



Оригинальная статья

Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии

Кириллова И.Г.¹ • Новикова Д.С.¹ • Попкова Т.В.¹ • Удачкина Е.В.¹ • Маркелова Е.И.¹ • Горбунова Ю.Н.¹ • Корсакова Ю.О.¹

Кириллова Ирина Геннадьевна – науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1003-2087>
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (962) 995 85 17.
E-mail: dr.i.kirillova@yandex.ru

Новикова Диана Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-1549>

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Удачкина Елена Васильевна – науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3661-6427>

Маркелова Евгения Иннокентьевна – ст. науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Горбунова Юлия Николаевна – науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Корсакова Юлия Олеговна – врач, лаборатория инструментальной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Цель – оценить влияние противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ранним ревматоидным артритом (РА). **Материал и методы.** В исследование включено 22 пациента (17 (77%) женщин) с ХСН и достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR, 2010), медиана (Ме) возраста – 60 лет, Ме длительности заболевания – 7 месяцев. Десять пациентов (45%) были серопозитивными по ревматоидному фактору класса IgM, 22 (100%) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Ме и интерквартильный размах DAS28 составили 5,6 [4,8; 6,5]. Диагноз ХСН верифицировали согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (2013). Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Всем пациентам была начата терапия метотрексатом (MT) с быстрым увеличением дозы до 30 мг в неделю подкожно. При недостаточной эффективности MT через 3 месяца к терапии присоединили генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), преимущественно ингибитор фактора некроза опухоли-альфа. Через 18 месяцев в ремиссии и низкой активности заболевания находились 10 (45%) больных, из них 6 (60%) пациентам проводилась терапия MT в сочетании с ГИБП. **Результаты.** Исходно у 21 (95%) пациента выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса, у 1 пациента – ХСН со сниженной фракцией выброса. Через 18 месяцев отмечена положительная динамика в виде улучшения клинических симптомов, эхокардиографических

показателей (уменьшение размера левого предсердия и индекса его конечно-систолического объема, IVRT, E' левого желудочка (ЛЖ)), диастолической функции ЛЖ. Отсутствовала декомпенсация ХСН. Диастолическая функция миокарда ЛЖ нормализовалась у 7 (32%) пациентов, достигших целевого уровня артериального давления, ремиссии (n=5) и низкой активности заболевания (n=2), преимущественно на терапии MT и ГИБП. У пациентов с РА и ХСН снизился уровень NT-proBNP со 192,2 [151,4; 266,4] до 114,0 [90,4; 163,4] пг/мл (p<0,001), нормализовался у 16 (73%) из 22 больных (p<0,001) на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА. У 5 (22%) пациентов регрессировали клинические проявления ХСН, нормализовались диастолическая функция ЛЖ и уровень NT-proBNP. **Заключение.** У больных ранним РА с ХСН на фоне противоревматической терапии отмечается улучшение клинического течения ХСН, диастолической функции ЛЖ, а также снижение уровня NT-proBNP.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP

Для цитирования: Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Удачкина ЕВ, Маркелова ЕИ, Горбунова ЮН, Корсакова ЮО. Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):400–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-056.

Поступила 11.10.2019; доработана 21.10.2019; принята к публикации 22.10.2019; опубликована онлайн 25.10.2019

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, поражающее приблизительно 1% взрослого населения [1]. Смертность больных РА на 47% выше, чем в общей популяции, преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Основными причинами преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний становятся прогрессирующий атеросклероз, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), внезапная сердечная смерть [3]. Риск развития ХСН у больных РА в 1,7 раза выше, чем в общей популяции [4]. Хроническое аутоиммунное воспаление – один из ведущих факторов риска возникновения ХСН при РА, так как способствует ускоренному развитию ишемической болезни сердца и оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, микрососудистое русло, экстрацеллюлярный матрикс, а также ускоряет ремоделирование миокарда [5]. Именно поэтому основным элементом профилактики ХСН может стать проведение эффективной противовоспалительной терапии. Тем не менее в предыдущих исследованиях получены противоречивые результаты в отношении влияния противоревматической терапии на функцию сердца. В одной из работ показано, что ранняя агрессивная терапия РА не влияла на частоту возникновения ХСН и ишемической болезни сердца [6]. Однако в 10-летнем проспективном наблюдательном исследовании выявлено, что достижение низкой активности заболевания РА приводило к снижению сердечно-сосудистого риска (острого коронарного синдрома, мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки, заболеваний периферических артерий, ХСН) на 35% [7]. В этой связи представляется необходимым проведение дополнительных исследований для оценки влияния противоревматической терапии на течение ХСН.

