Динамика ДДПЖ носила разнонаправленный характер: у 8 пациентов отмечена нормализация диастолической функции ПЖ, у 2 - появились признаки ДДПЖ (рисунок 19Б). Улучшение диастолической функции ПЖ ассоциировалась с достижением адекватного контроля АД и ремиссии РА. Пациенты с РА и ХСН с нормализовавшейся диастолической функцией ПЖ также чаще получали комбинированную терапию МТ и ГИБП (75%), чем монотерапию МТ. 67% пациентов с ХСН и сохранившейся ДДПЖ получали монотерапию МТ. У 2 пациентов с вновь развившейся ДДПЖ не достигнуты целевые уровни АД и ремиссии РА.

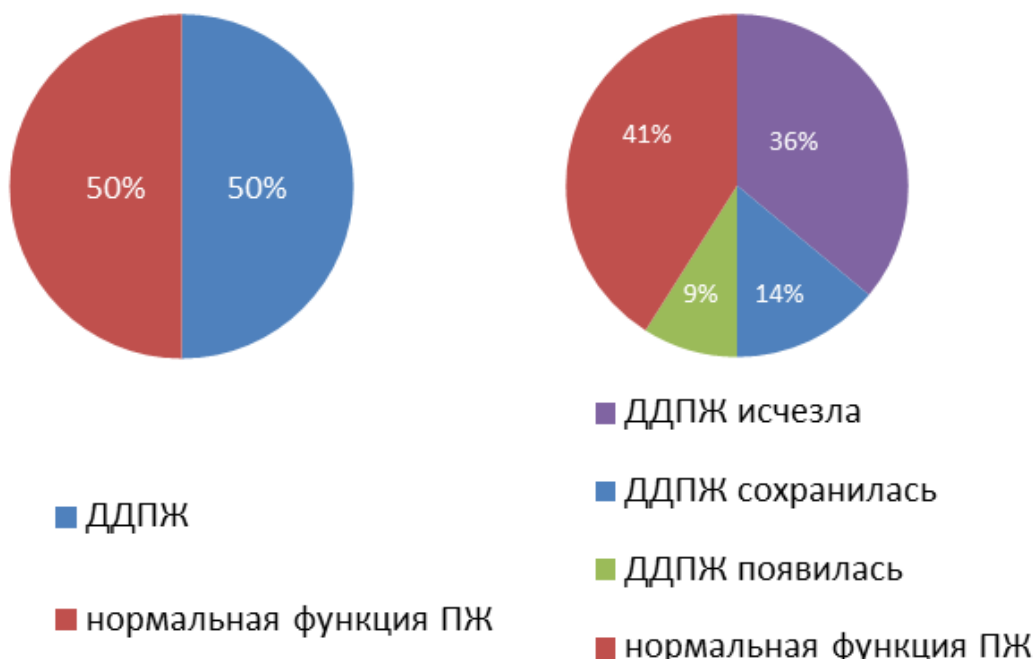
У пациентов с РА и ХСН отмечено снижение уровня NT-proBNP с 192,2 [151,4; 266, 4] до 114 [90,4; 163,4] пг/мл ($p < 0,001$), нормализация его уровня выявлена у 14 из 22 (64%) больных. Все пациенты с сохраняющимися повышенными значениями NT-proBNP не достигли ремиссии РА.

У 5 из 22 (22%) пациентов отсутствовали клинические проявления ХСН, нормализовались диастолическая функция ЛЖ и уровень NT-proBNP. Все

пациенты с РА и ХСН, у которых регрессировали клинические проявления, нормализовалась диастолическая функция ЛЖ, уровень NT-proBNP, был эффективный контроль АД, находились на терапии МТ и ГИБП с достижением ремиссии РА.



А) ДДЛЖ

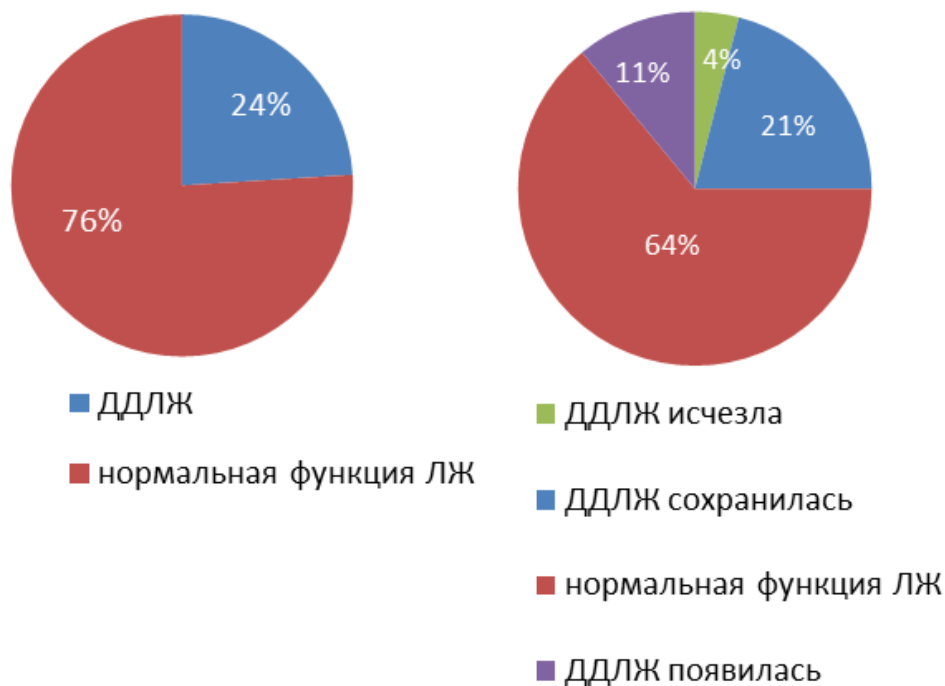


Б) ДДПЖ

Рисунок 19 – Динамика ДДЛЖ (а) и ДДПЖ (б) у больных ранним РА и ХСН (n=22)

У пациентов с РА без ХСН динамика ДД носила разнонаправленный характер. У 2 (4%) больных отмечалась нормализация диастолической функции ЛЖ на фоне достижения целевого уровня АД и ремиссия РА. У 5 (11%) пациентов с новыми случаями развития ДДЛЖ не было достижения ремиссии заболевания и у 4 – отсутствовал эффективный контроль АД.

Диастолическая функция ПЖ нормализовалась у 2 (4%) больных РА без ХСН. Улучшение диастолической функции ПЖ также ассоциировалось с достижением адекватного контроля АД и ремиссии РА. 3 (7%) пациента, у которых появилась ДДПЖ, не достигли целевых значений АД и ремиссии РА (рисунок 20). Динамика ДДЛЖ и ДДПЖ у больных РА без ХСН не имела достоверных различий от вида противоревматической терапии.



А) ДДЛЖ



Б) ДДПЖ

Рисунок 20 – Динамика ДДЛЖ (а) и ДДПЖ (б) у больных ранним РА без ХСН (n=45)

При наличии эффективного контроля АД достоверных различий в частоте ДДЛЖ и ДДПЖ в зависимости от класса антигипертензивных препаратов получено не было.

Снижение концентрации СОЭ и СРБ ассоциировалось с улучшением диастолической функции ЛЖ к 18 месяцам наблюдения (Е/А ЛЖ и Δ СОЭ ($r=-0,3$, $p<0,04$), Е/А ЛЖ и СРБ ($r=-0,2$, $p<0,05$), А ЛЖ и СОЭ ($r= 0,3$, $p<0,01$)) и ПЖ (Δ А ПЖ и Δ СРБ ($r=0,4$, $p<0,003$), Δ Е ПЖ и Δ СРБ ($r=0,3$, $p<0,01$), Е/А ПЖ и DAS28 ($r=-0,5$, $p<0,001$), Е/А ПЖ и СРБ ($r=-0,3$, $p<0,05$)).

Изменение ЭХОКГ показателей до лечения и через 18 месяцев наблюдения в целом по группе получено не было (таблица 18).

Таблица 18 – Динамика эхокардиографических показателей у больных ранним РА (n=66)

Показатель	0 точка	18 мес.	p
КДО ЛЖ,	80 [68; 94]	79 [67,7; 90,6]	>0,05
ТМЖП, мм	10[9,1; 11,3]	10[9; 12]	>0,05
ТЗСЛЖ, мм	9,9[8,5; 10,8]	9,6[8,5; 10,5]	>0,05
ММЛЖ	126[106; 154]	136[121; 159]	>0,05
ИММЛЖ	71[63; 81]	75 [67; 84]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	65[60; 70]	67 [62; 70]	>0,05
Е ЛЖ, м/с	0,7 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 0,9]	>0,05
А ЛЖ, м/с	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,5; 0,8]	>0,05
Е/А ЛЖ, м/с	1,2 [0,8; 1,5]	1,1[0,8; 1,5]	>0,05
DT ЛЖ, мс	216 [193; 245]	217 [193; 257]	>0,05
IVRT ЛЖ, мс	92 [81; 107]	92 [81; 104]	>0,05
Е', м/с	0,12 [0,09; 0,15]	0,12 [0,09; 0,15]	>0,05
А', м/с	0,10 [0,08; 0,12]	0,14 [0,09; 0,12]	>0,05
Е/Е'	6,2 [5,2; 8,2]	5,96 [4,98; 8,11]	>0,05
Е ПЖ, м/с	0,6 [0,5; 0,6]	0,5 [0,4; 0,6]	>0,05
А ПЖ, м/с	0,4 [0,4; 0,5]	0,4 [0,3; 0,4]	>0,05
Е/А ПЖ	1,4[1,1; 1,5]	1,4[1,1; 1,6]	>0,05
DT ПЖ, мс	264[221; 298]	256[229; 288]	>0,05
Е', м/с	0,10[0,08; 0,12]	0,12[0,1; 0,15]	>0,05
А', м/с	0,15[0,11; 0,18]	0,16[0,12; 0,17]	>0,05
Е/Е'	4,4 [3,7; 5,2]	4,1[3,7; 5,0]	>0,05

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ – фракция выброса ЛЖ, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения, Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмической релаксации, Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу, Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана), данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, если не указано иначе, p – достоверность различий, p<0, 05 (Wilcoxon).

В целом по группе после 18 месяцев противоревматической терапии уровень NT-proBNP снизился с 125 [65; 208] пг/мл до 68 [33; 115] пг/мл (p<0,05). Также наблюдалось снижение числа пациентов с повышенным уровнем NT-

proBNP с 32 (49%) до 14 (21%), $p < 0,0001$. У пациентов без ХСН отмечено снижение уровня NT-proBNP с 77 [43,5; 130,6] до 51 [30, 0; 81, 8] пг/мл ($p < 0,001$), у 5 из 11 (45%) человек с повышенным уровнем NT-proBNP отмечалась его нормализация.

Было выделено 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 с 119 [58; 175] до 53 [30; 98] пг/мл, $p < 0,05$) и с 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, ($p < 0,05$). Через 18 месяцев терапии более высокие концентрации уровня NT-proBNP определялись у пациентов с высокой активностью РА (рисунок 21). Выявлена корреляционная связь между динамикой уровня NT-proBNP и СРБ ($r=0,4$, $p < 0,002$).

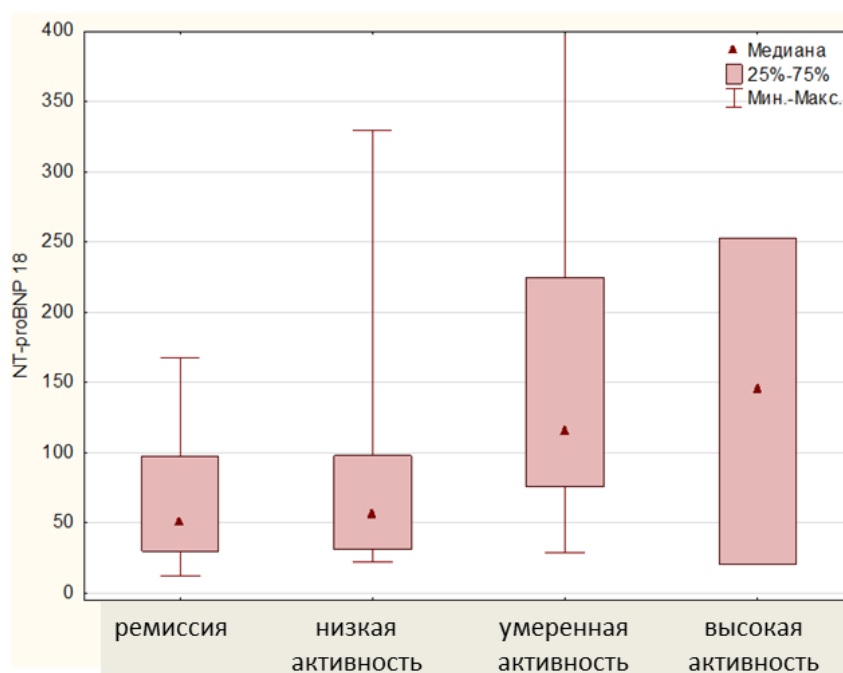


Рисунок 21 – Динамика уровня и частоты повышенных значений NT-proBNP в зависимости от активности заболевания через 18 месяцев ($n=66$)

На фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП выявлено более выраженное снижение уровня NT-proBNP, чем при монотерапии МТ, как у больных

достигших, так и не достигших ремиссии (таблица 19). Однако только у пациентов, получавших МТ+ГИБП и достигших ремиссии, отмечалась его нормализация.

Таблица 19 – Динамика уровня NT-proBNP в зависимости от активности и вида противоревматической терапии (n=66)

	DAS28<2,6 (n=28)				DAS≥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, n(%)	5 (33%)	2 (13%)	7 (54%)	0 (0%)	10 (67%)	7 (47%)	10 (44%)	5 (22%)
NT-proBNP, пг/мл Ме [25; 75 перцентиль]	77 [36;147]	40 [25;112]	133 [176;114]	57 [35; 98]	196 [92;395]	119 [79; 232]	121 [65; 230]	56 [30;113]

Клинические случаи. В качестве примера положительного влияния противоревматической терапии на течение клинически выраженной ХСН и диастолической дисфункции миокарда интересны следующие клинические случаи.

Клинический случай 1.

