

# Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы Янус-киназ

Горбунова Ю.Н.<sup>1</sup>, Кириллова И.Г.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Диатроптов М.Е.<sup>1</sup>,  
Невретдинов Т.И.<sup>2</sup>, Лиля А.М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва;

<sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Цель исследования** – изучить динамику глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ) по данным эхокардиографии (метод speckle tracking) и уровня биомаркеров крови (NT-proBNP, растворимого ST2 – pST2) у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне 12-месячной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или ингибиторами Янус-киназ.

**Материал и методы.** В исследование включено 50 пациентов с РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2010 г. (84% – женщины, медиана возраста – 51,0 [40,0; 59,0] год, длительности РА – 4,5 [3,0; 14,0] года, DAS28 – 5,7 [5,2; 6,4] балла). 78% больных были позитивны по IgM-ревматоидному фактору, 66% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). На момент включения в исследование 38% больных получали метотрексат, 38% – лефлуномид, 10% – сульфасалазин, 12% – гидроксихлорохин, 70% – глюкокортикоиды, 82% – нестероидные противовоспалительные препараты. У 60% больных в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность двух и более базисных противовоспалительных препаратов. После обследования всем пациентам назначены ГИБП или ингибиторы Янус-киназ. 38% больных получали ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , 50% – анти-В-клеточную терапию, 4% – ингибиторы интерлейкина 6, 2% – блокаторы стимуляции Т-лимфоцитов, 6% – ингибиторы Янус-киназ. Все пациенты обследованы до назначения ГИБП и после 12 мес лечения. Проведены эхокардиография – тканевая доплерография и оценка методом speckle tracking ГПДМ левого желудочка (ЛЖ); определение в сыворотке крови уровня NT-proBNP, pST2. Нормальная концентрация NT-proBNP составляет <125 нг/мл, pST2 – <17,65 нг/мл. В группу контроля вошли 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Больные РА и лица контрольной группы не имели сердечно-сосудистых заболеваний.

**Результаты и обсуждение.** После 12 мес терапии ГИБП ГПДМ ЛЖ увеличилась, частота снижения показателей ГПДМ ЛЖ уменьшилась на 47% ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось уменьшение индексированного конечно-систолического объема левого предсердия. У больных РА выявлен более высокий сывороточный уровень NT-proBNP и pST2 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Изменение уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных РА после 12 мес терапии было статистически незначимым ( $p = 0,5$ ). Через 12 мес терапии у пациентов с РА уровень pST2 в сыворотке снизился по сравнению с исходным ( $p < 0,01$ ); отмечены прямые корреляции  $\Delta$  уровня pST2 с  $\Delta$ DAS28,  $\Delta$  уровней СРБ и АЦЦП. У больных РА с сохраняющейся умеренной/высокой активностью заболевания после 12 мес терапии определялись более высокие уровни систолического артериального давления и NT-proBNP, более низкие фракция выброса (ФВ) ЛЖ и значения ГПДМ ЛЖ, чем у больных с ремиссией/низкой активностью РА. Различий в ФВ ЛЖ, размерах ЛЖ, индексе массы миокарда ЛЖ, уровне NT-proBNP между группами не обнаружено. Выявлены отрицательные корреляции  $\Delta$ ГПДМ ЛЖ с  $\Delta$ СОЭ и  $\Delta$ pST2.

**Заключение.** У больных РА снижение активности заболевания на фоне лечения таргетными препаратами (ГИБП или ингибиторами Янус-киназ) приводит к улучшению параметров ГПДМ ЛЖ. Назначение ГИБП больным с активным РА и выявленной субклинической дисфункцией миокарда ЛЖ может замедлить ее прогрессирование. У пациентов с РА уровень pST2 и NT-proBNP в сыворотке был повышен по сравнению с таковым в группе контроля. После 12 мес терапии ГИБП у больных РА уровень pST2 в сыворотке значительно снизился, а содержание NT-proBNP существенно не изменилось.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; speckle tracking; NT-proBNP; растворимый ST2; хроническая сердечная недостаточность; генно-инженерные биологические препараты.

