

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научный руководитель: Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Нарусов Олег Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 24 » мая 2019 г. в ___ на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.su.

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности при ревматоидном артрите (РА) на 50% выше, чем в общей популяции (Avina-Zubieta J, 2008). Одной из причин высокой летальности у больных РА является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (Maradit-Kremers H, 2005). В России распространенность ХСН в общей популяции составляет 7% (Беленков Ю.Н., 2009). ХСН диагностируется у больных РА от 2,4 до 11,6 % случаев, риск ее развития повышен в 1,7 раз по сравнению с общей популяцией и пациентами с остеоартрозом (Peters M., 2010). Диагностика ХСН у больных РА затруднена в виду неспецифичности симптомов, так как отеки нижних конечностей и одышка 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 (Turiel M, 2009). В общей популяции распространенность симптомной и бессимптомной диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) достигает 22-25% (Kloch-Badelek M., 2012). 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 (Wisłowska M., 2011; Rexhepaj N., 2006).

Одним из наиболее ранних маркеров развития ХСН является N-терминальный натрийуретический пептид (NT-proBNP) (Maisel A, 2002). У больных РА уровень NT-proBNP является независимым предиктором смертности от ССЗ, даже при введении поправки на традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ (Provan S., 2010; Mirjafari H., 2014). По данным ряда исследований уровень NT-proBNP у больных длительным РА выше, чем у здоровых лиц, и частота повышенных значений NT-proBNP достигает 11%-39% (Provan S., 2010; Moraes J., 2013). 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 скринингового метода для ранней диагностики ХСН и оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии для профилактики и лечения ХСН у больных ранним РА.

Степень разработанности темы. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, к настоящему времени данные о распространенности и факторах риска развития ДД и ХСН у пациентов с ранним РА не изучены.

В литературе представлено мало результатов о взаимосвязи уровня NT-proBNP и ДДЛЖ у больных ранним РА. На сегодняшний день нами обнаружено только два исследования EURIDISS и NOAR, посвященные прогностической роли уровня NT-proBNP у пациентов с РА и неспецифическими артритами на развитие ССЗ и смертность. Получено, что уровень NT-proBNP является независимым предиктором смертности от ССЗ.

Исследования, направленные на изучение влияния противоревматической терапии на ХСН и уровень NT-proBNP, имеют противоречивые данные. В исследованиях RENNAISANCE и ATTACH было выявлено ухудшение клинической картины ХСН у больных без РА на фоне терапии этанерцептом и инфликсимабом. Однако, также были получены результаты о снижении госпитализации у больных РА с впервые выявленной ХСН на терапии ингибиторами ФНО- α [Bernatsky S.]. Данных о влиянии противоревматической терапии на течение ХСН и профилактику ее развития у больных ранним РА в литературе не представлено. Все вышеизложенное свидетельствует о недостаточной изученности данного вопроса и диктует необходимость проведения настоящего исследования.

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 (ДДЛЖ) и правого желудочков (ДДПЖ), 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 работы. 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. Результаты 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 ранним РА и ХСН ассоциируется с улучшением клинического течения ХСН I-II ФК.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач в качестве основных методов использовались статистические и сравнительные методы. Основным эмпирическим методом было наблюдение. Работа основана на изучении материалов исследований, посвященных эхокардиографии и доплерографии сердца при РА. В диссертационной работе проводилось проспективное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 74 пациентов с ранним РА в динамике.

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 2013г. Продолжительность наблюдения составила 18 месяцев.

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

Критерии исключения: фибрилляция предсердий, инфекционные заболевания, клиническое нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз 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 диагностике ХСН общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) (2013) при наличии у пациента четырех ключевых критериев: характерных симптомов и/или признаков ХСН (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек), объективных признаков дисфункции сердца по данным ЭХОКГ с ТДГ 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.

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, определяли уровень NT-proBNP, ЭКГ в 12 отведениях, СМАД, ЭХОКГ с импульсно-волновой и ТДГ; 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. Для оценки эффективности ГИБП использовали критерии EULAR (2001). В динамике обследовано 66 пациентов с РА, проводился комплекс обследования аналогичный первичному. 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. Через 18 месяцев монотерапию МТ получало 29 (44%) больных, 37 (56%) больных находились на терапии МТ+ГИБП (17 – адалимумаб, 5 – цертолизумаб пэгол 12 – абатацепт, 2 – ритуксимаб, 1 – инфликсимаб). 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. 59% пациентов с РА и ХСН получали МТ в сочетании с ГИБП. 8 человек выбыли из исследования из-за неявки 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.