Пациентка Ф. 67 лет поступила с жалобами на боли в мелких суставах кистей и стоп, коленных и плечевых суставах, боли колющего характера в области сердца, одышку при умеренной физической нагрузке, учащенное ритмичное сердцебиение, повышение АД.

Из анамнеза известно, что суставной синдром беспокоит около 8 месяцев, по поводу которого впервые обратилась к ревматологу. Около 8 лет отмечает повышение АД до максимальных значений 170/100 мм.рт.ст. Изредка принимает лозартан+гидрохлортиазид 50/12,5 мг (на ИАПФ развивается кашель). Регулярно АД не контролирует. 2 года назад впервые выявлена дислипидемия, статины не принимала. Менопауза с 58 лет. Наследственность не отягощена.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Число болезненных суставов- 25, число припухших суставов – 33. ИМТ=31,3 кг/м². В легких дыхание

везикулярное, хрипов нет. ЧДД-16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС=94 уд/мин, АД справа=140/90 мм.рт.ст., АД слева =150/90 мм.рт.ст., отеки обеих голени. Печень не увеличена.

В лабораторных исследованиях обращает на себя внимание повышение СОЭ до 56 мм/ч, СРБ до 24,4 Мг/л, АЦПП-200 ЕД/мл, РФ-29,8 МЕ/мл, нарушения липидного обмена (ОХС-5,64 ммоль/л, ХС-ЛПВП-0,82 ммоль/л, ХС-ЛПНП-3,88 ммоль/л, ТГ-2,08 ммоль/л). Уровень NT-proBNP равен 629,2 пг/мл.

Рентгенография легких без особенностей.

По данным СМАД регистрируется систоло-диастолическая артериальная гипертензия со средним САД/ДАД днем – 143/93 мм.рт.ст., среднее САД/ДАД ночь – 152/92 мм.рт.ст. Суточный профиль АД нарушен: САД «найт-пикер», ДАД «нон-диппер» (рисунок 22)



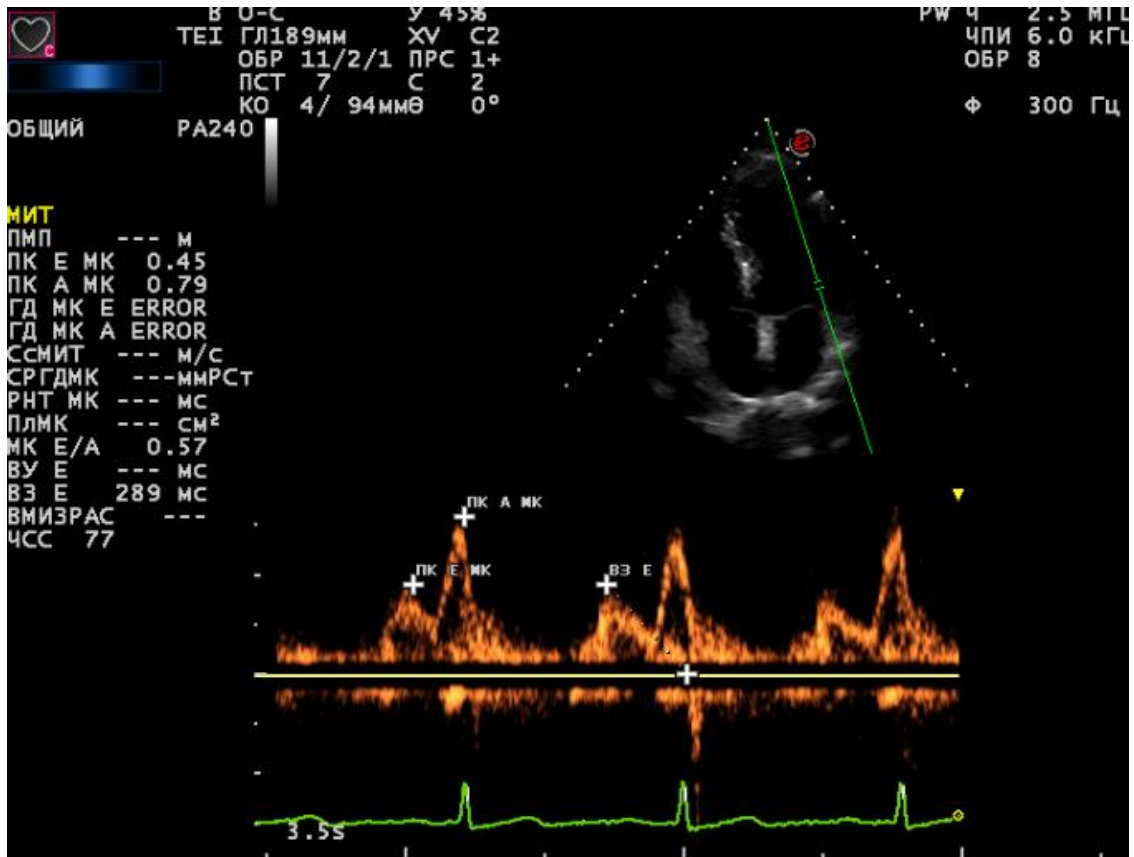
Рисунок 22 – Суточный профиль АД пациентки Ф.

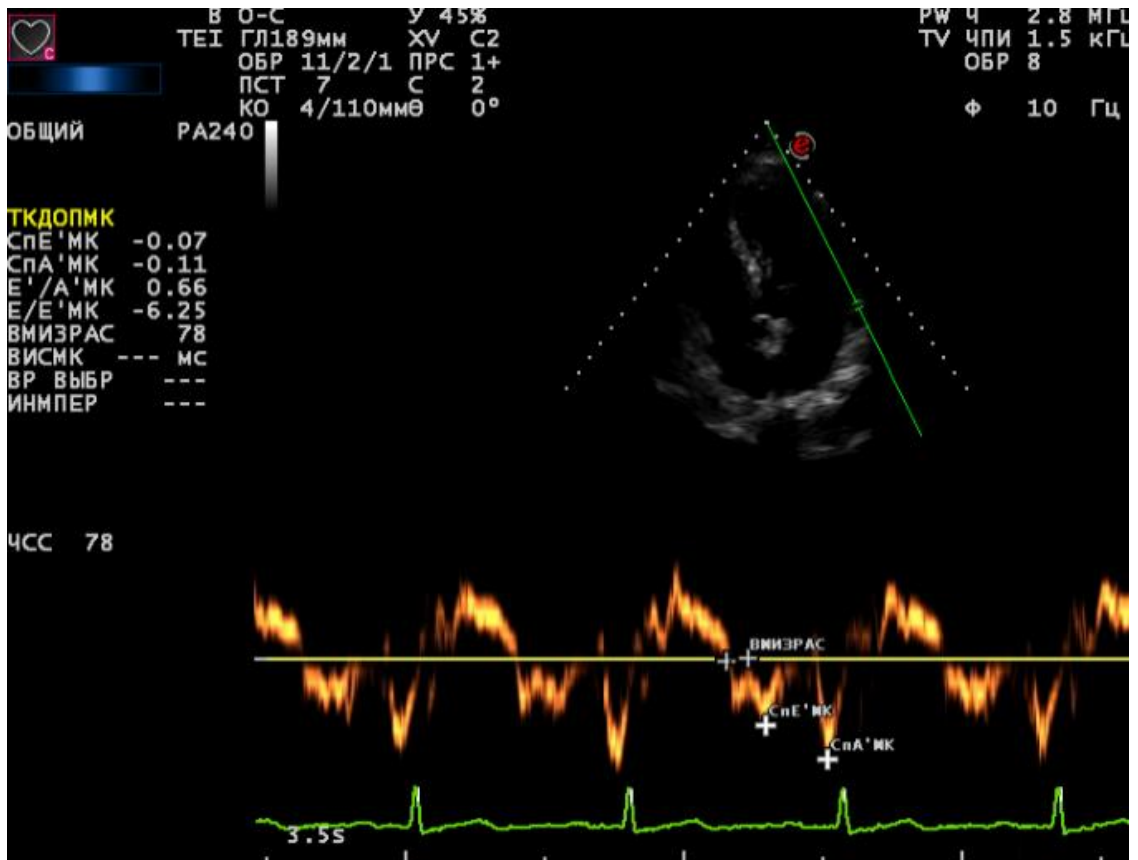
УЗДГ брахиоцефальных артерий: атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимых стенозов. ТИМ справа – 1,053 мм, ТИМ слева – 0,919 мм.

МСКТ сердца с определением коронарного кальциноза. Индекс Аганстона-305.

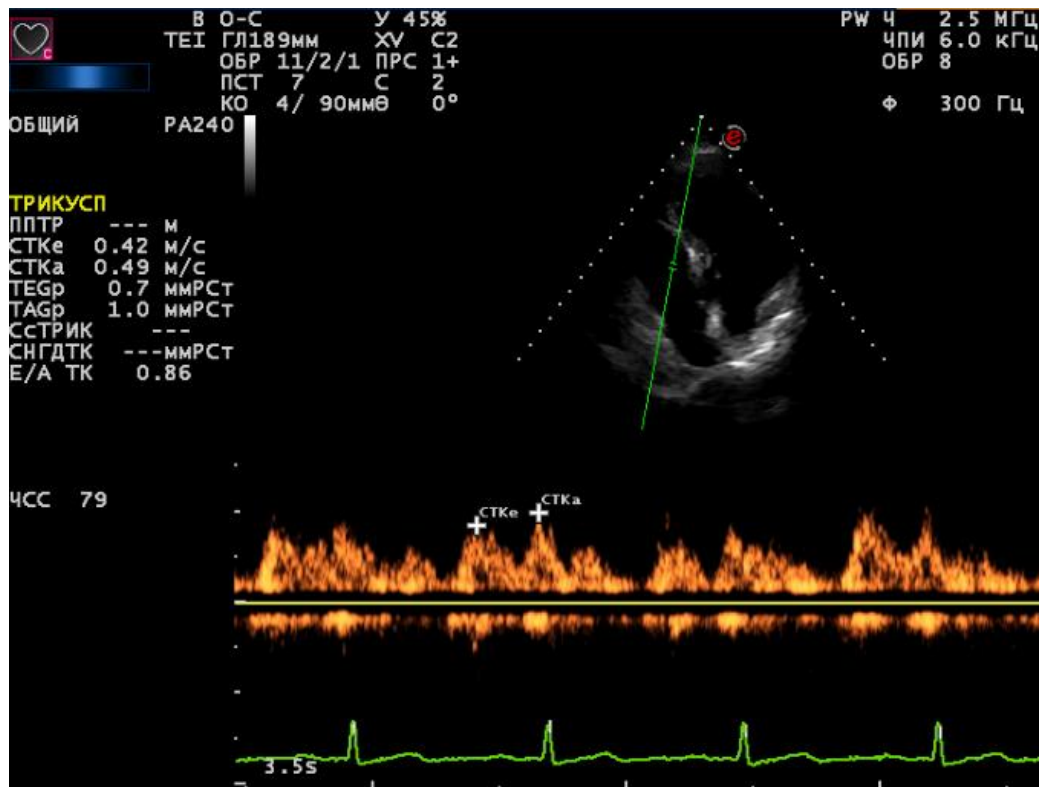
По данным ЭХОКГ: незначительное уплотнение аорты, ФВ-72%, увеличение ЛП, нарушение диастолической функции обоих желудочков по 1 типу (рисунок 23).

А.





Б.



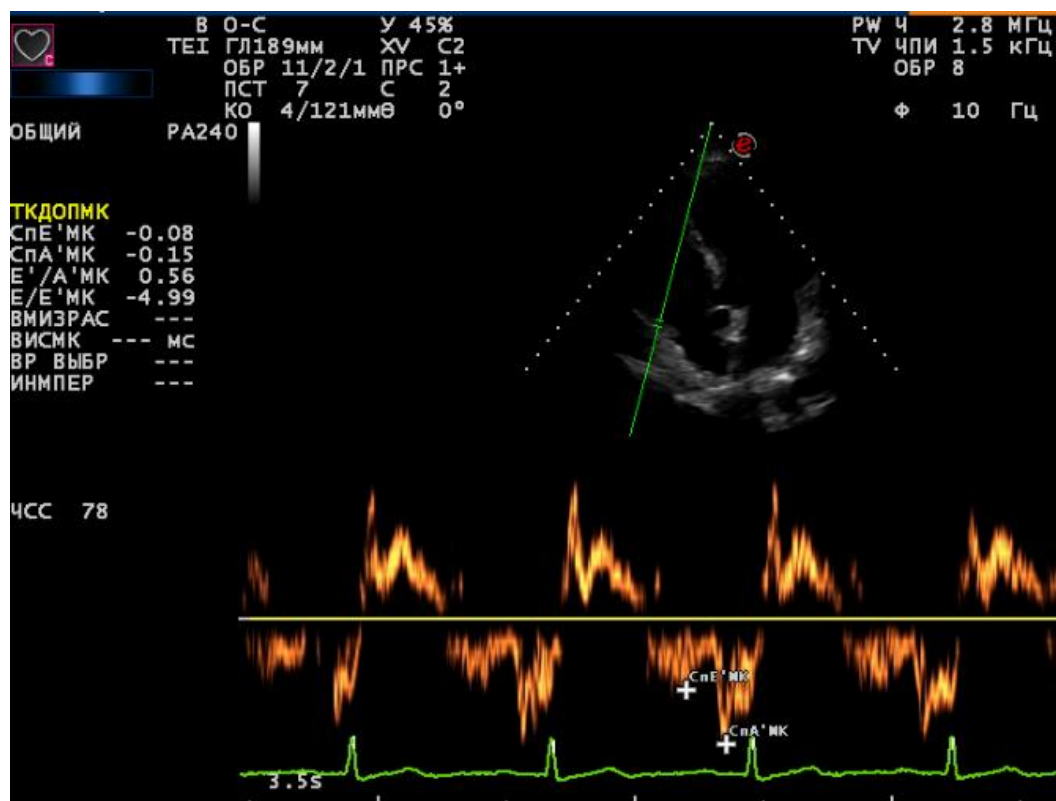


Рисунок 23 – Импульсно-волновая и тканевая доплерография пациентки Ф: А – левый желудочек, Б – правый желудочек

Согласно критериям ACR 2014 выставлен диагноз: Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП «+», развернутая клиническая стадия, активность 3 (DAS28-СРБ=8,0), не эрозивный (рентгенологическая стадия 2), ФК 3. Гипертоническая болезнь III стадия. Степень 1. Дислипидемия 2 б типа. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Кальциноз коронарных артерий. ХСН с сохраненной систолической функцией (ФВ-72%). Риск 4 (очень высокий).