**Контакты:** Юлия Николаевна Горбунова; [yulia0205@yandex.ru](mailto:yulia0205@yandex.ru)

**Для ссылки:** Горбунова ЮН, Кириллова ИГ, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ, Невретдинов ТИ, Лиля АМ. Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы Янус-киназ. Современная ревматология. 2023;17(5):36–42.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2023-5-36-42

***Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus kinase inhibitors***  
***Gorbunova Yu.N.<sup>1</sup>, Kirillova I.G.<sup>1</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>, Diatropov M.E.<sup>1</sup>, Nevretdinov T.I.<sup>2</sup>, Lila A.M.<sup>1,3</sup>***

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>RUDN University, Moscow;

<sup>3</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>6, Mikluho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

**Objective:** to study the dynamics of global longitudinal myocardial strain (GLS) using echocardiography (speckle tracking method) and blood biomarker levels (NT-proBNP, soluble ST2, sST2) in RA patients against a background of 12 months of therapy with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or Janus kinase inhibitors (JAKi).

**Material and methods.** The study included 50 patients with RA (ACR/EULAR criteria, 2010): 84% were women, median age 51.0 [40.0; 59.0] years, median duration of RA was 4.5 [3.0; 14.0] years, median DAS28 5.7 [5.2; 6.4] points. 78% of patients were positive for IgM rheumatoid factor, 66% for antibodies to cyclic citrullinated peptide. At the time of inclusion in the study, 38% of patients were receiving methotrexate, 38% – leflunomide, 10% – sulfasalazine, 12% – hydroxychloroquine, 70% – glucocorticoids, 82% – nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 60% of patients with RA had a history of inadequate efficacy of two or more DMARDs. After examination, all patients were prescribed bDMARDs or JAKi. TNF- $\alpha$  inhibitors were given to 38% of patients, anti-B-cell therapy – to 50% of patients, IL-6 inhibitors – to 4%, T-lymphocyte costimulation blockers – to 2%, JAKi – to 6% of RA patients. All patients with RA were examined before administration of bDMARDs and in dynamics after 12 months of treatment. Echocardiography was performed – tissue Dopplerography and evaluation by speckle tracking method of left ventricular myocardium GLS (GLD LVM); in blood serum the levels of NT-proBNP, sST2 were determined. The normal range for NT-proBNP was less than 125 pg/ml, and for sST2 less than 17.65 ng/ml. The control group consisted of 20 healthy subjects who were comparable in sex and age. RA patients and subjects in the control group had no cardiovascular disease.

**Results and discussion.** After 12 months of bDMARDs therapy, GLS LVM increased and the frequency of reduced GLS LVM decreased by 47% ( $p < 0.05$ ). The indexed end-systolic volume of the left atrium also decreased. RA patients had higher values of NT-proBNP and sST2 compared to the control group ( $p < 0.05$ ). The variations of NT-proBNP level in blood serum of RA patients after 12 months of therapy were statistically insignificant ( $p = 0.5$ ). The level of sST2 in the serum of patients with RA decreased significantly after 12 months of therapy compared to baseline ( $p < 0.01$ ). Direct correlations were found between the delta ( $\Delta$ ) of the level of sST2 and  $\Delta$ DAS28, the level of  $\Delta$ sST2 and  $\Delta$ CRP, and  $\Delta$ ACCP. After 12 months of therapy, RA patients with persistent moderate/high disease activity had higher levels of systolic blood pressure and serum levels of NT-proBNP, lower left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) and GLS LVM than patients who had remission/low RA activity. There were no differences between groups in LVEF, LV size, LV myocardial mass index, and NT-proBNP levels. Negative correlations were observed between  $\Delta$ GLD LVM and  $\Delta$ ESR and  $\Delta$ sST2.

**Conclusion.** In patients with RA, a decrease in disease activity on a background of therapy with bDMARDs and JAKi leads to an improvement in GLS LVM. Administration of bDMARDs in patients with active RA and established LV subclinical myocardial dysfunction may slow the progression of myocardial dysfunction. Serum sST2 and NT-proBNP levels were increased in patients with RA compared with the control group. After 12 months of therapy with bDMARDs, the level of sST2 in the serum of RA patients decreased significantly, and the level of NT-proBNP did not change in dynamics.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; speckle tracking; NT-proBNP; soluble ST2; chronic heart failure; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

**Contact:** Yuliya Nikolaevna Gorbunova; [yulia0205@yandex.ru](mailto:yulia0205@yandex.ru)

**For reference:** Gorbunova YuN, Kirillova IG, Popkova TV, Diatropov ME, Nevretdinov TI, Lila AM. Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus kinase inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):36–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-36-42