Клинико-лабораторная характеристика больных ранним РА. В исследование включено 74 больных, из них 73% составили женщины, среднего возраста 56 [46; 61] лет, с 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 Штейнброкеры. Системные проявления РА на момент обследования наблюдались у 14% больных: ревматоидные узелки – 4%, нейропатия – у 1%, серозиты – 11%, лихорадка – 5%. На момент

включения в исследование НПВП принимали 46 (63%) больных ранним РА (таблица 1). Пациентов с хронической почечной недостаточностью не было.

Таблица 1 – Общая характеристика больных ранним РА (n=74)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56 [46; 61]
Пол, n (%)	
Женщины	54 (73)
Длительность заболевания, мес*	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	15 (20,3)
II	54 (73,0)
III	5 (6,8)
IV	0
Системные проявления РА, n (%)	10 (14)
DAS28	5,3 [5,0; 6,2]
Активность по DAS28, n (%)	
умеренная (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]
Терапия до включения, n (%)	
НПВС	46 (63%)

Примечание: Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом, если не указано иначе.

Кардиопротективные препараты регулярно принимали 34 (46%) больных (таблица 2). Медиана дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (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 2 – 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)
деагреганты	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.

Методы исследования. Суставной статус оценивали с помощью модифицированных методик подсчета числа припухших суставов и числа болезненных суставов. Для количественной оценки активности РА использовали модифицированный индекс DAS28, клинический CDAI, упрощенный SDAI. Наличие экссудативного или сухого адгезивного серозита (плеврита, перикардита) подтверждали аускультативно, при рентгенологическом исследовании и ЭХОКГ. У всех пациентов определяли наличие ТФР ССЗ (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2011). ЭКГ, ЭХОКГ с ТДГ, СМАД, УЗДГ 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 «VPLab» (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. АГ диагностирована согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению АГ (2010). **Эхокардиографическое исследование** выполнялось согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии. 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), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ. 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). Расчет объёмов ЛЖ проводили по методу Simpson. 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 $E/A > 2$. С помощью **тканевой доплерографии** оценивались пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения миокарда. Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E'. **УЗДГ экстракраниального отдела сонных артерий** для выявления атеросклеротических изменений проводили в режиме реального времени, использовали линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц на аппарате «Vivid 7» (США). Определяли толщину интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (мм) в трех точках слева и справа: 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. Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали согласно рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике РКО (2010).

Исследование **клинических, биохимических показателей крови** проводили 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) рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ не более 400 мг/дл ($ХС - ЛНП = ОХС - (ХС ЛВП + ТГ/2,19)$ в ммоль/л). Дислипидемия диагностирована согласно рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза РКО (2012). ИБС верифицирована согласно рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии РКО (2008).

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 proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы изготовителя).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25%; 75%). Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи критерия Вилкоксона. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. ППЦ рассчитывалась по формуле: $ППЦ = \frac{ИП}{ИП + ЛП}$ (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 $p < 0,05$.

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. Глуховой 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 доплерографией и ТДГ, самостоятельно проводил суточное мониторирование АД (СМАД). Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет 85%.

Внедрение результатов исследования 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 теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки 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.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании учёного совета ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой 27 февраля 2018 г.

Проведение исследования одобрено 2009 г. Комитетом по этике при НИИР РАМН.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Частота, клинические проявления и факторы риска развития ХСН у больных ранним РА. 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 23% пациентов с РА в возрасте до 60 лет диагностирована ХСН (рисунок 1).

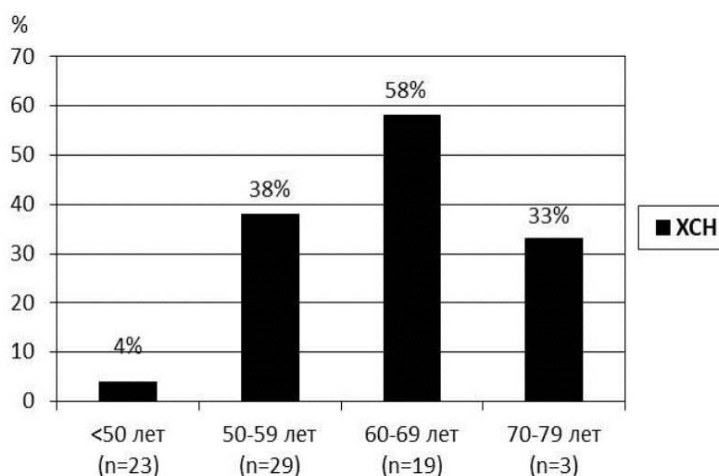


Рисунок 1 – Частота ХСН у больных ранним РА в зависимости от возраста

Все пациенты с ранним РА были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХСН (таблица 3). Пациенты с РА и ХСН были старше, имели более высокие значения ИМТ, у них чаще встречались АГ, атеросклероз сонных артерий, ИБС.