Цель – оценить влияние противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» на течение ХСН у больных ранним РА.

Материал и методы

Дизайн работы и исходная характеристика больных описаны ранее [8]. ХСН была выявлена у 24 (33%) больных ранним РА. В данное исследование включено 22 пациента. Двое больных были в связи с отсутствием данных эхокардиографии (ЭхоКГ) в динамике. Большинство больных составили женщины – 17 (77%), медиана среднего возраста и интерквартильный размах – 60 [57; 62]

лет, медиана длительности заболевания – 7 [5; 8] месяцев; преобладали пациенты, серопозитивные по ревматоидному фактору класса IgM – 10 (45%) больных и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – 22 (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: медиана DAS28 – 5,6 [4,8; 6,5] (табл. 1, 2).

Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД), ЭхоКГ, дуплексное сканирование сонных артерий. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества проводилась оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Диагноз ХСН верифицировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (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 тканевой доплерографией и по уровню натрийуретического гормона В-типа (N-концевой

Таблица 1. Общая характеристика больных ранним ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью (n = 22)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	60 [57; 62]
Пол, абс. (%)	
женщины	17 (77)
Длительность заболевания, мес.*	7 [5; 8]
Системные проявления РА, абс. (%)	4 (18)
Активность по DAS28, абс. (%)	
умеренная (3,2–5,1)	9 (41)
высокая (> 5,1)	13 (59)
РФ IgM, абс. (%)	10 (45)
АЦЦП, абс. (%)	22 (100)
DAS28*	5,6 [4,8; 6,5]
СОЭ, мм/ч*	38,5 [15,7; 56]
СРБ, мг/л*	35,7 [13,2; 91,3]
Терапия до включения, абс. (%)	
НПВП	8 (36%)

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

* Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика больных ранним ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью (n = 22)

Показатель	Значение
АГ, абс. (%)	18 (82)
САД, мм рт. ст.*	132 [120; 142]
ДАД, мм рт. ст.*	80 [70; 90]
Дислипидемия, абс. (%)	21 (96)
ОХС, ммоль/л*	5,5 [4,9; 5,8]
ХС ЛПНП, ммоль/л*	3,4 [2,9; 4,14]
ХС ЛПВП, ммоль/л*	1,3 [0,9; 1,5]
ТГ, ммоль/л*	1,25 [0,9; 1,8]
Гемоглобин, г/л*	136 [114; 139,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² *	93,0 [76,0; 119,5]
ИМТ, кг/м ² *	28,9 [26; 32]
АО, абс. (%)	22 (100)
СД 2-го типа, абс. (%)	2 (9)
АСА, абс. (%)	20 (91)
Гипертрофия левого желудочка, абс. (%)	17 (77)
ИБС, абс. (%)	9 (41)

АГ – артериальная гипертония, АО – абдоминальное ожирение, АСА – атеросклероз сонных артерий, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИА – индекс атерогенности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ТИМ – толщина интима-медиа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

* Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

пропептид (NT-proBNP) более 125 пг/мл) [10]. Кроме того, проводили электрокардиографию и рентгенографию легких. Тест 6-минутной ходьбы не выполнялся по причине ограничения подвижности пациентов с РА.

Эхокардиографическое исследование выполнялось согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography – ASE) [11, 12]. Диастолическая дисфункция определялась в соответствии с Рекомендациями по определению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [13]. 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 принципам стратегии «лечение до достижения цели» всем пациентам была начата терапия метотрексатом (MT) с быстрым

увеличением дозы до 30 мг в неделю подкожно. При недостаточной эффективности MT через 3 месяца к терапии присоединяли генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), преимущественно ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). В динамике обследовано 22 пациента с РА, проводился комплекс обследования, аналогичный первичному. Через 18 месяцев в ремиссии и низкой активности заболевания находились 10 (45%) больных, из них 6 (60%) пациентам проводилась терапия MT в сочетании с ГИБП (адалимумаб, цертолизумаба пэгол). На момент включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты принимали 8 (36%) больных ранним РА. Кардиопротективные препараты регулярно принимали 22 (100%) больных (табл. 3). На амбулаторном этапе кардиопротективная терапия не менялась.