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1]. Помимо накопления традиционных факторов риска ССЗ, на поражение различных структур сердца влияет воспаление, связанное с РА. Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ) 6 и др., играют ключевую роль в развитии РА и могут вызывать дисфункцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), ремоделирование ЛЖ, повышенный апоптоз кардио-

миоцитов, дисфункцию эндотелия, резистентность к инсулину [2]. Было показано, что лечение инфликсимабом способствовало увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и сопровождалось снижением концентрации биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. I. Ikonomidis и соавт. [4] установили, что хроническое ингибирование ИЛ1 уменьшает деформацию миокарда ЛЖ, а также улучшает функцию эндотелия. Поэтому использование синтетических базисных противовоспалительных (БПВП) и генно-инженерных био-

логических препаратов (ГИБП) может быть перспективным для улучшения миокардиальной функции.

Ускоренный атеросклероз коронарных артерий и неатеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы необходимо выявлять на ранней стадии, чтобы предотвратить развитие таких осложнений, как инфаркт миокарда и ХСН [5]. В настоящее время активно изучаются инновационные способы раннего определения повреждений сердечно-сосудистой системы [6]. Относительно новая методика speckle tracking ЭхоКГ позволяет обнаружить доклиническую дисфункцию миокарда с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ) ЛЖ. [7]. В ряде исследований наблюдалось значимое нарушение показателей ГПДМ ЛЖ у больных РА по сравнению с группой контроля [8, 9].

Перспективным методом лабораторной диагностики ХСН является оценка в крови концентрации таких биомаркеров, как N-терминальный натрийуретический пептид (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) и растворимый ST2 (pST2), член семейства рецепторов ИЛ1 [10]. NT-proBNP является классическим биомаркером ХСН, содержание которого в крови коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда ЛЖ [11]. Согласно данным литературы, уровень NT-proBNP связан с концентрацией провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6 и ФНО $\alpha$ , которые играют важную роль в патогенезе РА [12]. У пациентов с РА наблюдался более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с лицами контрольной группы [13].

PST2 – маркер миокардиального стресса, экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, и отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца [14]. Это направление лабораторной диагностики ХСН у больных РА пока мало изучено и требует дальнейших исследований.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых инструментальных и лабораторных методов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ представляются весьма актуальными.

**Цель исследования** – изучить динамику ГПДМ с помощью ЭхоКГ (метод speckle tracking) и уровня биомаркеров крови (NT-proBNP, pST2) у больных РА на фоне 12-месячной терапии ГИБП или ингибиторами Янус-киназы.

**Материал и методы.** В исследование включено 50 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Клиническое обследование больных РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России

**Таблица 1. Характеристика пациентов с РА (n=50)**  
**Table 1. Characteristics of patients with RA (n=50)**

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,0 [40; 59]
Пол: женщины/мужчины, n (%)	42 (84)/8 (16)
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [3,0; 14,0]
Стадия РА, n (%): ранняя/развернутая/поздняя	3 (6)/14 (28)/33 (66)
DAS28, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,2; 6,4]
Активность по DAS28, n (%): умеренная/высокая	7 (14)/43 (86)
Внесуставные проявления, n (%)	28 (56)
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	2 (4)/26 (52)/15 (30)/7 (14)
Функциональный класс, n (%): I/II/III/IV	1 (2)/ 37 (74)/12 (24)/0 (0)
РФ+, n (%)	39 (78)
АЦЦП+, n (%)	33 (66)
HAQ, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 1,75]
Неэффективность двух и более БПВП, %	60
Прием ГК, %	70
Прием НПВП, %	82
<b>Примечание.</b> HAQ – Health Assessment Questionnaire.	

(2020). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Группу контроля составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Общая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 1.

Спектр внесуставных проявлений был следующим: ревматоидные узелки встречались у 20% пациентов, синдром Шегрена – также у 20%, интерстициальное заболевание легких – у 13%, невралгия – у 3%. Большинство пациентов были серопозитивны по IgM-ревматоидному фактору – РФ (78%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП (66%). Рентгенологическую стадию II имели 52% больных, II функциональный класс – 74%.