Пациентке начата терапия метотрексатом 10 мг/неделю п/к с увеличением дозы до 20 мг/неделю в течение двух недель, бисопролол 2,5 мг/сутки, эпросартан 600 мг, аторвастатин 10 мг/сутки. Через 3 месяца в связи с отсутствием эффективности метотрексата в дозе 20 мг/неделю к терапии добавлен адалимумаб 40 мг п/к 1 раз в две недели.

При повторном визите через 18 месяцев у пациентки отсутствует суставной синдром, одышка, сердцебиения не беспокоят.

Объективно: Число болезненных суставов-2, число припухших суставов – 2. ИМТ=31,3 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД-16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС=70 уд/мин, АД справа=120/80 мм.рт.ст., АД слева =130/80 мм.рт.ст., отеков нет. Печень не увеличена. Отеки не выявлены.

В лабораторных исследованиях отмечается нормализация показателей СОЭ до 18 мм/ч, СРБ до 0,08 Мг/л, липидного обмена (ОХС-4,49 ммоль/л, ХС-ЛПВП-1,04 ммоль/л, ХС-ЛПНП-2,84 ммоль/л, ТГ-1,42 ммоль/л). Уровень NT-proBNP равен 118,5 пг/мл.

По данным СМАД регистрируется систоло-диастолическая артериальная нормотония со средним САД/ДАД днем – 112/77мм.рт.ст., среднее САД/ДАД ночь – 106/70 мм.рт.ст. Суточный профиль АД нарушен: САД «нон-диппер», ДАД «нон-диппер» (рисунок 24).

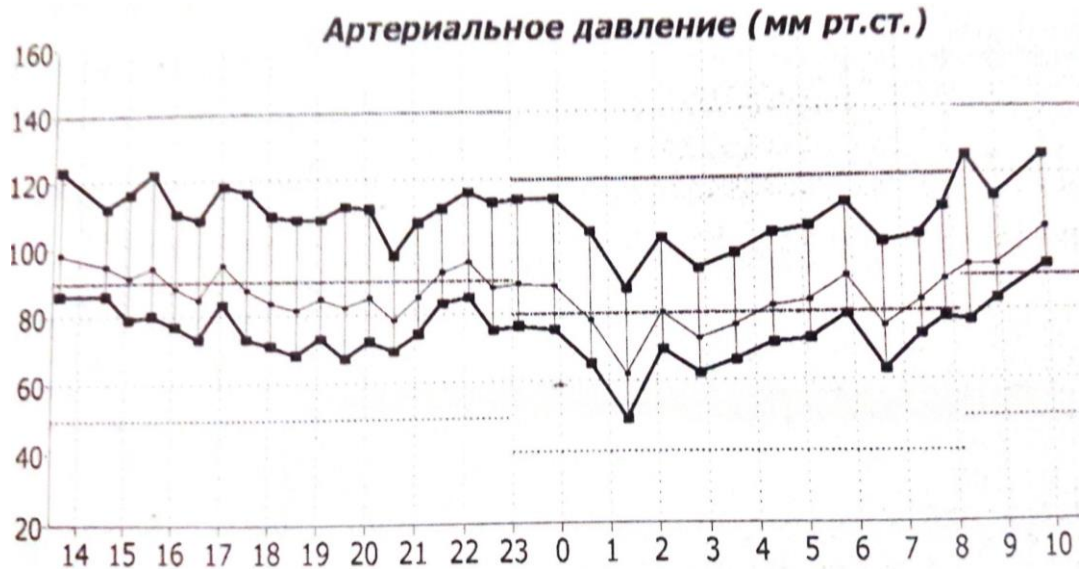


Рисунок 24 – Суточный профиль АД у пациентки Ф.

По данным ЭХОКГ: незначительное уплотнение аорты, ФВ-69%. В динамике отмечается нормализация диастолической функции левого и правого желудочков.

Таким образом, на фоне терапии МТ и ГИБП (адалимумаб) и кардиопротективными препаратами у пациентки с РА через 18 месяцев терапии

отмечается снижение активности заболевания ($DAS28\text{-CRP} = 2,34$), отсутствуют одышка, отеки на нижних конечностях, нормализация АД как при офисном измерении, так и по данным СМАД, нормализовался уровень NT-proBNP и диастолическая функция обоих желудочков.

Клинический случай 2.

Пациентка К., 58 лет поступила с жалобами на боли и припухание в мелких суставах кистей и стоп, повышение АД.

Из анамнеза известно, что суставной синдром беспокоит около 4 месяцев, по поводу которого обратилась к ревматологу. Около 5 лет отмечает повышение АД до максимальных значений 160/90 мм.рт.ст. Гипотензивную терапию не принимает. Около двух лет впервые выявлена дислипидемия, статины не принимала. Менопауза с 51 лет. Наследственность отягощена: у отца ОНМК в 54 года.

Объективно: Число болезненных суставов – 2, число припухших суставов – 2. ИМТ=32,9 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД-14 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=74 уд/мин, АД справа=152/106 мм.рт.ст., АД слева =147/102 мм.рт.ст., отеки стоп. Печень не увеличена.

В лабораторных исследованиях обращает на себя внимание повышение СОЭ до 22 мм/ч, СРБ до 6,5 Мг/л, АЦЦП-84 ЕД/мл, РФ-67,7 МЕ/мл, нарушения липидного обмена (ОХС-5,7 ммоль/л, ЛПВП-1,67 ммоль/л, ЛПНП-4,35 ммоль/л, ТГ-0,62 ммоль/л). Уровень NT-proBNP равен 114,7 пг/мл.

Рентгенография легких без особенностей.

УЗДГ брахиоцефальных артерий: атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимых стенозов. ТИМ справа – 1,139 мм, ТИМ слева – 0,967 мм.

МСКТ сердца с определением коронарного кальциноза. Индекс Агатстона – 0.

По данным СМАД регистрируется систоло-диастолическая артериальная гипертензия со средним САД/ДАД днем – 144/85мм.рт.ст., среднее САД/ДАД

ночь – 142/83мм.рт.ст. Суточный профиль АД нарушен: САД «нон-диппер», ДАД «нон-диппер» (рисунок 25).

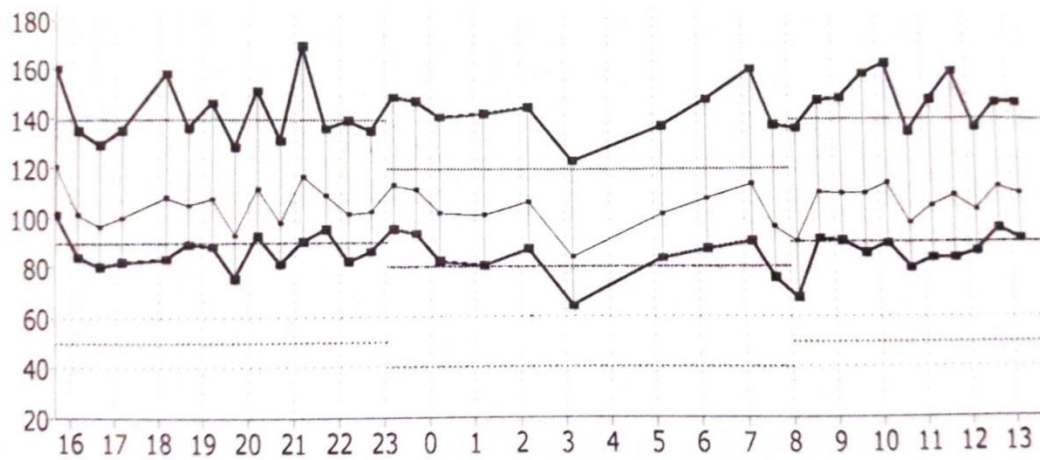
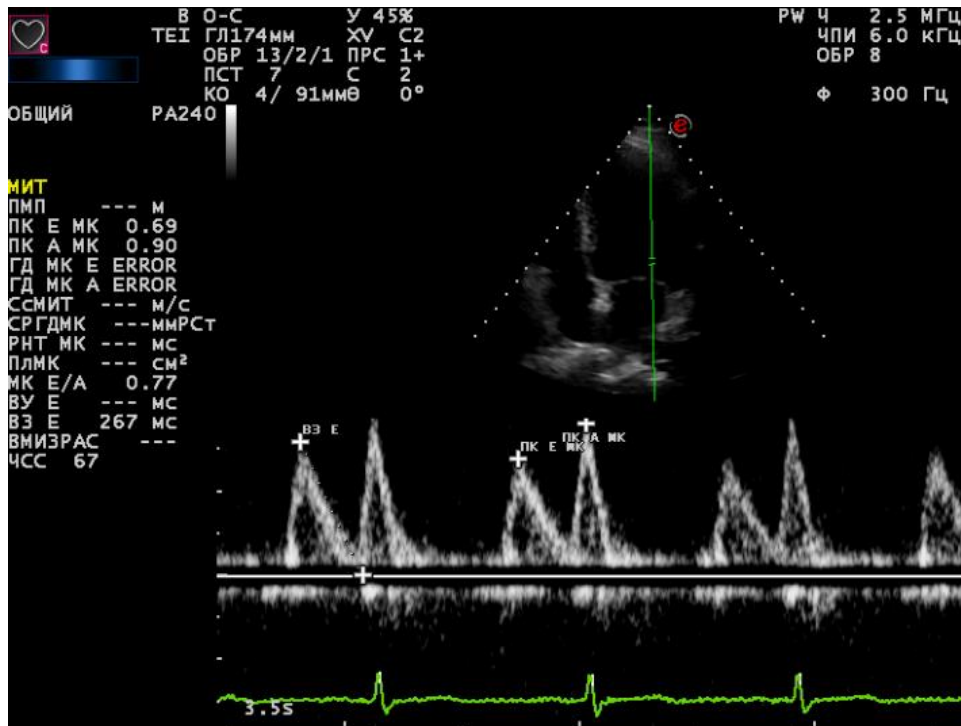


Рисунок 25 – Суточный профиль АД пациентки К.

По данным ЭХОКГ: незначительное уплотнение аорты, дилатация обоих предсердий. ФВ-66%. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1 типу. Гипертрофия левого желудочка. АК и МК без патологии (рисунок 26).



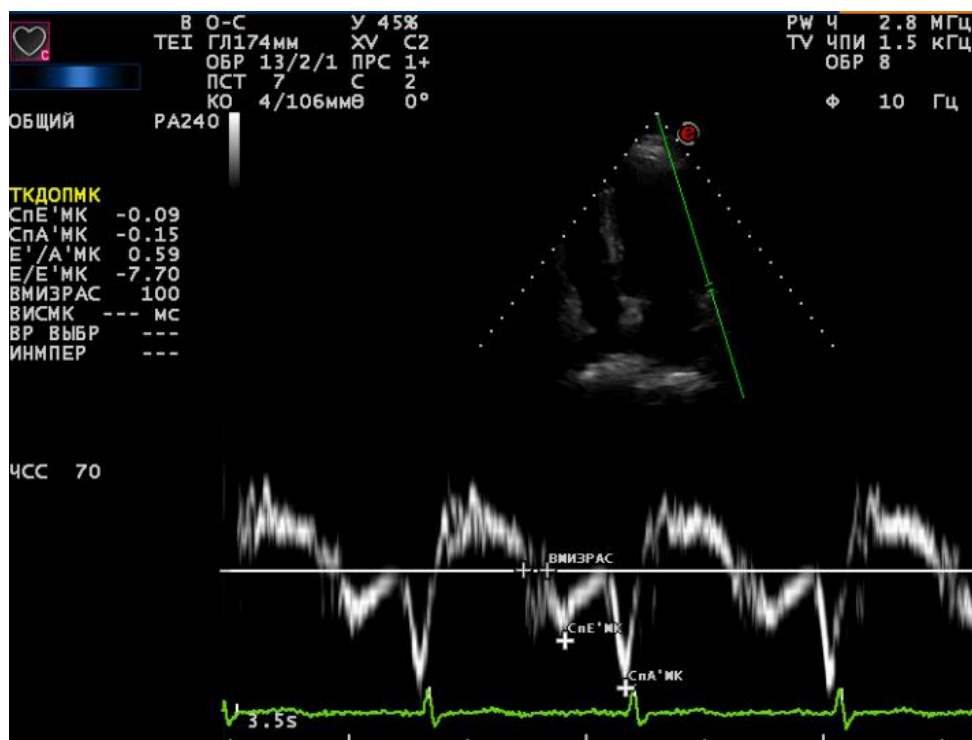


Рисунок 26 – Импульсно-волновая и тканевая доплерография пациентки К.

По данным клинико-лабораторных и инструментальных исследований выставлен диагноз: Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП «+», развернутая клиническая стадия, активность 2 (DAS28-СРБ=3, 2), не эрозивный (рентгенологическая стадия 2), ФК 1. Гипертоническая болезнь II стадия. Степень 2. Дислипидемия 2а. Риск 3. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа.

Пациентке начата терапия метотрексатом 10 мг/неделю п/к с увеличением дозы до 25 мг/неделю в течение двух недель, бисопролол 2,5 мг/сутки, амлодипин 2,5 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки. Через 3 месяца в связи с отсутствием эффективности метотрексата в дозе 20 мг/неделю к терапии добавлен адалимумаб 40 мг п/к 1 раз в две недели.

При повторном визите через 18 месяцев у пациентки отсутствует суставной синдром.

Объективно: Число болезненных суставов-0, число припухших суставов – 0. ИМТ=32, 9 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД-15 в минуту.

Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=64 уд/мин, АД справа=120/70мм.рт.ст., АД слева =120/70 мм.рт.ст., отеков нет. Печень не увеличена.

В лабораторных исследованиях отмечается нормализация показателей СОЭ до 5 мм/ч, СРБ до 2,9 Мг/л. Уровень NT-proBNP-31,28 пг/мл. Сохранялось нарушение показателей липидного обмена (ОХС-5,97ммоль/л, ЛПВП- 1,11 ммоль/л, ЛПНП-4,19 ммоль/л, ТГ-1,38 ммоль/л).

По данным СМАД регистрируется систоло-диастолическая артериальная нормотония со средним САД/ДАД днем – 112/77 мм.рт.ст., среднее САД/ДАД ночь – 106/70 мм.рт.ст. Суточный профиль АД нарушен: САД «нон-диппер», ДАД «нон-диппер» (рисунок 27).