Этическая экспертиза. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 25 от 20.10.2009).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Связанные выборки анализировали при помощи критерия Уилкоксона. Взаимосвязь двух признаков определяли с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у 21 (95%) пациента выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ), у 1 пациента – ХСН со сниженной ФВ. У 6 (27%) больных отмечался I функциональный класс (ФК) по NYHA (New York Heart Association Functional Classification – Классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), у 15 (68%) – II ФК, у 1 (5%) – III ФК. Через 18 месяцев наблюдалась положительная динамика в виде улучшения клинических симптомов (уменьшилась выраженность одышки, периферических отеков (табл. 4)), эхокардиографических показателей (уменьшение размера левого предсердия и индекса его конечно-систолического объема, IVRT (isovolumic relaxation time – время изовольюмической релаксации), E' ЛЖ) (табл. 5), диастолической функции ЛЖ. Отсутствовала декомпенсация ХСН. Исходно у 12 больных (55%) были достигнуты

**Таблица 3.** Сердечно-сосудистая терапия до включения в исследование

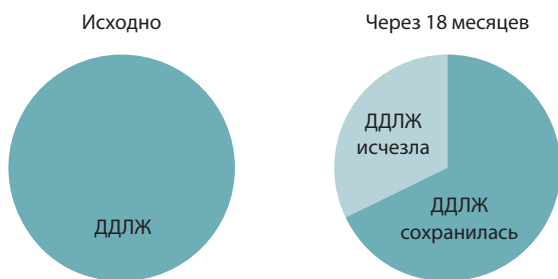
Терапия до включения, абс. (%)	Значение
Нитраты	2 (9)
Бета-блокаторы	16 (72)
Антагонисты кальция	6 (27)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	17 (77)
сартаны	1 (5)
диуретики	7 (32)
блокаторы If-каналов	2 (9)
дезагреганты	10 (45)
статины	13 (59)

Таблица 4. Динамика клинических симптомов, артериального давления и диастолической дисфункции левого желудочка у больных ранним ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью (n = 22)

Симптом / показатель	Исходно	Через 18 месяцев
Одышка, абс. (%)	21 (95)	9 (41)
Отеки, абс. (%)	6 (27)	1 (4)
Усталость, абс. (%)	22 (100)	15 (68)
САД, мм рт. ст.*	130 [120; 142]	125 [120; 130]
ДАД, мм рт. ст.*	80 [70; 90]	70 [60; 80]
ДДЛЖ, абс. (%)	22 (100)	15 (68)

ДАД – диастолическое артериальное давление, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление

*Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

**Рис. 1.** Динамика диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) у больных хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом на фоне терапии

целевые уровни АД. Через 18 месяцев у 13 (59%) больных уровень систолического и диастолического АД был в целевом диапазоне.

Диастолическая функция миокарда ЛЖ нормализовалась у 7 (32%) пациентов (рис. 1). Во всех наблюдениях был достигнут целевой уровень АД, ремиссия (n = 5) и низкая активность заболевания (n = 2). Пациенты с РА и ХСН с нормализовавшейся

диастолической функцией ЛЖ чаще получали комбинированную терапию МТ и ГИБП – 5 (71%), чем монотерапию МТ (p < 0,05).

У пациентов с РА и ХСН отмечено снижение уровня NT-proBNP со 192,2 [151,4; 266,4] до 114,0 [90,4; 163,4] пг/мл (p < 0,001), нормализация его уровня выявлена у 16 из 22 (73%) больных (p < 0,001) на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА (рис. 2). У пациентов с сохраняющимися повышенными значениями NT-proBNP была умеренная или высокая активность заболевания.

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

Обсуждение

В нашем исследовании впервые показана положительная динамика клинических проявлений ХСН, диастолической дисфункции ЛЖ и уровня NT-proBNP у больных ранним РА и ХСН на фоне противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» в течение 18 месяцев наблюдения.

В отличие от больных ХСН в общей популяции пациенты с РА страдают преимущественно ХСН с сохраненной ФВ, что обусловлено системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [14, 15]. Как известно, ведущим фактором патогенеза РА выступает циркуляция провоспалительных цитокинов с развитием воспаления в суставах [1]. Доказано также, что повышение секреции ФНО-α, интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-18, хемокинов влияет на развитие ХСН, преимущественно с сохраненной ФВ [16]. При РА высокий уровень ФНО-α не только вызывает деструкцию суставов, но также действует системно, влияя на работу сердца и способствуя развитию дисфункции желудочков [17].