Таблица 3 – 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.
САД, мм.рт.ст.	132 [120; 140]	120 [100; 132]	<0,01
АГ, n (%)	10 (83)	26 (52)	<0,02
Дислипидемия, n (%)	23 (96)	26 (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; 1,57]	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
АО, n (%)	24 (100)	24 (58)	<0,001
СД 2 типа, n (%)	2 (8)	3 (6)	н.д.
АСА, n (%)	21 (91)	23 (49)	<0,001
ТИМ, мм	0,95 [0,89; 1,04]	0,79 [0,68; 0,93]	<0,01
ИБС, n (%)	9 (38)	3 (6)	<0,001
DAS28	5,3 [4,6; 6,4]	5,3 [5,0; 6,0]	н.д.
СОЭ, мм/ч	34 [16; 56]	27 [16; 41]	н.д.
СРБ, Мг/л	28 [13; 91]	20 [5,6; 43]	н.д.
НПВС	8 (33)	24 (48)	н.д.

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 4.

Таблица 4 – Регрессионные коэффициенты прогноза ХСН у больных ранним РА

Модель	Коэффициент	p	95% ДИ	
Абдоминальное ожирение, да/нет	0,249	0,025	0,032	0,466

Продолжение таблицы 4

СРБ, мг/л	0,004	0,003	0,001	0,006
Дислипидемия, да/нет	0,255	0,024	0,034	0,476
САД, мм.рт.ст.	0,004	0,144	0,001	0,010
ТИМ макс, мм	0,758	0,026	0,091	1,423
ИБС, да/нет	0,226	0,073	0,021	0,474

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%.

Частота ДДЛЖ и ДДПЖ и факторы, ассоциирующиеся с нарушением диастолы у больных РА. 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. 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 выявлена бессимптомная ДДЛЖ, у 5 (10%) – бессимптомная ДДПЖ.

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 5).

Таблица 5 – Факторы риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных ранним РА

Модель	Коэффициент В	р	95% ДИ	
Возраст, лет	0,014	0,003	0,120	0,543
СОЭ, мм/ч	0,002	0,231	-0,074	0,300

Продолжение таблицы 5

ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,210	0,042	-0,388	-0,002
Гипертрофия ЛЖ, (да/нет)	0,255	0,016	0,049	0,454
Артериальная гипертензия, (да/нет)	0,255	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 6).

Таблица 6 – Коэффициенты прогноза ДДПЖ у больных ранним РА

Модель	Коэффициент β	p	95% ДИ	
Возраст, лет	0,013	0,007	0,104	0,651
Триглицериды, ммоль/л	0,149	0,046	0,004	0,452
DAS28	0,085	0,040	0,011	0,423
ИМТ, кг/м ²	0,024	0,013	0,064	0,526

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи 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 ($r=-0,4$, $p<0,05$).

Частота ремоделирования миокарда ЛЖ у больных ранним РА. Ремоделирование миокарда ЛЖ отмечено как у больных с ХСН (79%), так и без ХСН (30%). У пациентов с РА и ХСН чаще выявляется концентрическое ремоделирование миокарда (КРМЛЖ) (рисунок 2).