Рисунок 27 – Суточный профиль АД у пациентки К.

По данным ЭХОКГ в динамике уменьшилась толщина миокарда левого желудочка, нормализовалась диастолическая функция левого желудочка, в остальном без существенной динамики.

Пациентка самостоятельно через 5 месяцев отменила аторвастатин (по собственной инициативе), и в виду развития гипотонии прекратила прием амлодипина.

Таким образом, на фоне терапии МТ и ГИБП (адалимумаб) и кардиопротективными препаратами у пациентки с РА с бессимптомной ДДЛЖ

через 18 месяцев терапии отмечается снижение активности заболевания (DAS28-СРБ = 2,1), отсутствуют отеки на нижних конечностях, нормализация АД как при офисном измерении, так и по данным СМАД, нормализовался уровень NT-proBNP и диастолическая функция левого желудочка.

Таким образом, у больных ранним РА с высокой активностью заболевания с помощью противоревматической и кардиопротективной терапии наблюдается нормализация уровня NT-proBNP и диастолической функции ЛЖ и ПЖ.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование является первой отечественной работой, направленной на изучение распространенности ХСН у больных ранним РА до назначения БПВП, ГК и влияния противоревматической терапии на течение ХСН и профилактику ее развития.

В нашей когорте больных ранним РА клинически выраженная ХСН диагностирована у 33% больных. Имеются данные о том, что у пациентов с РА уже в дебюте заболевания ХСН диагностируется у 0,7% больных, а через 15 лет встречается уже у 10% больных [151]. В датском популяционном исследовании продемонстрировано увеличение риска развития ХСН в 2,38 раза от дебюта и в течение первого года заболевания [37]. По разным данным у больных РА ХСН распространена от 2,4 до 11,6% [34, 37, 38, 45]. Такую существенную разницу в диагностике ХСН можно объяснить тем, что в нашей когорте у всех больных была умеренная или высокая активность заболевания, тогда как в представленных исследованиях пациенты были с низкой или умеренной активностью РА. Кроме того, во многих исследованиях учитывалась только клинически выраженная ХСН, требующая госпитализации, без проведения ЭХОКГ с ТДГ и определения уровня NT-proBNP [45]. Так, по нашим данным клинические симптомы ХСН продемонстрировали низкую ППЦ для верификации диагноза (одышка -33%, отеки лодыжек -35%, утомляемость -38%). В исследовании Schau T. и соавт. также выявили у больных РА низкую ППЦ для одышки – 42%, отеки – 39%, хрипы в легких – 38%, у пациентов в контроле отмечена для отеков более высокая ППЦ-67% [46]. Эти данные подтверждают трудность диагностики ХСН у больных РА и необходимость применение инструментальных и лабораторных методов для верификации диагноза.

У больных ранним РА ХСН представлена в основном за счет СНсФВ. Наши данные согласуются с результатами исследований, представленных в литературе. По данным Schau T. и соавт. СНсФВ выявлена у 23% больных РА [46]. Liang K. и соавт. выявили, что у больных РА с ХСН ФВ была выше, чем у

пациентов с ХСН без РА (ФВ-50% и ФВ-47%, $p < 0.007$) и представлена диастолической ХСН [152].

В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с ранним РА моложе 60 лет ХСН выявлена в 50% случаев, что согласуется с данными других исследователей [49]. При проведении многофакторного анализа мы выявили факторы, ассоциирующиеся с ХСН у больных ранним РА. В прогностическую модель вошли наличие АО, ДЛП, уровень САД, ТИМ, ИБС, а также уровень СРБ. По данным Wolfe F. и соавт. факторы риска развития ХСН у больных РА не отличались от общей популяции (АГ, перенесенный ИМ, диабет и возраст) [49]. Также по данным Davis J. и соавт. у больных РА с ХСН выше были показатели ИМТ (23% и 10% ($p = 0.002$), САД (ОШ: 0, 58; 95% ДИ 0.38 – 0.89) и ДАД (ОШ: 0.34; 95% ДИ: 0.19 – 0.60) по сравнению с пациентами без РА с ХСН [41]. Schau T. и соавт. показали, что у больных РА с ХСН частота АГ достигает 84%, тогда как у пациентов без ХСН – 47%, а также показали, что повышение уровня СРБ > 10 мг/л увеличивает риск развития ХСН у больных РА (ОШ 2.6, 95% ДИ 0.8–8.0) [46]. Таким образом, на развитие ХСН у больных РА оказывают как ТФР, ССЗ, так и наличие воспаления.

Нами впервые выявлена высокая частота ДДЛЖ (48%) и ДДПЖ (23%) у больных ранним РА до назначения БПВП. Эти данные показывают, что частота ДД у больных ранним РА сопоставима с таковой в ранее проведенных исследованиях у пациентов с длительностью РА более 5 лет [8, 10, 106, 153]. Высокая распространенность ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА подтверждает наличие высокого КВР уже на ранней стадии заболевания. К подобному мнению пришли и Myasoedova E. и соавт. [104], которые выявили, что ХСН развивается у больных до дебюта РА, усугубляется после появления клиники РА и развития внесуставных проявлений, особенно у РФ-позитивных пациентов с ускоренным СОЭ. Gonzales-Gay M. и соавт. также выявили, что риск развития ХСН увеличивается вскоре после дебюта РА [154].

В нашей когорте возраст больных ДДЛЖ и ДДПЖ был достоверно выше, чем у пациентов без ДД. Montecusso C. и соавт. также выявили, что соотношение

Е/А у больных РА коррелирует с возрастом пациентов [114]. Эти результаты были сопоставимы со многими другими исследованиями, которые доказали ухудшение параметров диастолической функции в зависимости от возраста. Однако снижение показателя Е/А наблюдалось в более раннем возрасте у пациентов с РА по сравнению с контролем, что указывает на раннее ухудшение диастолической функции [155, 156].

Мы не выявили связи между ДД и длительностью РА, в отличие от ранее проведенных исследований, что возможно связано с малой длительностью РА в нашей когорте больных.

Другим важным отличием нашего исследования пациентов с ранним РА было включение всех больных, в том числе с наличием ТФР ССЗ и ССЗ. Так, АГ зарегистрирована у 62 % больных ранним РА. Частота ее была ожидаемо выше у больных с наличием ДДЛЖ и ДДПЖ, чем у пациентов без ДД. Liang К.Р. и соавт. также выявили высокую распространенность АГ (64%) среди пациентов с РА и ДДЛЖ [152].

По данным Фрамингемского исследования АГ является одной из ведущих причин развития ХСН в общей популяции [26]. Wolfe F. и соавт. была выявлена сильная взаимосвязь между АГ и развитием ХСН у больных РА [3]. В тоже время по данным Garza-García С. и соавт. у пациентов с ДДЛЖ и длительностью РА более 8 лет АГ выявлена в 51%, но частота АГ не различалась между пациентами с ДД и без ДД [105]. Nicola P. и соавт. также не нашли связи между АГ и риском развития ХСН у пациентов с РА при наблюдении в течение 11,8 лет [34].

В нашем исследовании ДЛП встречалась у 74% больных. ДЛП выявлялась чаще у больных как с ДДЛЖ, так и ДД обоих желудочков, но не за счет увеличения уровней ОХС и ХС-ЛПНП, а за счет снижения концентрации ХС-ЛПВП и увеличения уровня ТГ. Мы выявили статистически значимые связи между эхокардиографическими показателями, отражающими наличие ДД, и уровнем ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, что также может указывать на важную роль ДЛП в развитии ДД. Важно отметить, что у пациентов с низкой концентрацией ХС-ЛПВП в крови показатели Е/А ЛЖ и Е' ПЖ были достоверно

ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем ХС-ЛПВП. Liang К. и соавт. зарегистрировали наличие ДЛП у 40% больных РА с ДДЛЖ [152]. По данным Garza-García С. и соавт. в исследуемой когорте у больных с РА выявили, что наличие ДЛП является одним из факторов риска развития ДДЛЖ [105]. Obradovic-Tomasevic В. и соавт. также зарегистрировали, что высокие уровни ОХС и ТГ коррелировали с наличием ДДЛЖ [157].

Курение является доказанным фактором риска развития ХСН. По нашим данным частота курения среди больных ранним РА была не высокой (22%), но пациенты с наличием ДДЛЖ курили достоверно чаще.

В исследуемой когорте больных с ранним РА ожирение встречалось более чем у половины пациентов (54%), и ИМТ был достоверно выше в группе больных с ДД обоих желудочков, а также у пациентов как с клинически выраженной ХСН, так и бессимптомной ДДЛЖ. В исследованиях Garza-García С. и соавт. [105], Liang К.Р. и соавт. ИМТ у пациентов с ДДЛЖ и без ДД не различался [152]. В 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с 25,4 до 26 кг/м². Повышение ИМТ > 28 кг/м² являлось независимыми факторами риска тяжёлого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии заболевания, высокого НАQ, ВАШ), ускоренного развития ССО и СД [158]. По данным ряда авторов, ожирение может приводить к развитию ХСН с помощью различных механизмов (увеличение объема циркулирующей крови, увеличение сердечного выброса, ГЛЖ, ДДЛЖ, ожирение сердца) [158, 159]. Кроме того, имеются данные о более низком значении ИМТ у больных РА с ХСН, чем в группе контроля без РА [160]. Как известно, кахексия у больных РА является предиктором неблагоприятного исхода ССЗ, в отличие от повышенного значения ИМТ [161]. Однако, влияние кахексии у больных РА на ХСН требует дальнейшего изучения.

Нами зарегистрирован СД 2 типа у 7% больных ранним РА, его частота среди пациентов с ДД и без ДД не различалась. Однако уровень глюкозы был выше в группе больных с ДД. В исследованиях Liang К. Р. и соавт., Garza-García С. и соавт. зарегистрирована более высокая частота СД (11% и 17%,

соответственно) [105, 152]. Это можно объяснить тем, что в обоих исследованиях 27% больных принимали ГК. В нашем исследовании пациенты ранним РА не получали ГК. СД также является фактором риска развития ХСН. По данным двух проспективных исследований периферическая инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе увеличивают риск развития ХСН [162, 163].

Нами зарегистрировано 16% случаев ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный ИМ) у больных ранним РА, причем достоверно чаще в группе с ХСН и бессимптомной ДДЛЖ. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными Liang К.Р. и соавт. [152]. Кроме того, ряд исследований подтвердили увеличение риска развития ИМ в 2-4 раза среди больных РА по сравнению с пациентами без РА [54, 56]. Wolfe F. и др. показали, что перенесенный в течение 6 месяцев ИМ или наличие ИМ в анамнезе коррелирует с развитием ХСН у больных с РА (ОР 16,1 (95% ДИ 11,0-23,7) и 6,6 (95% ДИ 5,4-8,0) соответственно) [49].

Нами впервые были выявлены факторы, ассоциирующиеся с риском развития бессимптомной ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА. В результате выполненной пошаговой множественной регрессии была получена модель факторов, которые наиболее значимо взаимосвязаны с ДДЛЖ (возраст, СОЭ, ХС-ЛПВП, ГЛЖ, АГ) и с ДДПЖ (возраст, ТГ, DAS28, ИМТ). Следует отметить, что ряд факторов аналогичны для ДД обоих желудочков (возраст, показатели активности РА, нарушения липидного спектра крови), что может указывать на тесные взаимосвязи между ЛЖ и ПЖ.

Мы впервые продемонстрировали изменение эхокардиографических показателей у пациентов с ранним РА. Отмечена высокая частота изменения геометрии ЛЖ по данным ЭХОКГ у больных ранним РА, особенно у пациентов с ДД. Наиболее частым вариантом изменения геометрии ЛЖ у больных как с ДДЛЖ, так и с ДД обоих желудочков являлось КРМЛЖ (68% - 65% соответственно). ЭГМЛЖ выявлялась крайне редко (у одного пациента с ДД обоих желудочков и одного пациента без ДД). У больных с ХСН достоверно чаще выявляется КРМЛЖ, чем у пациентов без ХСН. Колотова Г.Б. выявила изменение

нормальной геометрии ЛЖ в 65,1% случаев у больных с серопозитивным РА [164]. В исследовании, проведенном Schau T. и соавт. также наблюдалось превышение КРМЛЖ у больных РА и ХСН по сравнению с пациентами без РА (48% и 17%, $p=0,001$) [46]. Предполагается, что сферизация левого желудочка является не только ранним признаком повреждения миокарда, но и пусковым моментом для развития ХСН [164]. В нашем исследовании у больных ранним РА ФВ ЛЖ была выше 60%, за исключением одного пациента, и достоверно не различалась у больных с ДД и без ДД. В ряде исследований так же были выявлены высокие показатели ФВ ЛЖ у больных РА [152, 165]. Можно предположить, что ХСН у больных РА развивается в основном за счет нарушения диастолической функции миокарда.

Мы также обнаружили взаимосвязь между эхокардиографическими параметрами, характеризующими диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ, и маркерами воспаления, усиливающимися при поправке на возраст, что отражает важную роль хронического воспаления в развитии ДДЛЖ и ДДПЖ вне зависимости от возраста. В литературе представлены данные о связи между изменениями эхокардиографических параметров и маркерами воспаления. По результатам исследования Красносельского М. И. и соавт., пики S и A на некоторых сегментах ЛЖ у больных РА коррелировали с СРБ и СОЭ (коэффициент корреляции от 0,29 до 0,46) [166]. По данным Abdul Muizz A.M. и соавт., статистически значимая корреляция выявлена между СОЭ и E/A, E' (коэффициент корреляции 0,281 и 0,30) ($p=0,041$ и $0,016$ соответственно) [10]. Arnab B. и соавт. выявили высокую частоту ДДЛЖ у больных с АЦЦП-положительным РА [167], а Obradovic-Tomasevic B. и соавт. [157] – более низкие значения E/A ЛЖ у пациентов с РФ-позитивным РА. Yazici D. и соавт. обнаружили, что СРБ оказывает наибольшее влияние на развитие ДД у пациентов с РА [121]. Nicola P. и соавт. выявили, что пациенты с РА и развившейся ХСН имели более высокую СОЭ на момент постановки диагноза, чем через 6 месяцев после постановки диагноза. У пациентов со скрытой ХСН или наличием ИБС было показано, что при повышении уровня интерлейкина-6, СРБ, ФНО- α , риск

развития ХСН в 2-4 раза выше, чем у пациентов с низкими уровнями этих маркеров и медиаторов воспаления [168]. Также Tomas L. и соавт. показали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем ФНО- α и отношением Е/А [169]. Эти данные подтверждают, что хроническое, медленно протекающее воспаление в миокарде приводит к фиброзу, что так же может способствовать развитию ДД у больных РА.