Положительное влияние противоревматической терапии на течение ХСН у больных ранним РА может быть обусловлено блокадой «цитокинового шторма». Ряд экспериментальных исследований продемонстрировал, что цитокины могут модулировать функцию миокарда с помощью различных механизмов, включая стимуляцию гипертрофии и фиброза путем прямого воздействия на кардиомиоциты и фибробласты, нарушение сократимости миокарда, влияя на внутриклеточный транспорт кальция и сигнальную трансдукцию через β-адренергические рецепторы, индукцию апоптоза и стимуляцию генов, участвующих в ремоделировании миокарда [16–18]. К тому же косвенные эффекты медиаторов

**Таблица 5.** Динамика эхокардиографических показателей у больных ранним ревматоидным артритом через 18 месяцев

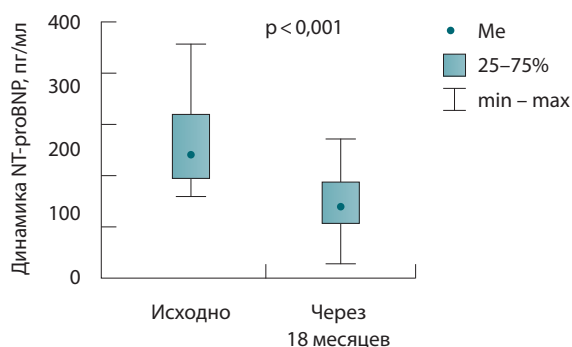
Показатель	Исходно	Через 18 месяцев	Значение <i>p</i> (критерий Уилкоксона)
ЛП, мм	38,0 [34,9; 39,1]	36,9 [33,5; 39,2]	0,02
ИКСО ЛП, см ³ /м ²	38,7 [35,9; 43,2]	36,3 [34,8; 41,2]	< 0,02
КДО ЛЖ, см ³	74,5 [62,7; 87,0]	75,8 [67,7; 88,5]	> 0,05
ТМЖП, мм	10,4 [9,7; 11,9]	9,6 [8,4; 11,3]	> 0,05
ТЗСЛЖ, мм	10,3 [9,6; 11,3]	11,6 [10,3; 11,9]	> 0,05
ФВ ЛЖ, %	63 [58; 68]	67 [62; 69]	> 0,05
Е ЛЖ, м/с	0,65 [0,57; 0,85]	0,7 [0,56; 0,82]	> 0,05
А ЛЖ, м/с	0,8 [0,7; 0,9]	0,7 [0,6; 0,9]	> 0,05
Е/А ЛЖ, м/с	0,8 [0,7; 1,0]	0,9 [0,7; 1,14]	> 0,05
DT ЛЖ, мс	220,5 [191,8; 252,2]	213,5 [199,1; 246,0]	> 0,05
IVRT ЛЖ, мс	100,2 [81,3; 118,3]	90,4 [79,4; 103,28]	< 0,02
Е', м/с	0,09 [0,07; 1,0]	0,13 [0,12; 0,17]	< 0,04
Е/Е'	8,2 [6,0; 10,7]	5,9 [5,1; 7,6]	> 0,05

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), ИКСО ЛП – индекс конечно-систолического объема левого предсердия, КДО – конечно-диастолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ФВ – фракция выброса, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального (трикуспидального) клапана, IVRT – время изоволюмической релаксации

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

воспаления могут способствовать прогрессированию ХСН через нарушение функции костного мозга и развитие анемии, активацию эндотелиальных клеток и катаболизм скелетных мышц со вторичной индукцией системного воспаления у больных ХСН [16].

Получены положительные результаты применения МТ у больных РА и ХСН. Метотрексат признан золотым стандартом лечения РА,

**Рис. 2.** Динамика NT-proBNP (пг/мл) у больных ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии

благодаря иммуносупрессивным свойствам он приводит к снижению деструктивных процессов в костях, замедлению атеросклеротического процесса и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [19]. На фоне терапии МТ отмечено уменьшение риска всех сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда у больных РА на 28 и 19% соответственно [20]. Е. Myasoedova и соавт. выявили снижение риска развития ХСН у больных РА на фоне терапии МТ по сравнению с пациентами, не получавшими МТ [21]. S. Bernatsky и соавт. показали, что терапия МТ у больных РА приводит к снижению госпитализации по поводу декомпенсации ХСН на 20% [22]. По результатам исследования, проведенного К. Gong и соавт., у больных ХСН без РА на фоне терапии МТ и снижения провоспалительных цитокинов в крови отмечено улучшение ФК по NYHA и теста с 6-ти минутной ходьбой [23].