На момент включения в исследование 38% больных получали метотрексат (медиана дозы – 15 [15; 20] мг/нед), 38% – лефлуномид (20 мг/сут), 10% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 12% – гидроксихлорохин (200 мг/сут), 70% – глюкокортикоиды (ГК, медиана дозы – 5 [4; 8] мг/сут), 82% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У 60% пациентов с РА в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность двух и более БПВП.

После обследования всем пациентам (n=50) назначены ГИБП или таргетные синтетические БПВП: ингибиторы ФНО $\alpha$  – 19 (38%), анти-В-клеточная терапия – 25 (50%), ингибиторы ИЛ6 – 2 (4%), блокаторы стимуляции Т-лимфоцитов – 1 (2%), ингибиторы Янус-киназы – 3 (6%).

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ у больных РА на фоне терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 2. Dynamics of echocardiographic parameters in patients with RA during therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно	Через 12 мес
Аорта, мм	31 [29; 33]	31 [29; 33]
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,8 [28,5; 36]*	30,9 [23,3; 35,7]*
ФВ ЛЖ, %	65,5 [63; 70]	67 [63; 69]
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,3 [66,9; 99,7]	69,8 [65,5; 96,4]
ИКДО ЛЖ, см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	48,7 [42,9; 57,4]	44,4 [40; 49,7]
Е ЛЖ, м/с	0,73 [0,62; 0,93]	0,76 [0,66; 0,84]
А ЛЖ, м/с	0,68 [0,59; 0,8]	0,72 [0,46; 0,84]
Е/А ЛЖ, м/с	1,14 [0,76; 1,47]	1,17 [0,78; 1,32]
Е' м/с	0,09 [0,08; 0,12]	0,09 [0,06; 0,11]
Е/Е'	7,8 [5,2; 10,7]	5,92 [4,95; 7,42]
ГПДМ ЛЖ, %	-16,5 [-13,6; -18,9]*	-21,5 [-20,4; -22,1]*

**Примечание.** ИКСО ЛП – индексированный конечно-систолический объем левого предсердия; ИКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка; \* – значимость различий до и через 12 мес лечения (p<0,05).

Все пациенты с РА (n=50) обследованы до и через 12 мес после назначения терапии, осмотрены кардиологом. Больные РА и лица контрольной группы не имели ССЗ.

ЭхоКГ с тканевой доплерографией (ТДГ) выполняли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [15, 16]. Исследования проводили в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по методу дисков (модифицированный метод Simpson), расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ – по формуле R.V. Devereux. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывали, как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение ИММ ЛЖ >115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и >95 г/м<sup>2</sup> у женщин [17].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности [18]. При этом вычисляли максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А), соотношение Е/А. С помощью ТДГ оценивали пиковые скорости раннего (Е') диастолического дви-

жения медиальной части митрального кольца. Рассчитывали комбинированный показатель Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. Это наиболее чувствительный маркер давления наполнения ЛЖ (норма Е/Е' ≤8 м/с).

ГПДМ ЛЖ изучали в 2D-режиме. Анализ параметров осуществляли с помощью программы Wall Motion Tracing.

Сывороточный уровень NT-proBNP измеряли методом хемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет <125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя). Концентрацию рСТ2 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (Cristal Diagnostics, San Diego). Верхняя граница нормы, соответствующая 95-му перцентилю при тестировании 20 сывороток здоровых доноров, равнялась 17,65 нг/мл.

*Статистическую обработку данных*

проводили с помощью программы Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 14.0 (IBM, США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали с помощью Z-критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты.** После 12 мес терапии наблюдалось значимое снижение индексов активности РА (DAS28; Simplified Disease Activity Index, SDAI; Clinical Disease Activity Index, CDAI), а также уровня IgM-РФ и острофазовых (СРБ, СОЭ) показателей. Ремиссия (DAS28 <2,6) отмечалась у 7 (14%) больных, низкая активность заболевания (2,6 ≤ DAS28 <3,2) – у 5 (10%), умеренная (3,2 ≤ DAS28 ≤5,1) – у 31 (62%) и высокая (DAS28 >5,1) – у 7 (14%).

Динамика показателей ЭхоКГ у больных РА представлена в табл. 2.

До назначения терапии медиана ГПДМ ЛЖ составляла -16,5 [-13,6; -18,9]%, через 12 мес лечения – -21,5 [-20,4;

Таблица 3. Динамика концентрации биомаркеров на фоне терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 3. Dynamics of biomarker concentrations during therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Больные РА (n=50)		Контрольная группа (n=20)
	исходно	через 12 мес	
NT-proBNP, пг/мл	114,8 [45,1; 277,5]	100,1 [66,8; 181,5]	50 [40,5; 69,1]*
PST2, нг/мл	13,5 [11,0; 19,7]	12,5 [9,6; 13,8]**	10,6 [9,2; 13,1]*

\*Значимость различий между больными РА и контролем (p<0,05).

\*\*Значимость различий до и после 12 мес терапии (p<0,05).

-22,1] % ( $p < 0,05$ ). Частота сниженных показателей ГПДМ ЛЖ на фоне терапии уменьшилась на 47% (с 67 до 20%;  $p < 0,05$ ). Также отмечалось уменьшение ИКСО ЛП с 32,8 [28,5; 36] до 30,9 [23,3; 35,7] мл/м<sup>2</sup>.

У больных РА наблюдался более высокий уровень NT-проBNP и pST2 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ; табл. 3). После 12 мес терапии снижение уровня NT-проBNP в сыворотке крови больных РА было статистически незначимым ( $p = 0,5$ ), уровень pST2 значимо снижался по сравнению с исходным ( $p < 0,01$ ). При этом  $\Delta$  уровня pST2 коррелировала с  $\Delta$ DAS28 ( $R = 0,59$ ;  $p = 0,006$ ),  $\Delta$ CRP ( $R = 0,55$ ;  $p = 0,01$ ) и  $\Delta$ АЦЦП ( $R = 0,49$ ;  $p = 0,04$ ).

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика систолического артериального давления (САД), ФВ ЛЖ, ГПДМ ЛЖ у больных РА в зависимости от уровня активности РА после 12 мес терапии.

У больных РА с сохраняющейся умеренной/высокой активностью заболевания после 12 мес терапии выявлены более высокие САД ( $p < 0,05$ ) и сывороточный уровень NT-проBNP ( $p < 0,05$ ), а также более низкие значения ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ) и ГПДМ ЛЖ ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ремиссией/низкой активностью РА.

При корреляционном анализе обнаружены отрицательные связи  $\Delta$ ГПДМ ЛЖ с  $\Delta$ СОЭ ( $R = -0,4$ ;  $p < 0,03$ ) и  $\Delta$  концентрации pST2 ( $R = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Различий в ФВ ЛЖ, размерах ЛЖ, ИММ ЛЖ, уровне NT-проBNP между группами не установлено.

**Обсуждение.** В данном исследовании продемонстрировано влияние таргетной терапии на ГПДМ ЛЖ у больных РА с неэффективностью/недостаточным эффектом традиционных синтетических БПВП. После 12 мес лечения ГИБП или ингибиторами Янус-киназ произошло улучшение показателей ГПДМ ЛЖ.

Доказано, что уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6, повышен в крови больных с различными ССЗ [19]. Наиболее важным в патогенезе ХСН является ФНО $\alpha$ , который потенцирует эффекты ангиотензина II и приводит к развитию и прогрессированию гипертрофии миокарда [20]. ФНО $\alpha$  может влиять как на сократительную способность миоцитов, так и на внеклеточный матрикс, вызывая ремоделирование миокарда. Поэтому попытки лечения ХСН ингибиторами ФНО $\alpha$  являлись патогенетически обоснованными [20, 21]. В ряде исследований обнаружено, что длительная терапия этими ГИБП также уменьшает продольную и радиальную деформацию миокарда ЛЖ у больных РА [22, 23]. Повышение уровня ИЛ6 в крови связано с ухудшением глобальной продольной и радиальной сократимости миокарда, ремоделированием ЛЖ, увеличением уровня NT-проBNP, риска сердечно-сосудистых осложнений и ХСН [24]. Показано, что ингибиторы ИЛ6 могут замедлять развитие дисфункции миокарда ЛЖ [25]. У больных РА тоцилизумаб улучшал показатели деформации миокарда ЛЖ, снижал уровень маркеров воспаления [26]. В нескольких работах продемонстрирована роль активации В-клеточного звена иммунитета в развитии и прогрессировании ХСН [27]. Изучается значение

Таблица 4. Сравнительная характеристика САД, ФВ ЛЖ, ГПДМ ЛЖ, уровня биомаркеров кардиоваскулярного риска у больных РА в зависимости от активности РА после 12 мес терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 4. Comparative characteristics of systolic blood pressure, LVEF, GLS LVM, levels of biomarkers of cardiovascular risk in patients with RA depending on the activity of RA after 12 months of therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Ремиссия/низкая активность (n=12)	Умеренная/высокая активность (n=38)
САД, мм рт. ст.	100 [90; 118]	126 [110; 140]*
ФВ ЛЖ, %	67 [60; 70]	58 [56; 64]*
ГПДМ ЛЖ, %	-20,4 [-18,0; -22,5]	-15,9 [-15,0; -19,0]*
NT-проBNP, пг/мл	32,4 [22,1; 99,2]	147,6 [46,6; 352,6]*
pST2, нг/мл	14,9 [14,1; 16,4]	13,8 [11,5; 20,9]

\*Значимость различий до и через 12 мес терапии ( $p < 0,05$ ).

анти-В-клеточной терапии для замедления прогрессирования ХСН у пациентов со сниженной ФВ [27].

Ингибиторы Янус-киназ, по-видимому, также могут влиять на развитие и течение ССЗ. Ранее нами получены данные о значительном снижении уровня NT-проBNP у больных РА на фоне 12 мес лечения тофацитинибом [28].

В настоящем исследовании не выявлено значимой разницы в динамике показателей ГПДМ у больных РА в зависимости от применяемого ГИБП. Вероятно, это связано с малочисленностью групп обследованных.

Нами были обнаружены корреляции динамики ГПДМ ЛЖ с изменениями СОЭ и уровня pST2, что подтверждает влияние воспалительной активности заболевания на развитие дисфункции миокарда. Кроме того, повышение СОЭ указывает на прогностически неблагоприятное течение ХСН независимо от степени поражения миокарда [18].

В последнее время особое внимание уделяется изучению нового биомаркера ХСН – pST2. Сигнальная система ST2/ИЛ33 участвует в регуляции воспалительной, нейрогормональной активации, предотвращении ремоделирования миокарда, и нарушение ее функционирования приводит к развитию сердечной недостаточности [14].

D. Guson и соавт. [29] обнаружили связь между увеличением концентрации данного биомаркера и функциональным классом ХСН. При этом степень повышения уровня pST2 не зависела от этиологии ХСН. Кроме того, исследователи доказали, что такое повышение является значимым предиктором развития неблагоприятных клинических событий и ассоциируется с увеличением летальности в течение года. Одновременное повышение концентрации pST2 и NT-проBNP ведет к значительному возрастанию риска смерти (площадь под ROC-кривой составляет 0,74) [29].

По данным D. Talabot-Auer и соавт. [30], уровень pST2 в сыворотке у пациентов с РА был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, что полностью согласуется с полученными нами результатами. Авторы также отметили, что у больных с высокой активностью РА уровень pST2 в сыворотке крови был выше, чем у пациентов с низкой активностью ( $p = 0,001$ ). В нашу работу изначально включены пациенты с умеренной/высокой активностью заболевания.

Как показано в настоящем исследовании, после 12 мес терапии ГИБП уровень pST2 в сыворотке больных РА статистически значимо снижался, но содержание NT-проBNP

на фоне лечения существенно не менялось. При этом растворимый ST2 — единственный маркер ХСН, уровень которого у больных со сниженными показателями ГПДМ ЛЖ был выше, чем у пациентов, имеющих сохраненные параметры ГПДМ ЛЖ. Кроме того, прослежена его корреляция с индексом DAS28, содержанием СРБ, АЦП и значениями ГПДМ ЛЖ.

Не исключено, что уровень pST2 в сыворотке крови можно использовать для оценки миокардиальной функции, а также рассматривать как показатель активности воспалительного процесса у больных РА. Однако для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных РА снижение активности заболевания на фоне лечения ГИБП или ингибиторами Янус-киназ приводит к улучшению показателей ГПДМ ЛЖ.

2. Назначение ГИБП больным с активным РА и выявленной субклинической дисфункцией миокарда ЛЖ может замедлить прогрессирование дисфункции миокарда при РА.

3. У пациентов с высокой активностью РА и неэффективностью БПВП уровень pST2 в сыворотке был повышен по сравнению с таковым в группе контроля. Отмечалась корреляция данного маркера с показателями активности РА (DAS28, СРБ).