На сегодняшний день выполнено лишь небольшое количество исследований по изучению ДДПЖ [9, 10, 152]. В нашем исследовании ДДПЖ встречалась только в сочетании с ДДЛЖ. Кроме того, у пациентов ранним РА с наличием ДДЛЖ в сочетании с ДДПЖ была более высокая активность заболевания, чаще выявлялись ТФР и ССЗ. Основной причиной развития ДДПЖ на фоне имеющейся ДДЛЖ являются ДДЛЖ патофизиологические связи между желудочками [170], реализующимися по нескольким механизмам: 1) левожелудочковая недостаточность увеличивает постнагрузку за счет увеличения давления в легочных венах и, в конечном счете давления в легочной артерии, в качестве защитного механизма против развития отека легких [171]; 2) ишемия миокарда ЛЖ может приводить к снижению коронарной перфузии ПЖ; 3) взаимосвязь обоих желудочков через межжелудочковую перегородку; 4) расширение полости ЛЖ может ограничивать диастолическую функцию ПЖ [172]. Из-за многочисленных связей ЛЖ и ПЖ, влияющих на функцию ПЖ, а так же более выраженное влияние воспалительной реакции на функцию ПЖ, состояние ПЖ может представлять собой "общий конечный путь" в прогрессировании ХСН и, следовательно, может быть чувствительным индикатором надвигающейся декомпенсации или плохого прогноза [173].

В нашем исследовании впервые показано значительное увеличение уровня NT-proBNP (128,7 [65,1; 215,8] пг/мл) и частоты его повышенных значений (49%) у больных ранним РА до назначения противоревматической терапии по сравнению с группой контроля.

Представленные в настоящее время данные исследований по изучению уровня NT-proBNP противоречивы и проведены на группах больных с длительным течением РА.

По данным ряда исследований уровень NT-proBNP у больных с длительным РА выше, чем у здоровых лиц, и частота повышенных значений NT-proBNP достигает 11%-39% [15, 174]. Напротив, Crowson С. и соавт. отметили, что уровень NT-proBNP у больных РА сопоставим с контролем, хотя был несколько выше нормы (110 пг/мл) [129]. Различия могут быть обусловлены разной выборкой пациентов с РА по длительности течения и активности РА.

В нашей работе показана взаимосвязь уровня NT-proBNP и возраста. В большинстве работ, посвященных изучению уровня NT-proBNP у больных РА, также выявили влияние возраста на уровень NT-proBNP [175, 176]. NT-proBNP может играть значительную роль в модуляции иммунной и эндокринной систем. Натрийуретические рецепторы находятся на мембранах иммунных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты. Изменения в иммунной и эндокринной системах влияют на процесс старения [177]. Эти данные, а также взаимосвязь уровня NT-proBNP и возраста, приводят к гипотезе, что более высокие уровни NT-proBNP у пациентов с РА могут быть связаны с ускоренным старением [178].

В нашем исследовании пациенты с повышенным уровнем NT-proBNP отличались более высокими значениями ИМТ. Как уже было указано выше, увеличение ИМТ приводит к более тяжелому течению РА, поражению ССЗ, что в свою очередь может объяснить увеличение концентрации уровня NT-proBNP у больных РА [179].

Нами также впервые показано, что у больных ранним РА с предшествующими ССЗ (ИБС, ХСН, АСА, ККА) уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем у пациентов без ССЗ. В тоже время, большинство исследований по изучению уровня NT-proBNP у больных РА, проводились у пациентов без ССЗ.

Мы выявили достоверное увеличение ТИМ сонных артерий у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP. Targonsca-Stepniak В. и соавт. также обнаружили увеличение значений ТИМ у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP, по сравнению с больными РА с нормальным уровнем NT-proBNP ($0,79 \pm 0,11$ мм и $0,73 \pm 0,16$ мм, $p < 0,04$) [180]. В группах больных с ранним РА с повышенным и нормальным уровнем NT-proBNP активность РА была несколько выше в группе с повышенным уровнем NT-proBNP, а уровень СРБ был достоверно выше, чем в группе с нормальным уровнем NT-proBNP. С одной стороны, высокая активность заболевания может приводить к одновременному повышению уровня NT-proBNP и утолщению ТИМ. С другой стороны, имеются данные, касающиеся взаимосвязи уровня NT-proBNP не только с тяжестью ХСН, но и распространенностью коронарного атеросклероза при остром коронарном синдроме (ОКС) [181]. Есть данные о синтезе NT-proBNP эндотелием сосудов, что может объяснять зависимость его концентрации от тяжести атеросклероза [182]. В исследовании Sahinarislan А. и соавт. выявлена связь концентрации NT-proBNP с количеством и степенью стенозирования пораженных атеросклерозом коронарных артерий [183]. Барбараш О.Л. и соавт. продемонстрировали, что с увеличением количества пораженных атеросклерозом некоронарных бассейнов, возрастают средние значения NT-proBNP. После поправки по возрасту, клиническим проявлениям ХСН, миокардиальной дисфункции разница уровней NT-proBNP сохранилась в зависимости от выраженности мультифокального атеросклероза [184].

Известно, что повышенный уровень NT-proBNP ассоциируется с наличием ХСН у больных в общей популяции [185]. С учетом данных общей популяции ожидаемо, что высокие уровни NT-proBNP были выявлены у всех больных с ранним РА и ХСН.

В нашей когорте больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP отмечались более высокие значения уровня СРБ. Maradit-Kremers Н. и соавт. выявили, что в течение 6 месяцев до постановки диагноза ХСН у больных РА уровень СОЭ превышал норму [168]. Они предположили, что воспаление

приводит к нарушению функции сердечной мышцы. Значимую роль воспаления в повышении уровня NT-proBNP доказывает и тот факт, что у пациентов на терапии ингибиторами ФНО- α отмечалось закономерное снижение уровня СОЭ и уровня NT-proBNP [169]. Эти данные подтверждают, что существенную роль в поражении сердечной мышцы у больных РА оказывает воспаление.

По данным эпидемиологического анализа выявлено влияние воспаления на уровень липидов крови. Сформулировано понятие о «липидном парадоксе» у пациентов с РА. Показано, что более низкие уровни ОХС и ЛПНП сопряжены с высоким риском кардиоваскулярных событий при высокой воспалительной активности РА [186]. Это подтверждают и наши данные, когда высокие значения СРБ сопряжены с более низкими значениями ОХС и ЛПНП у больных ранним РА до начала терапии.

При выполнении пошаговой множественной регрессии повышенный уровень NT-proBNP коррелировал с наличием ХСН, АСА, повышенным уровнем СРБ, ИМТ и низкими значениями ЛПНП. При исключении из анализа пациентов РА с ХСН, в модель вошли СРБ, ИБС, ТИМ. Таким образом, активность заболевания и наличие атеросклеротического процесса являются факторами, ассоциирующимися с повышением уровня NT-proBNP как у больных РА с наличием, так и без ХСН.

Мы впервые продемонстрировали, что уровень NT-proBNP и частота его повышенных значений были выше у больных ранним РА с ДДЛЖ, чем без ДДЛЖ. Сходные результаты получены у больных с длительным течением РА в нескольких других исследованиях [187, 188]. У пациентов с РА длительно протекающее хроническое воспаление приводит к развитию фиброза, что способствует развитию ДДЛЖ. Ее отличительными признаками являются замедленное расслабление, повышенное диастолическое давление в ЛЖ, сниженный сердечный выброс, что приводит к повышенной секреции NT-proBNP [123].

В общей популяции диагностически значимый уровень NT-proBNP для выявления стабильной ХСН составляет более 125 пг/мл с чувствительностью 88%

и специфичностью 92% [189]. В нашей когорте больных ранним РА уровень NT-proBNP равный 125 пг/мл продемонстрировал низкую ППЦ=41%. Для больных ранним РА оптимальной чувствительностью, специфичностью и ППЦ обладает более высокий уровень NT-proBNP равный 150,4 пг/мл (с чувствительностью 80% и специфичностью 79%). Tomáš L. и соавт. [169] так же показали низкую чувствительность/специфичность (69%/51%), положительную (34%) и отрицательную предсказательную ценность (19%) уровня NT-proBNP выше 125 пг/мл для выявления любой патологии сердца.

Также в общей популяции уровень NT-proBNP для выявления ДДЛЖ составляет 110 пг/мл с чувствительностью 72% и специфичностью 97% [190]. Чем обусловлены более высокие значения уровня NT-proBNP для ХСН у больных РА требует дальнейшего изучения, так как на повышение уровня NT-proBNP у больных РА оказывают влияние как поражение сердечной мышцы на фоне ХСН, так и воспаление при РА.

Особый интерес представляют данные Breunig M. и соав., полученные у больных РА. Выявлено, что уровень NT-proBNP выше 200 пг/мл является независимым предиктором неблагоприятных исходов ССЗ и смертности у больных РА наравне со SCORE [130]. Таким образом, наравне со SCORE возможно более удобным и информативным в оценке прогноза у больных РА будет использование уровня NT-proBNP.

Учитывая ключевую роль воспаления в патогенезе РА, важное значение играет назначение противовоспалительной терапии. Но в литературе сведений о влиянии противоревматической терапии на диастолическую функцию миокарда представлено мало и их выводы противоречивы.

В нашем исследовании впервые продемонстрирована динамика клинических проявлений ХСН, бессимптомных ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии в течение 18 месяцев наблюдения. На фоне противоревматической терапии у больных ранним РА отмечалось клиническое улучшение ХСН (уменьшились отеки на нижних конечностях и выраженность одышки). А также не было прогрессирования уже

существующей и развития новых случаев ХСН. Нормализация диастолической функции ЛЖ и ПЖ у больных с РА и ХСН была преимущественно у пациентов, получавших терапию МТ и ГИБП (71% и 75% соответственно).

Результаты исследований указывают на ключевую роль ФНО- α в патогенезе ХСН. Уровень ФНО- α увеличивается в крови при различных ССЗ, в том числе при миокардите, инфаркте миокарда и застойной сердечной недостаточности [191]. Исследования на мышах показали, что ФНО- α может усиливать апоптоз, гипертрофию, воспалительную реакцию, фиброз в клетках сердца и снижает уровень металлопротеиназы-9 в кардиомиоцитах [85]. ФНО- α стимулирует эффекты ангиотензина II, который способствует развитию гипертрофии миокарда [192]. Поэтому попытки лечения ХСН блокаторами ФНО- α были патогенетически обоснованны. Однако, по результатам нескольких исследований, применение ингибиторов ФНО- α при умеренной и тяжелой ХСН не приводило к улучшению состояния больных, а высокие дозы инфликсимаба, которые не используются в лечении РА, даже способствовали ухудшению течения ХСН [133, 134]. По результатам ряда исследований частота ХСН у больных РА, получающих терапию блокаторами ФНО- α или других ГИБП, либо не увеличивалась, либо даже снижалась [49, 193, 194]. Аналогичные эффекты были отмечены и при снижении активности на фоне приема МТ больными РА [195]. Так, по результатам исследования, проведенного К. Gong и соавт., у больных ХСН без РА на фоне терапии МТ и снижения провоспалительных цитокинов в крови отмечено увеличение уровня ФК по NYHA и теста с 6-ти минутной ходьбой [138]. Эти данные подтверждены в экспериментальной работе, проведенной Zang Z. на мышах *in vivo*, где МТ способствовал снижению ремоделирования миокарда и сохранению ФВ ЛЖ [196]. В нашем исследовании снижение активности РА ассоциировалось со снижением частоты ДДЛЖ и ДДПЖ, и были выявлены корреляционные связи между динамикой показателей активности РА (Δ СОЭ, Δ СРБ, DAS28) и эхокардиографическими показателями, отражающими функцию ЛЖ и ПЖ. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению скорости ДТ ПЖ у пациентов ранним РА через 18 месяцев наблюдения. Tomas L. и соавт. у больных

РА через 12 мес лечения инфликсимабом также выявили тенденцию к повышению показателей E/A, ФВ ЛЖ и снижение скорости ДТ ЛЖ [169]. Kobayashi Н. и соавт. выявили увеличение ФВ у больных РА на терапии тоцилизумабом [197], однако в нашей когорте больных ранним РА достоверной динамики ФВ ЛЖ не выявлено.

Во многих исследованиях по изучению влияния противоревматических препаратов на диастолическую функцию ЛЖ исключались пациенты с ССЗ [49, 169, 193, 194]. В нашем исследовании основным ССЗ у больных ранним РА была АГ. Выявлено, что фактором, существенно влияющим на динамику ДД, является эффективность контроля АД. Достижение целевых значений АД приводило к нормализации диастолической функции ЛЖ почти у 30% больных, а отсутствие эффективного контроля АД и сохраняющаяся умеренно-высокая активность РА способствовали поддержанию нарушений диастолической функции ЛЖ и появлению новых случаев ДДЛЖ. Динамика диастолической функции ЛЖ также зависела как от эффективности контроля АД, так и от снижения активности воспалительного процесса. Хорошо известно, что при повышении АД увеличивается нагрузка на миокард ЛЖ, сопровождающаяся гипертрофией, фиброзом кардиомиоцитов и повышением содержания коллагена в них. В основе развития ГЛЖ лежат в первую очередь патологические эффекты ангиотензина II, которые обусловлены стимуляцией AT1-рецепторов, вызывающие стимуляцию пролиферации кардиомиоцитов, а в последующем — фиброз, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток. Гипертрофия и дилатация ЛЖ затем приводят к изменениям геометрии, сферичности и нарушениям систолической и диастолической функции ЛЖ [198]. Поэтому для улучшения диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ необходим эффективный контроль АД.