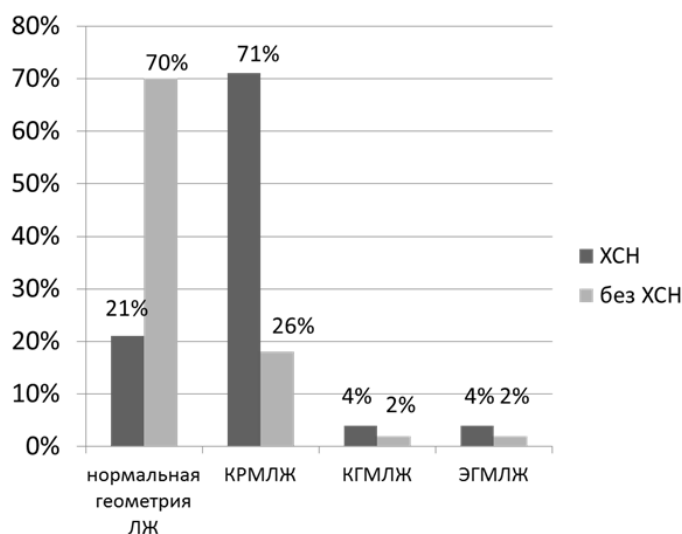


Рисунок 2 – Виды изменения геометрии ЛЖ у больных ранним РА в зависимости от ХСН

Концентрация NT-proBNP и факторы, ассоциирующиеся с его повышением у больных ранним РА. 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) ($p < 0,0001$). У 36 (49%) больных РА уровень NT-proBNP превышал норму (≥ 125 пг/мл). Повышенных значений NT-proBNP 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 (52,0 [40,5; 69,1] 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 ($p < 0,001$). 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 7).

Таблица 7 – Регрессионные коэффициенты прогноза увеличения уровня NT-proBNP у больных ранним РА без ХСН

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

Для определения оптимального уровня NT-proBNP в отношении риска развития ХСН 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, $p < 0,001$).

Нами было проведено сравнение различных уровней NT-proBNP, которые встречаются в литературе для диагностики ХСН (таблица 8). ППЦ 75% выявлена для уровня 150 пг/мл.

Таблица 8 – 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%

Динамика клинических проявлений ХСН, диастолической дисфункции левого и правого желудочков у больных РА на фоне противоревматической терапии. После 18 месяцев лечения у 12 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, у 7 – нормализовалась диастолическая функция ЛЖ, у 8 – ПЖ. На фоне противоревматической терапии у пациентов с РА не было прогрессирования уже существующей и развития новых случаев ХСН. У 5 из 22 (22%) пациентов отсутствовали клинические проявления ХСН, нормализовались диастолическая функция ЛЖ и уровень NT-proBNP. У всех пациентов с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ был достигнут целевой уровень АД и ремиссия РА была достигнута у 5 человек. Новых случаев развития ДДЛЖ не выявлено (рисунок 4). Пациенты с РА и ХСН с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ чаще получали комбинированную терапию МТ и ГИБП (71%), чем монитерапию МТ.



Рисунок 4 – Динамика ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА и ХСН (n=22)

Динамика ДДПЖ носила разнонаправленный характер. Улучшение диастолической функции ПЖ ассоциировалась с достижением адекватного контроля АД и ремиссии РА. У 2 пациентов с вновь развившейся ДДПЖ не достигли целевых значений АД и ремиссии РА.

У пациентов с РА без ХСН у 2 (4%) отмечалась нормализация диастолической функции ЛЖ. У данных больных был достигнут целевой уровень 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 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 5).



Рисунок 5 – Динамика ДДЛЖ и ДДПЖ 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 ($r=-0,3$, $p<0,04$), СРБ ($r=-0,2$, $p<0,05$)) и ПЖ (Е/А ПЖ и DAS28($r=-0,5$, $p<0,001$), Е/А ПЖ и СРБ ($r=-0,3$, $p<0,05$)).

Динамика уровня NT-proBNP у больных ранним РА. 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 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 пациентов без ХСН также 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. Через 18 месяцев терапии более высокие концентрации уровня NT-proBNP определялись у пациентов с высокой активностью РА (рисунок 6). Выявлена корреляционная связь между динамикой уровня NT-proBNP и СРБ ($r=0,4$, $p<0,002$).

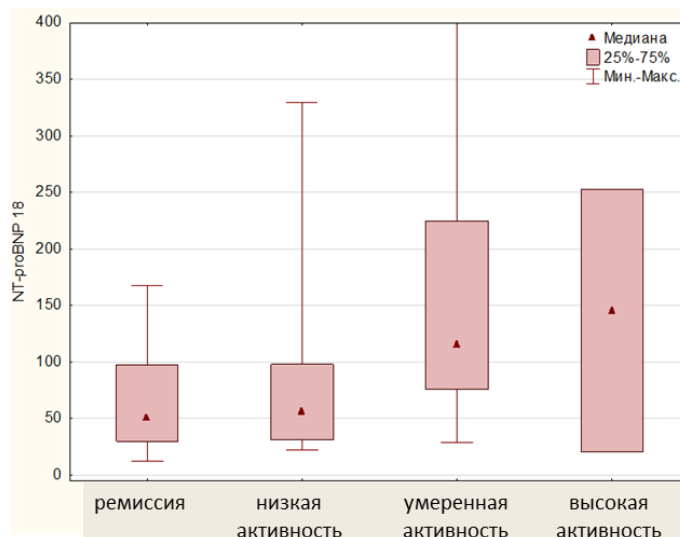


Рисунок 6 – Динамика уровня и частоты повышенных значений NT-proBNP в зависимости от активности заболевания через 18 месяцев (n=66)