Ранее предпринимались попытки применения ГИБП для лечения ХСН у больных без РА [24, 25]. Однако использование ингибиторов ФНО- α



в данной когорте больных привело к увеличению декомпенсации ХСН и смертности. Стоит отметить, что в приведенных исследованиях дозы этанерцепта и инфликсимаба были выше рекомендованных для применения у больных РА [24, 25]. По результатам ряда работ у больных РА, получающих терапию блокаторами ФНО- α или другими ГИБП, частота ХСН не увеличивалась или снижалась [26, 27]. В работе Т. Schau и соавт. также не было отмечено ухудшения течения ХСН на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [15]. В нашем исследовании, напротив, отмечается положительная динамика ХСН на фоне противоревматической терапии.

Имеется малое количество работ, где было бы отражено течение ХСН у больных РА. Многие исследователи опирались лишь на динамику эхокардиографических показателей, уровня маркеров воспаления и NT-proBNP.

В нашей когорте больных ранним РА и ХСН на фоне противоревматической терапии, преимущественно МТ в сочетании с ГИБП, отмечено улучшение диастолической функции миокарда. Отсутствовали случаи декомпенсации ХСН. L. Tomáš и соавт. через 12 месяцев лечения инфликсимабом также обнаружили у больных РА тенденцию к повышению показателей Е/А, ФВ ЛЖ, а также снижение скорости ДТ ЛЖ [28]. Н. Kobayashi и соавт. выявили увеличение ФВ у больных РА на терапии тоцилизумабом [29], однако в нашей когорте больных ранним РА достоверной динамики ФВ ЛЖ не установлено. В. Løgstrop и соавт. через 2 года выявили у больных на терапии МТ изменение эхокардиографических показателей (улучшение ФВ ЛЖ, уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ, улучшение глобальной продольной и поперечной деформации ЛЖ) [6].

В нашем исследовании на нормализацию диастолической функции оказывали влияние не только ремиссия и низкая активность заболевания, но и достижение целевого уровня АД. Диастолическая функция ЛЖ нормализовалась только у пациентов с целевыми уровнями АД. Хорошо известно, что при повышении АД увеличивается нагрузка на миокард ЛЖ, сопровождающаяся гипертрофией кардиомиоцитов, а также повышением содержания коллагена и фиброзом с последующим ремоделированием миокарда, апоптозом его клеток и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ [30]. В литературе встречаются данные о положительном влиянии МТ на АД. J. Vaker и соавт. продемонстрировали снижение систолического

и диастолического АД через 6 месяцев терапии МТ у больных РА без предшествующей артериальной гипертензии [31].

Ранее не проводилось работ по изучению динамики NT-proBNP у больных ранним РА с ХСН на фоне противоревматической терапии. В нашем исследовании отмечена нормализация уровня NT-proBNP у $\frac{2}{3}$ больных ранним РА с ХСН, достигших ремиссии на фоне противоревматической терапии. У пациентов с длительным РА M.J. Peters и соавт. также выявили снижение уровня NT-proBNP на 18% на фоне лечения адалимумабом и связь динамики этого показателя со скоростью оседания эритроцитов [27]. Имеется лишь одно исследование, продемонстрировавшее снижение уровня NT-proBNP на 17% на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом у пациентов с РА и исходно низким уровнем NT-proBNP. Кроме того, в нем пациенты не достигли ремиссии РА на фоне терапии [28]. Н. Kobayashi и соавт. обнаружили воспалительные изменения в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP [32]. О. Benacka и соавт. установили корреляционную связь между уровнем NT-proBNP и бессимптомной систолической дисфункцией миокарда по данным “speckle-tracking” ЭхоКГ, но не ФВ и диастолической дисфункцией [33]. Таким образом, воспаление приводит к развитию дисфункции миокарда, которая характеризуется замедленным расслаблением, повышением диастолического давления в ЛЖ, снижением сердечного выброса, вследствие чего повышается секреция NT-proBNP миокардом. Применение противоревматической терапии приводит к снижению активности РА и уменьшению секреции NT-proBNP.