В нашем исследовании впервые продемонстрировано у пациентов с ранним РА значимое снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии, более выраженное при назначении МТ в сочетании с ГИБП, вплоть до нормализации его концентрации у пациентов, достигших ремиссии. Kobayashi Н. и соавт. [197] обнаружили воспалительные изменения в миокарде по данным

магнитнорезонансной томографии с гадолинием у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP. Таким образом, NT-proBNP является значимым биомаркером субклинического поражения миокарда у пациентов с РА. Наблюдавшееся 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 [133, 198, 199]. 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. Bernatsky S. и соавт. показали, что на терапии МТ отмечалось снижение риска госпитализации по поводу застойной ХСН на 20% (относительный риск (ОР) 0,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,6-1,0) [200]. В когортном исследовании Myasoedova E. и соавт. [104] продемонстрировали снижение риска развития ХСН у больных РА, получавших МТ, по сравнению с пациентами без терапии (ОР 0,5, 95% ДИ 0,3-0,6). Gong K. и соавт. наряду со значимым снижением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ 6, ИЛ 10, металлопротеиназы 1, СРБ), обнаружили уменьшение ФК по NYHA, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы у больных ХСН на фоне терапии МТ [138]. У пациентов с длительным РА Peters L. и соавт. выявили у больных РА снижение уровня NT-proBNP на 18% на фоне лечения адалимумабом и связь динамики этого показателя с СОЭ [201]. Имеется всего лишь одно исследование, продемонстрировавшее снижение уровня NT-proBNP на 17% на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом [202]. Следует отметить, что в этой работе исходный уровень NT-proBNP был низким, и пациенты не достигли ремиссии РА.

Tomas L. и соавт. [169] выявили повышение уровня NT-proBNP и отсутствие его снижения у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом,

болезнью Крона и язвенным колитом после первой и последующей инфузии инфликсимаба. Однако после 6 и 12 месяцев терапии уровень NT-proBNP нормализовался, а также 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 ЛЖ на фоне снижения активности РА подтверждает и то, что нами выявлена взаимосвязь уровня NT-proBNP с изменением концентрации СРБ, что согласуется с данными ряда других исследователей. Так Provan S. и соавт. [13] выявили корреляционную связь между уровнем СРБ и NT-proBNP ($r=0,23$; $p<0,05$). Solus J. и соавт. также продемонстрировали в своей работе корреляционную связь между СРБ и NT-proBNP у больных РА ($r=0,21$; $p=0,001$) [188].

В литературе представлены данные и о влиянии других ГИБП на уровень NT-proBNP. Welsh P. и соавт. [203] проанализировали динамику содержания NT-proBNP у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) и в группе плацебо. Было выявлено несколько более выраженное снижение уровня NT-proBNP в группе больных, получавших ТЦЗ. Однако эти различия были недостоверными. Следует отметить, что у пациентов через 24 недели сохранялась высокая активность заболевания, длительность РА была более 7 лет.

Таким образом, обобщая данные нашего исследования, можно рекомендовать пациентам с РА с высокой активностью заболевания и серопозитивными по АЦПП и РФ, проводить скрининг ТФР ССЗ (АГ, ДЛП, ИМТ >25 кг/м²). При наличии которых необходимо проведение ЭХОКГ с импульсно-волновой и тканевой доплерографией, УЗДГ брахиоцефальных артерий, СМАД, определять уровень NT-proBNP для своевременной коррекции ТФР и лечения ССЗ. Только одновременная противоревматическая и кардиопротективная терапия приводит к эффективной профилактике и лечению ХСН.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного клинико-инструментального обследования больных РА установлено, что уже на ранней стадии заболевания отмечается повышение частоты ХСН. У 33% больных выявляется ХСН, преимущественно с сохраненной систолической функцией; причем у 23% из них – в возрасте моложе 60 лет. Факторами, способствующими развитию ХСН, являются абдоминальное ожирение, увеличение уровня систолического АД, С-реактивного белка, значений толщины комплекса интимы-медиа сонных артерий, наличие дислипидемии, ИБС. Согласно ROC-анализу диагностическая значимость изученных факторов оказалась высокой с 88% чувствительностью и специфичностью.

2. Клинические проявления ХСН у больных ранним РА неспецифичны и имеют низкую положительную предсказательную ценность (44%): одышка-33%, отеки лодыжек-35%, утомляемость-38%. Положительная предсказательная ценность диастолической дисфункции миокарда составила 69%. У больных ранним РА уровень NT-proBNP выше 150 пг/мл имеет более высокую положительную предсказательную ценность (75%), чем уровень 125 пг/мл (41%).

3. Уже на ранней стадии РА у 48% пациентов выявлена ДДЛЖ и у 23% – ДДПЖ. У 22% пациентов регистрировалась бессимптомная ДДЛЖ, у 10% – ДДПЖ. Среди пациентов с ДД преобладал I вид нарушений. Ремоделирование миокарда ЛЖ отмечено как у больных с ХСН (79%), так и без ХСН (30%). Факторами, влияющими на развитие бессимптомной ДДЛЖ, являются возраст, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, уровень липопротеидов высокой плотности, атеросклероз сонных артерий (R^2 -50%, $p < 0,001$); ДДПЖ – возраст, индекс массы тела, уровень триглицеридов, толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий, DAS28 (R^2 -37%, $p < 0,001$).

4. У больных ранним РА концентрация NT-proBNP достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). Повышенные значения NT-proBNP зарегистрированы в 49% случаев, как у пациентов с ХСН (100%), так и с бессимптомной ДДЛЖ (24%). Факторами, ассоциирующимися с бессимптомным

увеличением уровня NT-proBNP, являются уровень С-реактивного белка, наличие ИБС, толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий (R^2 -35%, $p < 0,001$). У больных РА отмечено достоверное снижение уровня NT-proBNP и частоты его повышенных значений на фоне снижения активности РА ($p < 0,0001$).

5. У больных ранним РА динамика показателей диастолической функции левого и правого желудочков на фоне противоревматической терапии была разнонаправленной. Улучшение диастолической функции ассоциируется со снижением активности заболевания и эффективным контролем АД. Нормализация диастолической функции правого желудочка отмечена преимущественно на комбинированной терапии МТ и ГИБП. Появление новых случаев ДДЛЖ и ДДПЖ ассоциируется с недостижением ремиссии заболевания и отсутствием контроля АД.

6. У больных ранним РА на фоне противоревматической терапии через 18 месяцев наблюдения отмечается улучшение течения ХСН, отсутствуют новые случаи ее развития. У пациентов с РА и ХСН нормализация уровня NT-proBNP отмечена в 64% случаев ($p < 0,001$). У 5 из 22 (22%) пациентов с ХСН в динамике отмечен регресс клинических проявлений ХСН, нормализация диастолической функции ЛЖ и уровня NT-proBNP на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В схему обследования больных РА необходимо включать оценку традиционных факторов риска ССЗ, ЭХОКГ с тканевой доплерографией, УЗДГ брахиоцефальных артерий, СМАД и определение уровня NT-proBNP для выявления бессимптомного течения диастолической дисфункции миокарда и верификации диагноза ХСН.

2. Для уменьшения гипердиагностики ХСН при скрининге предпочтительнее использовать уровень NT-proBNP равный 150 пг/мл.

3. Для нормализации диастолической функции миокарда, уровня NT-proBNP и профилактики развития ХСН, необходимо снижение активности заболевания и достижения эффективного контроля АД.

4. Комбинированная терапия МТ и ГИБП, преимущественно ингибиторами ФНО- α , у больных ранним РА с ХСН I-II ФК не только не приводит к декомпенсации ХСН, но и улучшает ФК, ассоциируется с нормализацией диастолической функции левого и правого желудочков, со снижением уровня NT-proBNP, что является дополнительным основанием для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новикова, Д. С. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Тер. архив. – 2009. – № 5. – С. 89-96.
2. Avina-Zubieta, J. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. Avina-Zubieta, H. Choi, M. Sadatsafavi [et. al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – № 59. – P. 1690-1697.
3. Wolfe, F. The mortality of rheumatoid arthritis / F. Wolfe, D.M. Mitchell, J.T. Sibley [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1994. – № 37(4). – P. 481-494.
4. Mutru, O. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis / O. Mutru, M. Laakso, H. Isomki // *Cardiology.* – 1989. – № 76. – P. 71-77.
5. Беленков, Ю.Н. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ю.Н. Беленков // *Сердечная недостаточность.* – 2009. – № 5(1). – С. 4-7.
6. Maradit-Kremers, H. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers, P.J. Nicola, C.S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 722-732.
7. Peters, M.J. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» / M.J. Peters, D.P. Symmons, D.W. McCarey [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – № 69. – P. 325-331.
8. Turiel, M. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis / M. Turiel, S. Sitia, F. Atzeni [et al.] // *Reumatismo.* – 2009. – № 61(4). – P. 244-253 (in Italian).
9. Kloch-Badelek, M. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds / M. Kloch-Badelek, T. Kuznetsova, W. Sakiewicz [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2012. – № 10. – P. 10-19.

10. Abdul Muizz, A.M. A cross-sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity / A.M. Abdul Muizz, M.S. Mohd Shahrir, S. Sazliyana [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2011. – № 14. – P. 18-30.
11. Rexhepaj, N. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease / N. Rexhepaj, G. Bajraktari, I. Berisha [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2006. – № 60(6). – P. 683-688.
12. Maisel, A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A.S. Maisel, P. Krishnaswamy, R.M. Nowak [et al.] // *N Engl J Med*. – 2002. – № 347. – P. 161-167.
13. Provan, S. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study / S. Provan, K. Angel, A. Semb [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – № 69. – P. 1946-1950.
14. Mirjafari, H. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR) / H. Mirjafari, P. Welsh, M. Suzanne [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – № 73. – P. 684-690
15. Moraes, J. NT-proBNP levels may be influenced by inflammation in active ankylosing spondylitis receiving TNF blockers: a pilot study / J. Moraes, A. Ribeiro, C. Saad [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2013. – № 32. – P. 879-883.
16. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Р.М. Балабанова // *Ревматология. Национальное руководство* / Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290-331.
17. Попкова, Т. В. Атеросклероз при ревматических заболеваниях / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // *Ревматология: клинические рекомендации*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 678-702.
18. Meune, C. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and metaanalysis / C. Meune, E. Touze, L. Trinquart [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2010. – № 103. – P. 253-261.

19. Van Halm, V.P. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study / V.P. Van Halm, V.P. Peters, M.J. Voskuyl [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68. – P. 1395-1400.
20. Nielen, M. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study [abstract] / M. M. Nielen, A. M. van Sijl, M. J. Peters [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2010. – № 62(Suppl 10). – P. 2211.
21. Van Halm, V.P. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis / V. P. Van Halm, M. M. Nielen, M. T. Nurmoahmed [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – № 66. – C. 184-188.
22. Holmqvist, M.E. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006 / M.E. Holmqvist, S. Wedren, L.T. Jacobsson [et al.] // *J Int Med.* – 2010. – № 268. – P. 578-585.
23. Maradit-Kremers, H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study / H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 402-411.
24. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) // *Сердечная недостаточность.* – 2013. – № 81(7). – С. 379-472.
25. Fonarow, G.C. Prevention of heart failure: effective strategies to combat the growing epidemic / G.C. Fonarow, T.B. Horwich // *Rev Cardiovasc Med.* – 2003. – № 4(1). – P. 8-17.
26. Paulu , W.J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 2539-2550.

27. Angeja, B.G. Evaluation and management of diastolic heart failure / B.G. Angeja, W. Grossman // *Circulation*. – 2003. – 107. – P. 659-663.
28. Chemla, D. Mechanics of Relaxation of the Human Heart / D. Chemla, C. Coirault, J. Hebert [et al.] // *News Physiol Sci*. – 2000. – № 15 (2). – P. 78–82
29. Драпкина, О. М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них / О. М. Драпкина, А. Н. Кабурова // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2012. -№ 13(5). – P. 310-316.
30. Villars, P. Role of diastole in left ventricular function: biochemical and biomechanical events / P. S. Villars, S. K. Hamlin, A. D. Shaw // *Am J Crit Care*. – 2004. – № 13. – P. 394-405
31. Kapila, R. Diastolic dysfunction / R. Kapila, R. Mahajan // *Critical Care & Pain*. – 2009. – № 9. – P. 29-33.
32. Wolfe, F. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis / F. Wolfe, B. Freundlich, W.L. Straus // *J Rheumatol*. – 2003. – № 30. – P. 36-40.
33. Gabriel, S.E. Comorbidity in arthritis / S.E. Gabriel, C.S. Crowson, W.M. O'Fallon // *J Rheumatol*. – 1999. – № 26. – P. 2475-2479.
34. Nicola, P.J. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years / P.J. Nicola, H. Maradit-Kremers, V.L. Roger [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2005. – № 52. – P. 412-420.
35. Norton, S. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome / S. Norton, G. Koduri, E. Nikiphorou // *Rheumatology*. – 2013. – № 52. – P. 99-110. doi:10.1093/rheumatology/kes262
36. Mantel, A. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure / A. Mantel, M. Holmqvist, D. C. Andersson, L. H. Lund, J. Askling // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – № 69(10). – P. 1275-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033.

37. Løgstrup, B. B. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study / B. B. Løgstrup [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2018. – № 48(5). – P. e12915. doi: 10.1111/eci.12915.
38. Khalid, U. Incident heart failure in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study / U. Khalid, A. Egeberg, O. Ahlehoff [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – № 7(2). – pii: e007227. doi: 10.1161/JAHA.117.007227
39. Pappas, D. A. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study / D. A. Pappas, F. Nyberg, J. M. Kremer [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2018. – doi: 10.1007/s10067-018-4113-3. [Epub ahead of print].
40. Vasan, R. S. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort / R. S. Vasan, M. G. Larson, E. J. Benjamin [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – № 33. – P. 1948-1955.
41. Davis III, J. M. The presentation and outcome of heart failure in persons with rheumatoid arthritis differs from that of the general population / J. M. Davis III, V. L. Roger, C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum* 2008. – № 58(9). – P. 2603–2611. doi:10.1002/art.23798.
42. Nicola, P. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis / P. Nicola, C. S. Crowson, H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54. – P. 60-7. doi: 10.1002/art.21560
43. Nicola, P. Is congestive heart failure the major contributor of the increased mortality in rheumatoid arthritis? / P. Nicola, C. S. Crowson, H. Maradit-Kremers // *Arthritis Rheum.* – 2004. – № 50. – P. S674.
44. Remes, J. Validity of clinical diagnosis of heart-failure in primary health-care / J. Remes, H. Miettinen, A. Reunanen // *Eur Heart J.* – 1991. – № 12. – P. 315-321.