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). 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 8). Однако только у пациентов, получавших МТ+ГИБП и достигших ремиссии, отмечалась его нормализация.

Таблица 8 – Динамика уровня NT-proBNP в зависимости от активности и вида противоревматической терапии (n=66)

	DAS28 < 2,6 (n=28)				DAS \geq 2,6 (n=38)			
	МТ (n=15)		МТ+ГИБП (n=13)		МТ (n=15)		МТ+ГИБП (n=23)	
	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес
NT-proBNP, n(%)	5 (33%)	2 (13%)	7 (54%)	0 (0%)	10 (67%)	7 (47%)	10 (44%)	5 (22%)

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 гипертензия, 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.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ

1. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии /

- И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, А.В. Волков, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, О.А. Фомичева, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2015. – № 87(5). – С.16-23.
2. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, О.А. Фомичева, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К.А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л. Лукина, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11(4). – С. 398-403.
 3. Уровень N-терминального натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К.А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л. Лукина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов. // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (5). – С. 19-24
 4. Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.В. Удачкина, Е.И. Маркелова, А.А. Новиков, Ю.Н. Горбунова, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, М.А. Борисова, Г.В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56(3). – С. 328-332.
 5. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. / Новикова, Д.С., **Кириллова, И.Г.**, Удачкина, Е.В., Попкова, Т.В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 14(5). – С. 703-710.

Другие публикации

6. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом до терапии базисными противовоспалительными препаратами / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, А.В. Волков, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, О.А. Фомичева, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Сборник тезисов «Сердечная недостаточность 2014». – Москва, 2014. – С. 43. (тезисы).
7. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis prior to therapy with basic anti-inflammatory drugs / **I.G. Kirillova**, D.S. Novikova, T.V. Popkova, Y.O. Korsakova, Y.N. Gorbunova, E.I. Markelova, A.V. Volkov, D.S. Kolmakova, D.E. Karateev¹, E.L. Nasonov // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – № 73(Suppl2). – P. 645 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4576.
8. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with early rheumatoid arthritis 83rd EAS Congress 2015 / **I. Kirillova**, D. Novikova, T. Popkova, Y. Korsakova, Y. Gorbunova, E. Markelova, A. Volkov, A. Novikov, E. Alexandrova, D. Karateev, E.Nasonov. – Glasgow, 2015. – P. 142
9. The effect of antirheumatic therapy administered in accordance with treat to target principles on diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18-month follow-up / **I. Kirillova**, D. Novikova, T. Popkova, Y. Korsakova, Y. Gorbunova, E. Markelova, A. Volkov, E. Luchihina, N. Demidova, K. Kasumova, S. Vladimirov, M. Kanonirova, G. Lukina, A. Novikov, E. Alexandrova, D. Karateev, E. Nasonov // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – № 74(Suppl2). – P. 448 DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4789
10. Implementation of the treat-to-target strategy leads to dramatically reduction of N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with early rheumatoid arthritis / **I.G. Kirillova**, D. Novikova, T. Popkova, Y. Gorbunova, E. Markelova, A. Volkov, E. Luchihina, N. Demidova, K. Kasumova, M. Kanonirova, G. Lukina, A. Novikov, E. Alexandrova, D. Karateev, E. Nasonov // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – № 75(Suppl2). – P. 706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4903
11. Right ventricle diastolic dysfunction in early rheumatoid arthritis patients: risk factors and the effect of antirheumatic therapy / **I. G. Kirillova**, D. Novikova, T. Popkova, H. Udachkina, E. Markelova, A. Volkov, Y. Gorbunova // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77. – P. A578. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5586

КИРИЛЛОВА

Ирина Геннадьевна

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 12.03.2019

Формат Усл. печ. л. 1,0 Тираж 100 экз.

Типография