Ограничением нашего исследования является небольшое количество пациентов, отсутствие группы контроля. Вместе с тем следует учитывать, что это больные ранним РА с ХСН на противоревматической терапии, то есть редкая когорта больных. В литературе нет данных о динамике течения ХСН у больных ранним РА, поэтому наше исследование представляет определенную ценность.

Заключение

У больных ранним РА с ХСН отмечается улучшение клинического течения ХСН, диастолической функции ЛЖ, а также снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии «лечение до достижения цели». ☺



Дополнительная информация

Финансирование

Часть работы проводилась в рамках диссертационной работы «Клинико-лабораторные особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» и является фрагментом научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер ГР 0514-2014-0003).

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

И.Г. Кириллова и Д.С. Новикова – концепция и дизайн исследования, набор клинического материала, сбор и статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста, утверждение итогового варианта рукописи; Т.В. Попкова – разработка дизайна проекта, набор клинического материала, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Удачкина, Е.И. Маркелова, Ю.Н. Горбунова, Ю.О. Корсакова – набор клинического материала, анализ полученных данных, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 17–58.
2. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL, Ballman KV, Gabriel SE. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3039–44. doi: 10.1002/art.21349.
3. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, De Gennaro Colonna V, La Carrubba S, Carerj S, Turiel M. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):281–6. doi: 10.1016/j.autrev.2008.08.004.
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanez Z, Sattar N, Nurmo-hamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
5. Новикова ДС, Кириллова ИГ, Удачкина ЕВ, Попкова ТВ. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):703–10. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
6. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Kjaergaard A, Vøtker HE, Maeng M. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12915. doi: 10.1111/eci.12915.
7. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, Popa CD. Low disease activity (DAS28 \leq 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1693–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997.
8. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Маркелова ЕИ, Корсакова ЮО, Волков АВ, Александрова ЕН, Новиков АА, Фомичева ОА, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):16–23. doi: 10.17116/terarkh201587516-23.
9. Комитет экспертов РКО. Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6). doi: 10.15829/1728-8800-2011-6.
10. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галявич АС, Гарганеева АА, Гиляревский СР, Глезер МГ, Козиолова НА, Коц ЯИ, Лопатин ЮМ, Мартынов АИ, Моисеев ВС, Ревшвили АШ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Соколов ЕИ, Сторожаков ГИ, Фомин ИВ, Чесникова АИ, Шляхто ЕВ, Акчурич РС, Аронов ДМ, Архипов МВ, Барт БЯ, Белоусов ЮБ, Бойцов СА, Гендлин ГЕ, Голиков АП, Голицын СП, Гуревич МА, Даниелян МО, Довгалецкий ПЯ, Задионченко ВС, Карпов РС, Карпов ЮА, Кобалава ЖД, Кузнецов ВА, Лазебник ЛБ, Насонов ЕЛ, Недогода СВ, Никитин ЮП, Оганов РГ, Панченко ЕП, Перепеч НБ, Подзолков ВИ, Поздняков ЮА, Раков АЛ, Руда МЯ, Рылова АК, Симоненко ВБ, Сидоренко БА, Староверов ИИ, Сулимов ВА, Тарловская ЕИ, Терещенко СН, Фомина ИГ, Чазова ИЕ, Драпкина ОМ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;14(7–81):379–472.
11. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(7):625–7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.058.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165–93. doi: 10.1093/ejechocard/jep007.
14. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2603–11. doi: 10.1002/art.23798.
15. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, Butter C, Zänker M. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2029–37. doi: 10.3899/jrheum.141647.
16. Hartman MHT, Groot HE, Leach IM, Karper JC, van der Harst P. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(6):369–79. doi: 10.1016/j.tcm.2018.02.003.
17. Kotyla PJ. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):pii: E1739. doi: 10.3390/ijms19061739.
18. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular



- function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol.* 2018;270:253–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099.
19. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem.* 2015;22(16):1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
 20. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
 21. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM 3rd, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1601–6. doi: 10.3899/jrheum.100979.
 22. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):677–80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610.
 23. Gong K, Zhang Z, Sun X, Zhang X, Li A, Yan J, Luo Q, Gao Y, Feng Y. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(1):62–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.040.
 24. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594–602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
 25. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107(25):3133–40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
 26. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116(5):305–11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039.
 27. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N, Nurmohamed MT. Tumour necrosis factor $\{\alpha\}$ blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1281–5. doi: 10.1136/ard.2009.119412.
 28. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, Pundová L, Petrášová D, Studenčan M. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(9–10):233–8. doi: 10.1007/s00508-013-0349-8.
 29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1916–21. doi: 10.3899/jrheum.131540.
 30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(1):48–54. doi: 10.1161/01.cir.97.1.48.
 31. Baker JF, Sauer B, Teng CC, George M, Cannon GW, Ibrahim S, Cannella A, England BR, Michaud K, Caplan L, Davis LA, O'Dell J, Mikuls TR. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is Associated With Changes in Blood Pressure. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(4):203–9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000736.
 32. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1304–11. doi: 10.1002/acr.23138.
 33. Benacka O, Benacka J, Blazicek P, Belansky M, Payer J, Killinger Z, Lietava J. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(1):28–33. doi: 10.4149/BLL_2017_006.

References

1. Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. Russian clinical guidelines. In: Nasonov EL, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. p. 17–58. Russian.
2. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Thorneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL, Ballman KV, Gabriel SE. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3039–44. doi: 10.1002/art.21349.
3. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, De Gennaro Colonna V, La Carrubba S, Carerj S, Turiel M. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):281–6. doi: 10.1016/j.autrev.2008.08.004.
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
5. Novikova DS, Kirillova IG, Udachkina HV, Popkova TV. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):703–10. Russian. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
6. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Kjaersgaard A, Bøtker HE, Maeng M. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12915. doi: 10.1111/eci.12915.
7. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, Popa CD. Low disease activity (DAS28 \leq 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1693–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997.
8. Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Gorbunova YN, Markelova EI, Korsakova YO, Volkov AV, Alexandrova EN, Novikov AA, Fomicheva OA, Luchikhina EL, Karateev DE, Nasonov EL. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. *Ter Arkh.* 2015;87(5):16–23. Russian. doi: 10.17116/terarkh201587516-23.
9. Recommendations for cardiovascular prevention. The Committee of experts RKO. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6). Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2011-6.



10. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteyev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Koziolova NA, Kots YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili AS, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyakhto EV, Akchurin RS, Aronov DM, Arkhipov MV, Bart BYa, Belousov YuB, Boitsov SA, Gendlin GE, Golikov AP, Golitsyn SP, Gurevich MA, Danielyan MO, Dovgalevsky PYa, Zaidionchenko VS, Karpov RS, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kuznetsov VA, Lazebnik LB, Nasonov EL, Nedogoda SV, Nikitin YuP, Oganov RG, Panchenko EP, Perepech NB, Podzolkov VI, Pozdnyakov YuA, Rakov AL, Ruda MYa, Rylova AK, Simonenko VB, Sidorenko BA, Staroverov II, Sulimov VA, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Fomina IG, Chazova IE, Drapkina OM. SEHF, RSC and RSMIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013;14(7–8):379–472. Russian.
11. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):625–7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.058.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165–93. doi: 10.1093/ejechocard/jep007.
14. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2603–11. doi: 10.1002/art.23798.
15. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, Butter C, Zänker M. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2029–37. doi: 10.3899/jrheum.141647.
16. Hartman MHT, Groot HE, Leach IM, Karper JC, van der Harst P. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):369–79. doi: 10.1016/j.tcm.2018.02.003.
17. Kotyla PJ. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):pii: E1739. doi: 10.3390/ijms19061739.
18. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol*. 2018;270:253–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099.
19. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
20. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
21. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM 3rd, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601–6. doi: 10.3899/jrheum.100979.
22. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):677–80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610.
23. Gong K, Zhang Z, Sun X, Zhang X, Li A, Yan J, Luo Q, Gao Y, Feng Y. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):62–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.040.
24. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (REWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594–602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
25. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
26. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116(5):305–11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039.
27. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N, Nurmohamed MT. Tumor necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1281–5. doi: 10.1136/ard.2009.119412.
28. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, Pundová L, Petrášová D, Studenčan M. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(9–10):233–8. doi: 10.1007/s00508-013-0349-8.
29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1916–21. doi: 10.3899/jrheum.131540.
30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48–54. doi: 10.1161/01.cir.97.1.48.
31. Baker JF, Sauer B, Teng CC, George M, Cannon GW, Ibrahim S, Cannella A, England BR, Michaud K, Caplan L, Davis LA, O'Dell J, Mikuls TR. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is Associated With Changes in Blood Pressure. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(4):203–9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000736.
32. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1304–11. doi: 10.1002/acr.23138.
33. Benacka O, Benacka J, Blazicek P, Belansky M, Payer J, Killinger Z, Lietava J. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(1):28–33. doi: 10.4149/BLL_2017_006.