45. Hunt, S. A. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary / S. A. Hunt, D. W. Baker, M. H. Chin [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – № 38. – P. 2101-2113.
46. Schau, T. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type / T. Schau, M. Gottwald, O. Arbach [et al.] // *J Rheumatol.* – 2015. – № 42(11). – P. 2029-2037. doi: 10.3899/jrheum.141647.
47. Mareev, V. Yu. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF) / V.Yu. Mareev, I. V. Fomin, F. T. Ageev, G. P. Arutyunov, Yu.L. Begrambekova, Yu.N. Belenkov [et al.] // *Russian Heart Failure Journal.* – 2017. – № 18 (1). – P. 3-40 (In Russ.) [Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев, и др. // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40]. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
48. Voskuyl, A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis / A.E. Voskuyl // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – № 45 (Suppl 4). – P. iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/kel313
49. Wolfe, F. Heart failure in rheumatoid arthritis: Rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy / F. Wolfe, K. Michaud // *Am J Med.* – 2004. – № 116. – P. 305-311.
50. Castañeda, S. Sex and cardiovascular involvement in inflammatory joint diseases / S. Castañeda, C. González-Juanatey, M.A. González-Gay // *Clinic Rev Allerg Immunol.* – 2017. doi 10.1007/s12016-017-8635-2 [Epub ahead of print].
51. Levy, D. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy, M.G. Larson, R.S. Vasan [et al.] // *J AmMed Assoc.* – 1996. – № 275. – P. 1557-1562.
52. Cathcart, E. S. Rheumatoid heart disease. A study of the incidence and nature of cardiac lesions in rheumatoid arthritis / E. S. Cathcart, D. H. Spodick // *J Med.* – 1962. – № 266. – P. 959-964.

53. Turner, L. W. Low diastolic pressure as a clinical feature of rheumatoid arthritis and its possible etiologic significance / L. W. Turner, J. Lansbury // *Am J Med Sci.* – 1954. – № 227. – P. 503-508.

54. Solomon, D. H. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D. H. Solomon, E. W. Karlson, E. B. Rimm // *Circulation.* – 2003. – № 107. – P. 1303-1307.

55. Rincon, I. D. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I. D. Rincon, K. Williams, M. P. Stern [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – № 44. – P. 2737-2745.

56. McEntegar, T. A. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis / T. A. McEntegar, H. A. Capell, D. Creran [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – № 40. – P. 640-644.

57. Pope, J. E. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood-pressure / J. E. Pope, J. J. Anderson, D. T. Felson // *Arch Intern Med.* – 1993. – № 153. – P. 477-484.

58. Kannel, W. B. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study / W. B. Kannel, R. D. Abbott // *N Engl J Med.* – 1984. – № 311. – P. 1144-1147.

59. Elhendy, A. Incidence and predictors of heart failure during long-term follow-up after stress Tc-99m sestamibi tomography in patients with suspected coronary artery disease / A. Elhendy, A. F. L. Schinkel, R. T. van Domburg [et al.] // *J Nucl Cardiol.* – 2004. – №11. – P. 527-533.

60. Park, Y. B. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound / Y. B. Park, C. W. Ahn, H. K. Choi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – № 46. – P. 1714-1719.

61. Gottdiener, J. S. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / J. S. Gottdiener, A. M. Arnold, G. P. Aurigemma [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – № 35. – P. 1628-1637.

62. He, J. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He, L. G. Ogden, L. A. Bazzano [et al.] // *Arch InternMed.* – 2001. – № 161. – P. 996-1002.
63. Dessein, P. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: Acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis / P. Dessein, A. Stanwix, B. Joffe // *Arthritis Res.* – 2002. – № 4. – P. R5.
64. Lebowitz, W. B. Heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease): a clinical and pathological study of 62 cases / W. B. Lebowitz // *AnnIntern Med.* – 1963. – № 58. – P. 102.
65. Siebert, S. Characteristics of rheumatoid arthritis and its association with major comorbid conditions: cross-sectional study of 502 649 UK Biobank participants / S. Siebert, D. Lyall, D. Mackay [et al.] // *RMD Open.* – 2016. – № 2. – P. e000267. doi:10.1136/rmdopen-2016-000267
66. Arnlov, J. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up / J. Arnlov, L. Lind, B. Zethelius [et al.] // *AmHeart J.* – 2001. – № 142. – P. 720-724.
67. Hallowell, R. W. lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced / R.W. Hallowell, M.R. Horton // *Drugs.* – 2014. – № 74. – P. 443-450. doi: 10.1007/s40265-014-0190-z
68. Kim, D. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis / D. Kim, S. Cho, C. Choi [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2017. – № 37(10). – P. 1735-1745. doi: 10.1007/s00296-017-3781-7.
69. Guedes, C. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: A case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients / C. Guedes, P. Bianchi-Fior, B. Cormier [et al.] *Cardiac // Arthritis Rheum.* – 2001. – № 45. – P. 129-135.
70. Svenson, K. L. Impaired glucose handling in active rheumatoid-arthritis: Relationship to peripheral insulin resistance / K. L. Svenson, T. Pollare, H. Lithell [et al.] // *Metabolism.* – 1988. – № 37. – P. 125-130.

71. Corrao, S. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis / S. Corrao, S. Messina, G. Pistone [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – № 167. – P. 2031-2038. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057.
72. Shingaki, M. A case of acute aortic insufficiency due to severe rheumatoid arthritis, showing progression in two weeks / M. Shingaki, Y. Kobayashi, H. Suzuki // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2014. – № 4(3). – P. 267-269. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.06.07
73. Symmons, D. P. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: Results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England / D. P. Symmons, C. R. Bankhead, B. J. Harrison [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. – № 40. – P. 1955-1961.
74. Zhou, Y.T. Lipotoxic heart disease in obese rats: Implications for human obesity / Y.T. Zhou, P. Grayburn, A. Karim [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – № 97. – P. 1784-1789.
75. Gvozdjakova, A. Effect of smoking on the oxidative processes of cardiomyocytes / A. Gvozdjakova, J. Kucharska, J. Gvozdjak // *Cardiology.* – 1992. – № 81. – P. 81-84.
76. Kubota, T. Expression of pro-inflammatory cytokines in the failing human heart: Comparison of recent-onset and endstage congestive heart failure / T. Kubota, M. Miyagishima, R. J. Alvarez [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2000. – № 19. – P. 819-824.
77. Levine, B. Elevated circulating levels of tumor-necrosis-factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer // *N Engl J Med.* – 1990. – № 323. – P. 236-241.
78. Rauchhaus, M. Cytokine parameters predict increased mortality in patients with chronic heart failure / Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP [et al.] // *Eur Heart J.* – 2000. – № 21. – P. 233.
79. Vasan, R. S. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham heart study / R. S.

Vasan, L. M. Sullivan, R. Roubenoff [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 1486-1491.

80. Torre-Amione, G. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart / G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee [et al.] // *Circulation*. – 1996. – № 93. – P. 704-711.

81. Cohn, J. N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – № 35. – P. 569-582.

82. Li, Y. Y. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy / Y. Y. Li, Y. Q. Feng, T. Kadokami [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – № 97. – P. 12746-12751.

83. Wilson, E. M. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure / E. M. Wilson, H. R. Gunasinghe, M. L. Coker [et al.] // *J Card Fail*. – 2002. – № 8. – P. 390-398.

84. Coker, M. L. Myocardial matrix metalloproteinase activity and abundance with congestive heart failure / M. L. Coker, C. V. Thomas, M. J. Clair [et al.] // *Am J Physiol*. – 1998. – № 274. – P. 1516-1523.

85. Sivasubramanian, N. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor / N. Sivasubramanian, M.L. Coker, K.M. Kurrelmeyer [et al.] // *Circulation*. – 2001. – № 104. – P. 826-831.

86. Berry, M.F. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling / M. F. Berry, Y. J. Woo, T. J. Pirolli [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2004. – № 23. – P. 1061-1068.

87. Hein, S. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: Structural deterioration and compensatory mechanisms / S. Hein, E. Arnon, S. Kostin [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 984-991.

88. Kobayashi, Y. Assessment of myocardial abnormalities in RA using comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study / Y. Kobayashi, J.T.

Giles, M. Hirano [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2010. – № 12(5). – P. R171. doi: 10.1186/ar3131

89. Recio-Mayoral, A. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease / A. Recio-Mayoral, J.C. Mason, J.C. Kaski [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – № 30(15). – P. 1837-1843. doi: 10.1093/eurheartj/ehp205

90. Raza, K. Reversing myocardial microvascular disease in a patient with rheumatoid arthritis / K. Raza, M. Banks, G.D. Kitis // *J Rheumatol.* – 2005. – № 32(4). – P. 754-756. PMID: 15801038

91. Andersen, J. K. Feiring Heart Biopsy Study Group. Inflammatory cell infiltrates in the heart of patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease: a biopsy study / J. K. Andersen, I. Oma, R. A. Prayson, I. L. Kvelstad, S. M. Almdahl [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – № 18(1). – P. 232. doi: 10.1186/s13075-016-1136-5

92. Ilter, A. Arterial stiffness is associated with left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis / A. Ilter, A. Kiris, M. Karkucak [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2016. – № 35. – P. 2663-2668. doi: 10.1007/s10067-015-3163-z

93. Stolt, P. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases / P. Stolt, C. Bengtsson, B. Nordmark [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – № 62. – P. 835-841. PMID: PMC1754669

94. Giles, J. T. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study / J. T. Giles, J. Fert-Bober, J.K. Park [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – № 14. – P. R39. doi: 10.1186/ar3752

95. Fert-Bober, J. Citrullination of myofilament proteins in heart failure / J. Fert-Bober, J. T. Giles, R. J. Holewinski [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2015. – № 108. – P. 232-242. doi: 10.1093/cvr/cvv185

96. Felker, G.M. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy / G.M. Felker, R.E. Thompson, J.M. Hare // *N Engl J Med.* – 2000. – № 342. – P. 1077-1084.

97. Gonzalez-Juanatey, C. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease / C. Gonzalez-Juanatey, A. Testa, A. Garcia-Castelo [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2004. – № 33. – P. 231-238.
98. Yurchak, P. M. Case 2-2003: A 60-year-old man with mild congestive heart failure of uncertain cause / P. M. Yurchak, V. Deshpande // *N Engl J Med.* – 2003. – № 348. – P. 243-249.
99. Myasoedova, E. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study / E. Myasoedova, J. M. Davis, C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – № 65(7). – P. 1713-1718. doi: 10.1002/art.37949
100. Cioffi, G. High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis / G. Cioffi, F. Ognibeni, A. Dalbeni [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2018. – № 1-8. doi.org/10.1002/clc.22926
101. Cioffi, G. Prevalence and factors associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by mid-wall mechanics in rheumatoid arthritis / G. Cioffi, O. Viapiana., F. Ognibeni [et al.] // *Echocardiography.* – 2016. – № 33(9). – P. 1290-1299. doi: 10.1111/echo.13186.
102. Cioffi, G. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease / G. Cioffi, O. Viapiana, F. Ognibeni [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – № 33. – P. 2141-2149. doi: 10.1097/HJH.0000000000000669.
103. Bhatia, G. S. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease. An unrecognized burden? / G. S. Bhatia, M. D. Sosin, J. V. Patel [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – № 47(6). – P. 1169-1174. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.059
104. Myasoedova, E. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure / E. Myasoedova, C. S. Crowson, P. J. Nicola [et al.] // *J Rheumatol.* – 2011. – № 38. – P. 1601-1606.

105. Garza-García, C. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients / C. Garza-García, R. Sánchez-Santillán, A. Orea-Tejeda [et al.] // *ISRN Cardiol.* – 2013. – № 635439.
106. Levendoglu, F. Function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study / F. Levendoglu, A. Temizhan, H. Ozdemir [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2004. – № 24. – P. 141-146.
107. Nagueh, S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – № 10. – P. 165-193.
108. Aurigemma, G. P. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study / G. P. Aurigemma, J. S. Gottdiener, L. Shemanski [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – № 37. – P. 1042-1048.
109. Mustonen, J. Abnormalities in left-ventricular diastolic function in male-patients with rheumatoid-arthritis without clinically evident cardiovascular-disease / J. Mustonen, M. Laakso, T. Hirvonen [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1993. – № 23. – P. 246-253.
110. Maione, S. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study / S. Maione, G. Valentini, A. Giunta [et al.] // *Cardiology.* – 1993. – № 83. – P. 234-239.
111. Toumanidis, S. T. Cardiac involvement in collagen diseases / S. T. Toumanidis, C. M. Papamichael, L.G. Antoniades [et al.] // *Eur Heart J.* – 1995. – № 16. – P. 257-262.
112. Corrao, S. Echo- Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease / S. Corrao, L. Salli, S. Arnone [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1996. – № 26. – P. 293-297.
113. Wislowska, M. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis / M. Wislowska, S. Sypula, I. Kowalik // *Rheumatol Int.* – 1999. – № 18. – P. 163-169.

114. Montecucco, C. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration / C. Montecucco, G. Gobbi, S. Perlini [et al.] // *Clin Exp Rheumato.* 1999. – № 17. – P. 407-412.

115. Wislowska, M. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease / M. Wislowska, S. Sypula, I. Kowalik // *Clin Rheumatol.* – 1998. – № 17. – P. 369-377.

116. Di Franco, M. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease / M. Di Franco, M. Paradiso, A. Mammarella [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2000. – № 59. – P. 227-229.

117. Alpaslan, M. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis / M. Alpaslan, E. Onrat, D. Evcik // *Clin Rheumatol.* – 2003. – № 22. – P. 84-88.

118. Seyfeli, E. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study / E. Seyfeli, H. Guler, S. Akoglu [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2006. – № 22. – P. 745-754.

119. Arslan, S. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease / S. Arslan, E. Bozkurt, R.A. Sari [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2006. – № 25. – P. 294-299.

120. Birdane, A. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis / A. Birdane, C. Korkmaz, N. Ata [et al.] // *Echocardiography.* – 2007. – № 24. – P. 485-493.

121. Yazici, D. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up / D. Yazici, S. Tokay, S. Aydin [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2008. – № 27. – P. 647-650.

122. Vizzardi, E. Echocardiographic evaluation of asymptomatic patients affected by rheumatoid arthritis / E. Vizzardi, I. Cavazzana, C. Bazzani [et al.] // *J Investig Med.* – 2012. – № 60(8). – P. 1204-1208.

123. Vasan, R. S. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: The Framingham heart study / R. S. Vasan, E. J. Benjamin, M. G. Larson [et al.] // *J Am Med Assoc.* – 2002. – № 288. – P. 1252-1259.

124. Di Angelantonio, A. E. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies / A. E. Di, R. Chowdhury, N. Sarwar [et al.] // *Circulation.* – 2009. – № 120. – P. 2177-2187.

125. Di Angelantonio, A.E. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies / E. Di Angelantonio, R. Chowdhury, N. Sarwar [et al.] // *Circulation.* – 2009. – № 120. – P. 2177-2187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.

126. Maisel, A.S. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A.S. Maisel, P. Krishnaswamy, R.M. Nowak, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – № 347. – P. 161-167.

127. Dinh, W. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders / W. Dinh, R. Futh, W. Nickl [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2009. – № 8. – P. 58. dx.doi.org/10.1186/1475-2840-8-58.

128. Moraes, J. NT-proBNP levels may be influenced by inflammation in active ankylosing spondylitis receiving TNF blockers: a pilot study / J. Moraes, A. Ribeiro, C. Saad [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2013. – № 32. – P. 879-883.

129. Crowson, C. Use of B-Type Natriuretic Peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease / C. Crowson, E. Myasoedova, J. Davis [et al.] // *Arthritis Care and Research.* – 2011. – № 63(5). – P. 729-734.

130. Breunig, M. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease / M. Breunig, S. Kleinert, S. Lehmann // *Scandinavian Journal of Rheumatology* . – 2017. doi: 10.1080/03009742.2017.1337924
131. Bernardes, M. Myocardial perfusion in rheumatoid arthritis patients: associations with traditional risk factors and novel biomarkers / M. Bernardes, T.S. Vieira, M.J. Martins [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2017. – № 2017. – P. 6509754. doi: 10.1155/2017/6509754.
132. Benacka, O. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients / O. Benacka, J. Benacka, P. Blazicek [et al.] // *Bratisl Med J*. – 2017. – № 118(1). – P. 28-33. doi: 10.4149/BLL_2017_006
133. Chung, E. S. 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 / E. S. Chung, M. Packer, K.H. Lo [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 3133-3140.
134. Mann, D.L. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D.L. Mann, J.V. McMurray, M. Packer [et al.] // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P. 1594-1602.
135. Hochreiter, C.A. Treatment with Etanercept (Enbrel) does not affect left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with chronic heart failure / C.A. Hochreiter, J. Carter, E.M. Herrold [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2003. – № 48. – P. s120.
136. Bernatsky, S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis / S. Bernatsky, M. Hudson, S. Suissa // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – № 44. – P. 677-680.
137. Zang, Z. Effects of Methotrexate on plasma cytokines and cardiac remodeling and function in postmyocarditis rats / Z. Zang [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2009. doi:10.1155/2009/389720

138. Gong, K. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure / Gong K, Xiaonin Sun, Xin Zhang, [et al.] // American Heart Journal. – 2005. – № 151(1). – P. 62-68.

139. Davis, J. M. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / J. M. Davis, H. M. Kremers, C. S. Crowson [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – № 56. – P. 820-830.

140. Heerdink, E. R. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics / E.R. Heerdink, H.G. Leufkens, R.M. Herings [et al.] // Arch Intern Med. – 1998. – № 158. – P. 1108-1112.

141. Mamdani, M. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study / M. Mamdani, D.N. Juurlink, D.S. Lee [et al.] // Lancet. – 2004. – № 363. – P. 1751-1756.

142. Aletaha, D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – № 69. – P. 1580-1588.

143. Олюнин, Ю. А. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита / Ю. А. Олюнин // Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. – М.: Издательская группа «Ассоциации ревматологов России», 2007. – С. 3-12.

144. Smolen, J. S. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J. S. Smolen, F. C. Breedveld, M. H. Schiff [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2003. – № 42. – P. 244-257.

145. Lafitte, S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? / S. Lafitte // J. Am Coll Cardiol. – 2009. – № 54. – P. 625-627.

146. Lang, A. M. Recommendations for chamber quantification / A. M. Lang, R. M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiography*. – 2006. – № 7. – P. 79-108.

147. Lang, A.M. Recommendations for chamber quantification / A. M. Lang, R. M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2005. – № 18. – P. 1440-1463.

148. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – № 55. – P. 613-618.

149. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация: учебное пособие / Под ред. Ю.А. Васюка. – М.: Практическая медицина, 2009.

150. Haward, G. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound / G. Haward, A.R. Sharrett, G. Heiss [et al.] // *Stroke*. – 1993. – № 24. – P. 1297-1304.

151. Norton, S. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome / S. Norton, G. Koduri, E. Nikiphorou, J. Dixey // *Rheumatology*. – 2013. – № 52. – P. 99-110. doi:10.1093/rheumatology/kes262

152. Liang, K. P. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis / K. P. Liang, E. Myasoedova, C. S. Crowson [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – № 69(9). – P. 1665-1670.

153. Sitia, S. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases / S. Sitia, F. Atzeni, P. Sarzi-Putt [et al.] // *Autoimmun Rev*. – 2009. – № 8(4). – P. 281-286.

154. Gonzalez-Gay, M.A. The increased risk of ventricular diastolic dysfunction and congestive heart failure in patients with rheumatoid arthritis is independent of the duration of the disease / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Semin Arthritis Rheum*. – 2005. – № 35(2). – P. 132-133

155. Mustonen, J. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease / J. Mustonen, M. Laakso, T. Hirvonen [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1993. – № 23. – P. 246-253.

156. Kozakova, M. Cardiac involvement in progressive polyarthritis – an echocardiographic study / M. Kozakova, J. Hradec, J. Petrsek [et al.] // *Cor Vasa.* – 1985. – № 27. – P. 54-59.

157. Obradović-Tomasević, B. The assesment of diastolic function in patients with rheumatoid arthritis / B. Obradović-Tomasević [et al.] // *Med Pregl.* – 2009. – № 62(11-12). – P. 522-528.

158. Kenchaiah, S. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – № 347. – P. 305-313.

159. Slack, J.D. Acute congestive-heart-failure due to the arthritis of rheumatoid-arthritis: Early diagnosis by endomyocardial biopsy – a case-report / J.D. Slack, B. Waller // *Angiology.* – 1986. – № 37. – P. 477-482.

160. Gonzalez, A. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? / A. Gonzalez, H. Maradit Kremers, C.S. Crowson [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67(1). – P. 64-69.

161. Escalante, A. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation / A. Escalante, R.W. Haas, I. del Rincon // *Arch Intern Med.* – 2005. – № 165(14). – P. 1624-1629.

162. Gottdiener, J.S. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / J.S. Gottdiener, A.M. Arnold, G.P. Aurigemma [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – № 35. – P. 1628-1637.

163. Arnlov, J. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up / J. Arnlov, L. Lind, B. Zethelius [et al.] // *Am Heart J.* – 2001. – № 142. – P. 720-724.

164. Колотова, Г. Б. Особенности морфофункционального состояния и типы ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Г. Б. Колотова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 35-41.

165. Aslam, F. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review / F. Aslam, S.J. Bandiali, N.A. Khan // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2013. – № 65(4). – P. 534-543.

166. Krasnosel'ski, M. I. Tissue dopplerography of the myocardium in diagnosis of myocardial involvement in patients with rheumatoid arthritis / M. I. Krasnosel'ski, M. Z. Bratanova, A.A. Polupan, V. V. Tsurko // *Kardiologija*. – 2007. – № 47. – P. 59-62.

167. Arnab, B. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? / B. Arnab, G. Biswadip, P. Arindam // *J Cardiovasc Dis Res*. – 2013. – № 4(2). – P. 102-106.

168. Maradit-Kremers, H. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis / H. Maradit-Kremers, P.J. Nicola, C.S. Crowson [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2007. – № 66. – P. 76-80.

169. Tomáš, L. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases / L. Tomáš, I. Lazúrová, L. Pundová [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2013. – № 32. – P. 61-66.

170. Konstam, M. A. Right heart failure / M. A. Konstam, J. E. Udelson // *Congestive heart failure: pathophysiology, diagnosis, and comprehensive approach to management* / J.D. Hosenpud. – 2nd edn. – Lippincott Williams & Wilkins, 1994. – P. 361-382.

171. Setaro, J. F. The right ventricle in disorders causing pulmonary venous hypertension / J. F. Setaro, M. W. Cleman, M. S. Remetz // *Cardiol Clin*. – 1992. – № 10. – P. 165-183.

172. Klima, U. P. Myocardial perfusion and right ventricular function / U. P. Klima, J. L. Guerrero, G. J. Vlahakes // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 1999. – № 5. – P. 74-80.

173. Polak, J. F. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease / J. F. Polak, L. Holman, J. Wynne, W. S. Colucci // *J Am Coll Cardiol.* – 1983. – № 2. – P. 217-224.

174. Mirjafari, H. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR) / Mirjafari H., Welsh P., Suzanne M., [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – № 73. – P. 684-690

175. Casserly, B. P. The role of natriuretic peptides in inflammation and immunity / B. P. Casserly, E. H. Sears, E. J. Gartman // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* – 2010. – № 4. – P. 90-104.

176. Shaw, S. M. BNP directly immunoregulates the innate immune system of cardiac transplant recipients in vitro / S. M. Shaw, J. E. Fildes, C. M. Puchalka [et al.] // *Transpl Immunol.* – 2009. – № 20. – P. 199-202

177. Paganelli, R. Frailty of older age: the role of the endocrine-immune interaction / R. Paganelli, A. Di Iorio, A. Cherubini [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2006. – № 12. – P. 3147-3159.

178. Redfield, M. M. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M. M. Redfield, R. J. Rodeheffer, S. J. Jacobsen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – № 40. – P. 976-982.

179. Ajeganova, S. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset / S. Ajeganova [et al.] // *Arthr Care Res.* – 2013. – № 65. – P. 78-87.

180. Targońska-Stepniak, B. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis / B. Targońska-Stepniak, M. Majdan // *Clin Rheumatol.* – 2011. – № 30. – P. 61-69.

181. Lorgis, L. High levels of N-terminal pro B- type natriuretic peptide is associated with ST resolution failure after reperfusion for acute myocardial infarction / L. Lorgis, M. Zeller, G. Dentan [et al.] // *An. Int. J. Med.* – 2007. – № 100. – № 4. – P. 211-216.

182. Bold, A Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications / A. Bold, M. Bold // *J. Invest. Med.* – № 2005. – № 53(7). – P. 371-377.

183. Sahinarslan, A. The impact of dialysis type on biomarkers for cardiovascular diseases. *Turk. Kardiyol / A. Sahinarslan, G. Güz, R. Mutluay [et al.] // Dern. Ars.* – 2011. – № 39(6). – P. 456-462.

184. Барбараш, О. Л. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш, Е. Н. Усольцева, К. С. Шафранская // *Российский кардиологический журнал.* – 2012. – № 3. – P. 12-18.

185. Felker, G.M. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure / G. M. Felker, J. W. Petersen, D. B. Mark // *CMAJ.* – № 2006. – № 175. – P. 611-617.

186. Myasoedova, E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, C. S. Crowson, H. M. Kremers [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – № 70(3). – P. 482-487.

187. Giannoni, A. When the heart is burning: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early marker of cardiac involvement in active autoimmune rheumatic disease / A. Giannoni, C. Tani, A. Clerico [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2009. – № 148 (2). – P. 161-167.

188. Solus, J. Amino-terminal fragment of the prohormone brain- B-Type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis / J. Solus, C. P. Chung, A. Oeser [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – № 58. – P. 2662-2669.

189. Al-Barjas, M. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimized in heart failure screening? A prospective observation comparative study / M. Al-Barjas, D. Nair, R. Morris [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – № 3. – P. 51

190. Lubien, E. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings / E. Lubien, A. DeMaria, P. Krishnaswamy [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, №. 5. – P. 595-601.
191. Dinh, W. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders / W. Dinh, R. Futh, W. Nickl [et al.] // *Cardiovasc Diabetol* 2009. – № 8. – P. 58.
192. Sriramula, S. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy / S. Sriramula, M. Haque, D. Majid [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – № 51. – P. 1345-1351.
193. Danila, M. I. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? / M. I. Danila, N. M. Patkara, J. R. Curtisa [et al.] // *Curr. Opin. Rheum.* – 2008. – № 20. – P. 327-333.
194. Kobayashi, H. 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 / H. Kobayashi, Y. Kobayashi, J. Giles [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2014. – P. 131540.
195. Curtis, J. R. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists / J. R. Curtis, J. M. Kramer, C. Martin [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – № 46. – P. 1688-1693.
196. Zang, Z. Effects of Methotrexate on plasma cytokines and cardiac remodeling and function in postmyocarditis rats / Z. Zang [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2009. doi:10.1155/2009/389720
197. Kobayshi, H. Magnetic resonance-detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: associations of disease characteristics and N-terminal pro brain natriuretic peptide levels / H. Kobayshi, Y. Kobayashi, I. Yokoe [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2016. doi 10.1002/acr.23138.
198. Anker, S. D. How to recover from renaissance? The significance of the results of recover, renaissance, renewal and attach / S. D. Anker, A. J. S. Coats // *Int J Cardiol*. – 2002. – № 86. – P. 123-130.

199. Kragelund, C. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease / C. Kragelund, B. Gronning, L. Kober [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. – № 352. – P. 666-675.

200. Bernatsky, S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis / S. Bernatsky, M. Hudson, S. Suissa [et al.] // *Rheumatology.* – 2005. – № 44. – P. 677-680.

201. Peters, M. J. TNF- blockade therapy reduces circulating NT-proBNP levels in RA patients with active disease: results from prospective cohort study / M. J. Peters, P. Welsh, I. B. McInnes [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 69. – P. 1281-1285.

202. Bissell, A. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis —results from the IDEA study / A. Bissell, M. Elizabeth, K. Lukasz [et al.] // *Rheumatology.* – 2016. – № 55. – P. 2181-2190.

203. Welsh, P. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis / P. Welsh, K. Tuckwell, I. McInnes [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – № 254. – P. 167-171.

204. Национальные рекомендации РКО по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр) // *Системные гипертензии.* – 2010;3:5–26

205. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр) // *Атеросклероз.* – 2012;2:61-94.

206. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6), Приложение 4.