4. После 12 мес терапии ГИБП или ингибиторами Янус-киназ уровень pST2 в сыворотке больных РА статистически значимо снижался, а значение NT-proBNP существенно не менялось.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-33. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. *Rheumatoid arthritis. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-33].
- Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial dysfunction and heart failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb;74(2):184-199. doi: 10.1002/art.41979. Epub 2021 Dec 27.
- Kotyla PJ, Owczarek A, Rakoczy J, et al. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):701-6. doi: 10.3899/jrheum.110751. Epub 2012 Feb 15.
- Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009 Sep;95(18):1502-7. doi: 10.1136/hrt.2009.168971. Epub 2009 May 28.
- Turiel M, Tomasoni L, Sita S, et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):e53-64. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00119.x.
- Fine NM, Crowson CS, Lin G, et al. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1833-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203314. Epub 2013 Jul 19.
- Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010 May;96(9):716-22. doi: 10.1136/hrt.2007.141002.
- Naseem M, Samir S, Ibrahim I, et al. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *J Saudi Heart Assoc*. 2019 Jan;31(1):41-49. doi: 10.1016/j.jsha.2018.10.001. Epub 2018 Nov 16.
- Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):248-55. doi: 10.3899/jrheum.130713. Epub 2013 Dec 15.
- Pascual-Figal DA, Ordonez-Llanos J, Torrel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2174-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
- Provan S, Angel K, Semb A, et al. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1946-50. doi: 10.1136/ard.2009.127704. Epub 2010 Jun 4.
- Dinh W, Futh R, Nickl W, et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Nov 12;8:58. doi: 10.1186/1475-2840-8-58.
- Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ и др. Субклиническая дисфункция левого желудочка и уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):560-565. [Kirillova IG, Gorbunova YuN, Popkova TV, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):560-565. (In Russ.)].
- Januzzi JL Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Aug;6(4):493-500. doi: 10.1007/s12265-013-9459-y. Epub 2013 Apr 5.
- Lang RM, Bierig RB, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014. Epub 2006 Feb 2.
- Lang RM, Bierig RB, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977 Apr;55(4):613-8. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)].
- Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Mar;27(2):625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w. Epub 2021 Apr 14.
- 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 Jun 12;19(6):1739. doi: 10.3390/ijms19061739.
- Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 1;270:253-259. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099. Epub 2018 Jun 25.
- Atzeni F, Gianturco L, Boccassini L, et al. Noninvasive imaging methods for evaluating cardiovascular involvement in patients with rheumatoid arthritis before and after anti-TNF drug treatment. *Future Sci OA*. 2019 Jun 13;5(6):FSO396. doi: 10.2144/fsoa-2018-0108.
- Vizzardi E, Cavazzana I, Franceschini F. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF- $\alpha$  treatment: a speckle

- tracking prospective echocardiographic study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2016 Jun 22;84(1-2): 716. doi: 10.4081/monaldi.2015.716.
24. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2018 Sep; 47(5):364-370. doi:10.1080/03009742.2017.1418424. Epub 2018 May 28.
25. Xie F, Yun H, Levitan EB, et al. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Aug;71(8):1004-1018. doi: 10.1002/acr.23737.
26. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol.* 2019 Oct;108(10): 1093-1101. doi: 10.1007/s00392-019-01443-9. Epub 2019 Mar 11.
27. Sanchez-Trujillo L, Jerjes-Sanchez C, Rodriguez D, et al. Phase II clinical trial testing the safety of a humanised monoclonal antibody anti-CD20 in patients with heart failure with reduced ejection fraction, ICFEr-RITU2: study protocol. *BMJ Open.* 2019 Mar 27;9(3):e022826. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022826.
28. Novikova D, Kirillova I, Markelova E, et al. The first report of significantly improvement of NT-proBNP level in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib during 12-month follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 suppl 2:pA368. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.2865.
29. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rouseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):e250-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101. Epub 2014 Jan 4.
30. Talabot-Ayer D, McKee T, Gindre P, et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2012 Jan;79(1):32-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.02.011. Epub 2011 Mar 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.07.2023/27.08.2023/30.08.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051402790-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of basic scientific topic №1021051402790-6.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Горбунова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Кириллова И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Диатроптов М.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Невретдинов Т.И. <https://orcid.org/0009-0002-7761-1048>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>