The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the anti-rheumatic therapy

I.G. Kirillova¹ • D.S. Novikova¹ • T.V. Popkova¹ • H.V. Udachkina¹ • E.I. Markelova¹ • Yu.N. Gorbunova¹ • Yu.O. Korsakova¹

Objective: To evaluate the effect of the “treat to target” anti-rheumatic therapy on the course of chronic heart failure (CHF) in patients with early rheumatoid arthritis (RA). **Materials and methods:** The study included 22 patients (17, or 77% female) with CHF with valid diagnosis of RA (ACR/EULAR criteria, 2010), median (Me) age of 60 years, and median disease duration of 7 months. Ten patients (45%) were seropositive for IgM rheumatoid factor and 22 (100%) had antibodies to cyclic citrulline peptide. Their median (1st; 3rd quartiles) DAS28 was 5.6 [4.8; 6.5]. The diagnosis of CHF was confirmed in accordance with the guidelines on the diagnosis and treatment of CHF by the Russian Society of Specialists in Heart Failure (2013). NT-proBNP levels were measured by electrochemiluminescence (Elecsys proBNP II, Roche Diagnostics, Switzerland). All patients were started on subcutaneous methotrexate (MT) with rapid dose titration to 30 mg weekly. If the MT was insufficiently effective, a biological disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) was added to the therapy after 3 months, mainly a TNF-alpha inhibitor. After 18 months, 10 (45%) patients were in remission and had low disease activity, 6 (60%) patients underwent MT therapy in combination with bDMARDs. **Results:** At baseline, 21 (95%) patients were diagnosed with CHF with preserved ejection fraction and one patient had CHF with reduced ejection fraction. After 18 months there was an improvement of clinical symptoms, echocardiographic parameters (reduction of the left atrium diameter and the left atrium

end-systolic volume index, IVRT, E'LV), and diastolic function of the left ventricle (LV). No episodes of acute CHF deterioration were registered. LV diastolic function normalized in 7 (32%) patients who reached the target level of blood pressure, remission (n=5) and low disease activity (n=2), mainly under the treatment with MT and bDMARDs. In patients with RA and CHF, the NT-proBNP levels decreased from 192.2 [151.4; 266.4] to 114.0 [90.4; 163.4] pg/ml (p<0.001) and became normal in 16 of 22 (73%) patients (p<0.001) with remission or low RA activity. In 5 (22%) patients, clinical CHF manifestations resolved, LV diastolic function and NT-proBNP levels were normalized. **Conclusion:** In the patients with early RA and CHF anti-rheumatic therapy improves the clinical course of CHF, LV diastolic function and reduces NT-proBNP levels.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic heart failure, NT-proBNP

For citation: Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Udachkina HV, Markelova EI, Gorbunova YuN, Korsakova YuO. The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the anti-rheumatic therapy. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):400–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-056.

Received 11 October 2019; revised 21 October 2019; accepted 22 October 2019; published online 25 October 2019

Funding

A part of this study was conducted as a thesis “Clinical and laboratory particulars of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis” and is a fragment of the research topic No. 338 “Cardiovascular disorders in rheumatic diseases: diagnosis, prevention and treatment” (registration number GR 0514-2014-0003).

Conflict of interests

All the authors declare no potential conflict of interests that would necessitate any disclosure in this publication.

Authors' contribution

I.G. Kirillova and D.S. Novikova, the study concept and design, clinical data collection, statistical management and analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; T.V. Popkova, the development of the project design, clinical data collection, text editing, approval of the final version of the manuscript; H.V. Udachkina, E.I. Markelova, Yu.N. Gorbunova, Yu.O. Korsakova, clinical data collection, data analysis, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

Irina G. Kirillova – MD, Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (962) 995 85 17. E-mail: dr.i.kirillova@yandex.ru

Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-1549>

Tatiana V. Popkova – MD, PhD, Head of Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Helen V. Udachkina – MD, Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3661-6427>

Evgenia I. Markelova – MD, Senior Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Yulia N. Gorbunova – MD, Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Yulia O. Korsakova – MD, Physician, Laboratory of Instrumental and Ultrasonic Diagnostics¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation