

NT-proBNP у хворих на ревматоїдний артрит: взаємозв'язок імунзапального процесу і стану серцево-судинної системи

Л.В. Хіміон, І.О. Кузик

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті відображені дані щодо діагностичного та прогностичного значення N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пропептиду (Nt-proBNP) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) на підставі результатів міжнародних клінічних досліджень, загальноприйнятими міжнародними рекомендаціями, сучасних наукових публікацій та результатів власних досліджень.

Відомо, що у хворих на РА фіксують у 2 рази вищий показник смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ускладнень (ССУ) порівняно із загальнопопуляційним показником. Nt-proBNP використовується зазвичай як діагностичний критерій серцевої недостатності (СН) та лівошлуночної дисфункції, який також можна застосовувати і для моніторингу ефективності лікування СН. Водночас сучасними дослідженнями продемонстровано, що у хворих на РА рівні цього маркера підвищені і без клініко-інструментальних ознак ССЗ чи СН, що не дозволяє застосовувати рівень Nt-proBNP з достатньою мірою достовірності при веденні даної когорти пацієнтів, які мають збільшений ризик і ССЗ, і СН і їх ускладнень. Окремі дослідники висувують теорію щодо Nt-proBNP не лише як маркера, що відображає структурно-функціональний стан серця, але й виступає показником імунзапального процесу.

Було проведено дослідження показників Nt-proBNP у хворих на РА без клініко-інструментальних ознак ССЗ/СН, виявлено підвищені значення цього показника (>300 пг/мл) у 75% цих хворих із середнім рівнем серед осіб з підвищенням (3090±2710 пг/мл). У групі контролю виявлено 14,2% осіб з підвищеним рівнем Nt-proBNP, середнім значенням показника 565±430 пг/мл (p<0,001).

Серед хворих на РА без клініко-інструментальних ознак ССЗ/СН частіше виявляють підвищений рівень Nt-proBNP, ніж серед здорових однолітків, що може бути пов'язано з участю цього пептиду в патогенезі імунзапального процесу, характерного для РА, і потребує проведення подальших наукових досліджень.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду, Nt-proBNP, атеросклероз, фактори серцево-судинного ризику, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність.

NT-proBNP in rheumatoid arthritis patients: interaction of immuno-inflammatory process and cardiovascular system

L. V. Khimion, I. O. Zyzyk

This article describes the data about diagnostic and prognostic value of the N-terminal fragment of the brain natriuretic propeptide (Nt-proBNP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) based on the results of international studies, generally accepted international recommendations, modern scientific publications and results of the own research.

Patients with RA are known to have a 2-fold higher mortality rate from cardiovascular disease (CVD) and its complications comparing to the general population. Nt-proBNP is commonly used as a diagnostic criteria for heart failure (HF) and left ventricular dysfunction, and to monitor the effectiveness of treatment for HF. At the same time, modern studies have shown that in RA patients this marker is elevated without clinical or instrumental signs of CVD or HF, which makes impossible to use the level of Nt-proBNP with sufficient degree of certainty for diagnosis of HF in this cohort of patients. The evaluation of the role of Nt-proBNP as a marker of cardiovascular involvement or as a part of the immuno-inflammatory response in RA patient need further researches.

We conducted the study to determine the level of Nt-proBNP in RA patients without CVD/HF and found its increased level in 75% of these patients with the mean level of 3090±2710 pg/ml compared to healthy subjects of the same age and gender – 14,2% and mean level of 565±430 pg/ml (p<0,001).

Among RA patients without clinical an instrumental signs of CVD /HF the increased level of Nt-proBNP is more frequent and increase is grater than in healthy subjects, which could be connected to the role of this peptide in immune inflammation and pathogenesis of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide, Nt-proBNP, atherosclerosis, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, heart failure.

NT-proBNP у больных ревматоидным артритом: взаимосвязь иммуновоспалительного процесса и состояния сердечно-сосудистой системы

Л.В. Химсион, И.А. Кузык

В статье отражены данные, которые касаются диагностического и прогностического значения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) у больных ревматоидным артритом (РА) на основании результатов международных клинических исследований, общепринятых международных рекомендаций, современных научных публикаций и результатов собственных исследований.

Известно, что у больных РА в 2 раза выше показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений (ССО) по сравнению с общепопуляционным показателем. Nt-proBNP используется обычно как диагностический критерий сердечной недостаточности (СН) и левожелудочковой дисфункции, который также можно применять и для мониторинга эффективности лечения СН. В то же время результаты современных исследований продемонстрировали, что у больных РА уровни этого маркера повышены и без клинико-инструментальных признаков ССЗ или СН, что не позволяет применять значения Nt-proBNP с достаточной степенью достоверности при ведении данной когорты пациентов, которые имеют увеличенный риск и ССЗ, и СН, и также их осложнений. Некоторые исследователи выдвигают теорию о Nt-proBNP не только как маркере, который отражает структурно-функциональное состояние сердца, но и как выступающий показатель иммуновоспалительного процесса [32].

Было проведено исследование показателей Nt-proBNP у больных РА без клинико-инструментальных признаков ССЗ/СН и выявлены повышенные значения этого показателя (>300 пг/мл) у 75% этих больных со средним уровнем повышения до 3090 ± 2710 пг/мл. Это значительно превосходит по частоте и уровню повышения результаты в группе контроля (практически здоровые лица, сравнимые по возрасту и полу) – 14,2% и 565 ± 430 пг/мл соответственно ($p < 0,001$).

У больных РА без клинико-инструментальных признаков ССЗ/СН чаще выявляют повышение уровня Nt-proBNP, чем у здоровых сверстников, что может быть свидетельством участия этого пептида в патогенезе иммунного воспаления, характерного для РА, и требует дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, Nt-proBNP, атеросклероз, факторы сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность.

Ревматоидний артрит (РА) – найбільш поширене хронічне запальне захворювання суглобів, від якого страждає 1% населення Землі (64 млн осіб) та 0,4% населення України [4]. У нашій країні частота захворювання на РА становить 340 випадків на 100 тис. населення, а це близько 130 тис. осіб. За даними різних авторів, 10–48% хворих на РА передчасно помирають через ранній розвиток атеросклероз-залежних серцево-судинних захворювань [1, 8, 29]. Серед хворих на РА смертність від серцево-судинних ускладнень (зокрема, від гострого інфаркту міокарда – ІМ, ішемічного інсульту, хронічної серцевої недостатності – ХСН) вдвічі вища, ніж в загальній популяції, що неможливо пояснити наявністю тільки традиційних факторів серцево-судинного ризику (ТФССР) [7].

Результати мета-аналізу 10 досліджень (3178 хворих) свідчать, що ризик розвитку ІМ у хворих на РА був вищим на 68%, мозкового інсульту – на 41%, застійної СН – на 87% порівняно з однолітками без РА [8]. Зазначено, що «коронарний вік» у хворих на РА є значно більшим, ніж їхній фактичний вік [3]. Також доведено, що абсолютний ризик серцево-судинної смертності вищий у чоловіків і старших за віком пацієнтів, а відносний ССР вищий у молодих жінок. Ефективний контроль активності РА та лікування артриту «до досягнення мети» допомагає знизити ССР і рекомендований при веденні хворого [28, 30].

Хронічне автоімунне запалення, що лежить в основі патогенезу РА, відіграє ключову роль у розвитку раннього атеросклерозу та виникненні атеросклероз-залежних захворювань серця, таких, як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), ХСН. Ці захворювання виникають у хворих на РА щонайменше на 10 років раніше, ніж в загальній популяції [7, 27]. Хронічне автоімунне запалення призводить до ендотеліальної дисфункції, прогресування артеріальної жорсткості та пришвидшеного атерогенезу [5, 6].

Британськими дослідниками у 2015 році опубліковано докази, що у хворих на РА атеросклероз розвивається пришвидшеними темпами ще задовго до початку клінічних проявів артриту, а атеросклеротична бляшка є крихкою і більш схильна до розриву [29].

Професор Гарвардської медичної школи в Бостоні Daniel Solomon стверджує, що «запальний фон» в організмі при РА і при атеросклероз-залежних ССЗ є дуже схожими. Окрім прямого ураження синовіальних оболонок при РА, паралельно відбувається і ураження судинної стінки, найбільше – ендотелію, збільшується товщина інтими-медіа (ТКІМ) сонних артерій (СА) [8, 28].

У багатьох дослідженнях, які використовували визначення ТКІМ СА як сурогатного маркера системного атеросклеротичного процесу, доведено, що у хворих на РА товщина ТКІМ СА достовірно перевищує загальнопопуляційний віковий і статевий показник. Згідно з дослідженнями, у 80% хворих на РА виявляли порушення пошарового диференціювання й ехогенності, фрагментацію та нерівномірне ущільнення інтими СА. У таких пацієнтів фіксували занижений загальний серцево-судинний ризик під час розрахунку за шкалою SCORE і для уточнення ризику було запропоновано модифіковану шкалу оцінки ризику – mSCORE [20]. Клініч-

ні настанови міжнародних експертних груп (EULAR, ACR) радять розглядати всіх хворих на РА як осіб з високим ССР або використовувати множник 1,5 при застосуванні шкали SCORE в оцінюванні загального ССР.

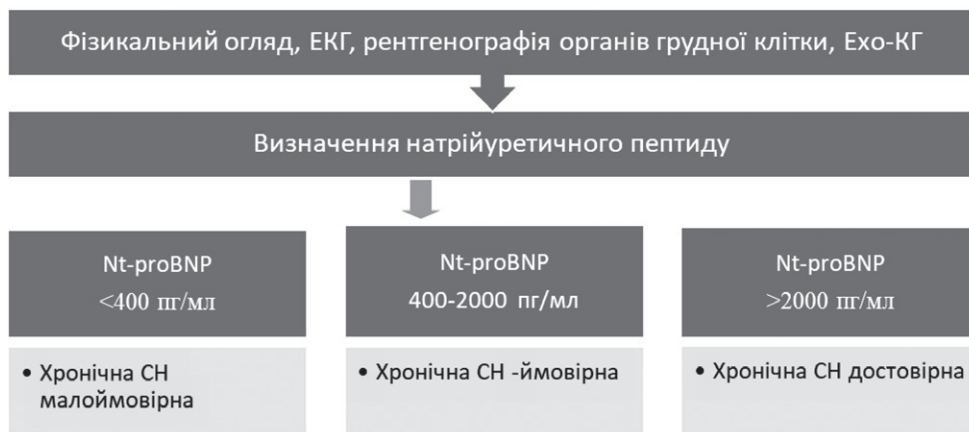
Окрім особливостей перебігу атеросклеротичного процесу досліджувалися й інші обтяжливі щодо ССУ параметри у хворих на РА, середній вік яких становив 55,9 року. Дослідження клініки Мейо у 2016 році виявило втричі більший ризик тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та в 4 рази більший ризик емболії легеневої артерії у хворих на РА. У результатах іншого дослідження цієї клініки опубліковані дані, що більшість людей, які хворіють на РА, мають діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ). Адже внаслідок збільшення жорсткості міокарда знижується швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана і зростає тиск у лівому передсерді. ДДЛШ є передумовою розвитку СН, АГ та надшлуночкових порушень ритму серця, а найперше – фібриляції передсердь у хворих на РА всіх вікових груп [11, 21].

Сучасними клінічними й експериментальними дослідженнями продемонстровано, що достовірним лабораторним діагностичним критерієм СН може слугувати пептид Nt-proBNP, синтез якого збільшується при затримці позаклітинної рідини в тканинах та при збільшенні об'єму циркулюючої крові. Основним фізіологічним ефектом Nt-proBNP вважається зниження гемодинамічного навантаження на міокард. Також він є вазодилататором та регулятором судинного тонуусу, фізіологічним антагоністом впливу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [15, 16].

В експериментах на лабораторних щурах встановлено, що недостатність Nt-proBNP спричинює у них мультифокальний фіброз міокарда шлуночків. Тому існує думка, що Nt-proBNP є місцевим антифібротичним фактором і у людини, який регулює процеси ремоделювання міокарда, запобігає розвитку гіпертрофії стінок серця, проліферації серцевих фіброblastів та накопиченню позаклітинного колагенового матрикса [13].

Nt-proBNP бере участь у перерозподілі рідини з внутрішньосудинного в позасудинний простір у відповідь на збільшення гідростатичного тиску та збільшення проникності капілярів, що відбувається, наприклад, при зниженні серцевого викиду [31]. Водночас за рахунок збільшення ШКФ і діурезу та зменшення реабсорбції іонів натрію в дистальній частині нефронів нирок (натрійурезу) зменшується і об'єм позаклітинної рідини. Відбувається дилатація аферентних і констрикція еферентних артерій в гломерулах, релаксація мезангіальних клітин, пригнічується синтез реніну, альдостерону, вазопресину та адренкортикотропного гормону. Також, впливаючи на процеси фільтрації та реабсорбції води в мікроциркуляторному руслі, Nt-proBNP має виражений протинабряковий ефект у тканині легень [15, 24]. Є твердження, що він володіє також антимітогенною активністю та впливає на трофіку судинної стінки, запобігаючи її проліферації. Тому, ймовірно, є дотичним до патогенетичних процесів, пов'язаних з атеросклерозом та ендотеліальною дисфункцією судин [24].

За рахунок пригнічення симпатичної вегетативної регуляції в головному мозку та активності периферичних баро-



Встановлення діагнозу СН за допомогою визначення рівнів Nt-proBNP у хворих з підозрою на СН (2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)

Таблиця 1

Діагностика гострої СН у пацієнтів різного віку за рівнями Nt-proBNP (2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)

Вік, роки	Nt-proBNP, пг/мл	Чутливість, %
<50	<450	97
50–75	<900	90
>75	<1800	85

Таблиця 2

Фактори, які впливають на підвищення Nt-proBNP незалежно від наявності хронічної чи гострої серцевої недостатності [17]

Кардіальні причини	Некардіальні причини
Гострий коронарний синдром	Вік, жіноча стать
Фібриляція передсердь	Порушення функції нирок
Клапанні вади серця	Тромбоемболія легеневої артерії
Кардіоміопатії	Системна бактеріальна інфекція (наприклад, пневмонія, сепсис)
Міокардити	Синдром обструктивного апное уві сні
Кардіоверсія	Тяжкі захворювання внутрішніх органів
Гіпертрофія лівого шлуночка	Глибокі опіки, інтоксикаційний синдром
	Хіміотерапія онкозахворювань

рецепторів Nt-proBNP знижує також симпатичний тонус судин, запобігає виникненню рефлекторної вазоконстрикції і тахікардії, зменшенню ударного об'єму ЛШ та збільшенню перед- і постнагрузки на міокард. Nt-proBNP відіграє одну з найважливіших ролей у збереженні водно-сольового гомеостазу в організмі та зниженні артеріального тиску.

Європейська Асоціація Кардіологів (ESC) рекомендує Nt-proBNP як обов'язковий лабораторний критерій у діагностиці як хронічної, так і гострої СН, зокрема, в підтвердженні діагнозу СН (рисунки), визначенні тяжкості СН, ефективності проведеної терапії та подальших прогнозів для пацієнта шляхом оцінювання змін рівнів Nt-proBNP.

На загальнопопуляційному рівні показано, що рівень Nt-proBNP <300 пг/мл із 97% ймовірністю виключає діагноз СН. Визначення рівня Nt-proBNP дозволяє відрізнити задишку та інші симптоми, пов'язані із СН від задишки з некардіальних причин (табл. 1) [14].

У масштабних дослідженнях BASEL та PRIDE показано, що використання Nt-proBNP у веденні хворих на СН дозво-

ляє зменшити смертність та вартість лікування [27]. Необхідно пам'ятати про наявність інших факторів, за наявності яких рівень Nt-proBNP також підвищується (табл. 2) [17].

За даними масштабного когортного дослідження Uragosaki, в якому взяли участь 2140 пацієнтів різного віку без СН та ССЗ (частина працюючого населення Японії під час профілактичних оглядів), встановлено, що рівні Nt-proBNP позитивно корелювали з віком, жіночою статтю, величиною систолического артеріального тиску та пульсового тиску. Високі рівні показника спостерігалися в курців, в осіб із протеїнуриєю та підвищеною кількістю сечової кислоти в крові. Визначено, що кількісний рівень Nt-proBNP має зворотній кореляційний зв'язок з рівнем гемоглобіну крові, рівнем ліпопротеїдів високої щільності, показником ШКФ та показником індексу маси тіла [32].

Сучасні дослідження вивчають можливу предикторну роль Nt-proBNP для подальшого розвитку ССУ. Так, у дослідженні GUSTO IV, де брали участь понад 6800 хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), виявлено, що значення

Nt-proBNP >1274 пг/мл (237–1869 пг/мл) зі специфічністю 97,9% дозволяє спрогнозувати за допомогою ROC-кривої летальний результат протягом одного року після ГКС [18]. У дослідженні FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain), в якому взяли участь 407 пацієнтів із гострим ангінозним болем за грудиною без підйому сегмента ST на електрокардіографії (ЕКГ), встановлено, що при підвищенні рівня Nt-proBNP більше 1654 пг/мл ризик смерті зростає на 95%.

Отже, цей показник став незалежним предиктором низької виживаності хворих як в найближчий, так і у віддалений періоди спостереження [19]. Деякі науковці зазначають, що навіть мінімально підвищені рівні NT-pro-BNP можуть бути предиктором майбутнього ССЗ та смертності в низці когортних досліджень у загальній популяції [11, 12, 16, 23].

Також встановлено, що рівні Nt-proBNP зростають відповідно до погіршення ехокардіоскопічних параметрів:

- індекс об'єму лівого передсердя >34 мл/м²;
- індекс маси міокарда лівого шлуночка ≥ 115 г/м² для чоловіків і ≥ 95 г/м² для жінок ($p < 0,001$);
- середня септально-латеральна швидкість трансмітрального кровотоку $e' < 9$ см/с та середнє септально-латеральне співвідношення $E/e' \geq 13$, що є надійним показником тиску наповнення лівого шлуночка ($p = 0,001$).

Зроблено висновки, що навіть незначно підвищені рівні Nt-proBNP мають високу прогностичну цінність для оцінювання як систолічної, так і діастолічної роботи серця [11, 23].

Ураховуючи складну структурно-функціональну перебудову стінок серця за участю патогенетичних механізмів аутоімунного пошкодження при ревматологічних захворюваннях, сучасна медична наука інтенсивно шукає можливі зв'язки між розвитком, перебігом, кінцевими результатами цих захворювань та значеннями Nt-proBNP, адже на тлі хронічного запалення пришвидшується фіброзування та настає раннє ремоделювання міокарда, збільшується жорсткість ЛШ, сповільнюється його розслаблення [28].

У 2016 році у трьох країнах Європи (Франція, Італія, Німеччина) проведено дослідження за участю 523 хворих на системну склеродермію (СС) віком 54 ± 13 років з тривалістю захворювання 8 ± 9 років. У 37 хворих на початку дослідження виявлено ССЗ, зокрема легенеvu гіпертензію та серцеву недостатність з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка <55%. Протягом 3-річного спостереження 32 із 37 цих хворих померли, рівень Nt-proBNP (нормальними вважалися значення <125 пг/мл) у них на початку дослідження становив 209 пг/мл (129–514 пг/мл). П'ятдесят два пацієнти мали початковий розвиток легеневої гіпертензії та ХСН і третина з них також померла, рівень Nt-proBNP у них становив 188 пг/мл (129–383 пг/мл). Із загальної кількості хворих у 434 обстежуваних не було виявлено будь-яких ознак ССЗ, проте з різних причин дослідження змогли завершити тільки 394 хворих, в яких рівень Nt-proBNP становив 88 пг/мл (47–167 пг/мл).

Враховуючи високу летальність серед хворих з підвищеними значеннями цього показника, зроблено висновок, що рівень Nt-proBNP 125 пг/мл і більше був незалежним предиктором 3-річної смертності хворих на СС ($p < 0,05$), чутливість методу – 78,1%, специфічність – 97,6% [10].

У хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) на тлі порушень ритму серця встановлено, що рівні Nt-proBNP позитивно корелювали з наявністю екстрасистолії (у тому числі і функціональної) [3].

У багатьох цікавих дослідженнях вчені намагаються знайти причини підвищення рівнів Nt-proBNP у хворих на РА без СН та будь-яких інших ССЗ, проте остаточні висновки не зроблені. Так, в одному з досліджень виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями Nt-proBNP та С-реактивним протеїном у хворих на РА [20]. Також виявлено вогнища запальних змін міокарда лівого шлуночка на маг-

нітно-резонансній томографії з гадолінієм на тлі підвищених значень цього показника [22].

Визначено, що рівень Nt-proBNP також є підвищеним на ранніх етапах розвитку РА, ще до початку вживання препаратів базисної терапії. Водночас спостерігається його зниження при лікуванні метотрексатом, що також знижує і ризик розвитку ССЗ і ССУ за рахунок зменшення активності прозапальних цитокінів та прогресування атеросклерозу [2, 29, 30].

Одне із досліджень стверджує, що вживання препаратів блокаторів фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) на 18% знижує рівень Nt-proBNP у хворих на РА. Адже відомо, що ФНПа є регулятором місцевих матриксних металопротеїназ, які стимулюють процеси ремоделювання міокарда [26, 30].

У масштабному норвезькому дослідженні Norfolk Arthritis Registry (NOAR), яке тривало 8 років, обстежено 960 хворих на запальні артрити. Учасникам дослідження вимірювалися лабораторні рівні Nt-proBNP. У 436 (45%) хворих був підтверджений діагноз РА, у 484 (59%) обстежених зафіксовано ревматоїдний фактор у крові. Протягом дослідження виявлялися більш високі рівні NT-pro-BNP у хворих на РА порівняно з групою контролю у загальній популяції. Такий результат пов'язують з високою активністю і тривалістю захворювання, а також з концентрацією С-реактивного білка, TNF- α , інтерлейкіну-1 і -6.

Виявлено, що зниження NT-pro-BNP корелює зі зниженням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), яке спостерігається після початку лікування блокаторами TNF- α . З'ясувалося, що значення цього показника ≥ 300 пг/мл має високу чутливість та специфічність щодо розвитку застійної СН, що може бути використано для виявлення пацієнтів з високим ризиком СН як невідкладного стану у майбутньому. Ще важливішим є те, що NT-pro-BNP був незалежно пов'язаний із серцево-судинною смертністю навіть після урахування ТФССР [27]. Показано, що у 575 пацієнтів із РА епізоди декомпенсації СН були пов'язані з підвищеним ШОЕ. Висунуто гіпотезу, що запалення безпосередньо порушує роботу лівого шлуночка, що схоже на модель «оглушення» та дисфункції міокарда при гострому сепсисі. Отримані результати настановлюють на подальші дослідження ролі NT-pro-BNP при РА [25, 26].

Отже, аналіз сучасних клінічних даних свідчить про значну передчасну захворюваність і смертність від ССЗ та СН серед хворих на РА порівняно із загальнопопуляційними віковими і статевими показниками, що не може пояснюватися наявністю традиційних факторів ризику та вимагає розроблення надійних методів діагностики атеросклероз-залежних захворювань та СН у цій популяції пацієнтів. Водночас фактори ризику передчасного атеросклерозу, діагностичні, профілактичні та лікувальні підходи до серцево-судинних захворювань у хворих на РА залишаються остаточно не визначеними, у тому числі й те, що стосується можливостей і достовірності використання Nt-proBNP у рутинній практиці ведення таких пацієнтів.

З метою пошуку взаємозв'язків між Nt-proBNP та ураженням ССЗ у хворих на РА було проведено власне дослідження з визначення рівнів цього показника. Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» у 2019 році. Було визначено кількість Nt-proBNP (норма <300 пг/мл) у сироватці крові двох груп пацієнтів імунофлуоресцентним методом на аналізаторі Fineware Wondfo (2018).

Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на проведення дослідження та були розподілені на дві групи: основну ($n = 56$) та контрольну ($n = 28$). В основну групу увійшли хворі на РА з тривалістю захворювання до 10 років. Серед обстежених було 18 (32,14%) чоловіків і 38 (67,85%) жі-

Характеристика основних показників пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Основна група, n=56	Група контролю, n=28
Вік, роки	31±13	32±12
Чоловіки, n (%)	18 (32,14%)	9 (32,1%)
Жінки, n (%)	38 (67,85%)	19 (67,8%)
Хворі, які приймали:		
метотрексат 7,5–20 мг/тижд, n (%)	39 (69,6%)	-
лефлуномід 20 мг/добу, n (%)	10 (17,8%)	-
НПЗП, n (%)	31 (55,3%)	-
ГКС, n (%)	18 (32,1%)	-
Хворі, які не отримували лікування, n (%)	7 (12,5%)	-
Особи, в яких виявлено підвищений Nt-proBNP, n (%)	42 (75%)*	4 (14,2%)*
Nt-proBNP, пг/мл	3090±2710*	565±430*

Примітка: * – різниця між групами достовірна (p<0,001).

нок, середній вік яких становив 31±13 років. З них 39 (69,6%) хворих отримували в якості базисної терапії метотрексат у дозі 7,5–20 мг на тиждень, 10 (17,8%) хворих отримували лефлуномід 20 мг/добу, 7 (12,5%) пацієнтів не отримували базисну терапію, 31 (55,3%) приймали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 18 (32,1%) осіб вживали глюкокортикоїди (ГКС) (табл. 3).

У пацієнтів цієї групи не було жодних клініко-інструментальних ознак ССЗ та СН, які визначалися б на початку дослідження:

- при опитуванні (відсутність скарг на задишку, слабкість, втомлюваність, серцебиття, перебої в роботі серця, набряки нижніх кінцівок, підвищення артеріального тиску, біль і дискомфорт за грудиною, знижену переносимість фізичних навантажень);

- при зборі анамнезу (відсутність ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, клапанних і вроджених вад серця, кардіоміопатій, невживання препаратів, які впливають на роботу серця);

- під час лабораторних обстежень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові: креатинін, сечовина, глюкоза, загальний білірубін з фракціями, АЛТ, АСТ; тиреотропний гормон, сечова кислота, визначення ШКФ, електроліти крові, ліпідограма);

- під час інструментальних обстежень (ЕКГ, Ехо-КГ, рентгенографія органів грудної клітки, тест з 6-хвилинним фізичним навантаженням).

У дослідження не включали хворих на РА із встановленим діагнозом ССЗ, хворих на тяжкі захворювання внутрішніх ор-

ганів, інфекційні та онкологічні захворювання, а також хворі з іншими ревматологічними захворюваннями, окрім РА.

У групу контролю увійшли 28 практично здорових осіб, зіставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи, а саме: 9 (32,1%) чоловіків та 19 (67,8%) жінок, середній вік яких становив 32±12 років.

Підвищений рівень Nt-proBNP >300 пг/мл (380–5800 пг/мл) виявлено у 42 (75%) хворих на РА і у 4 (14,2%) осіб групи контролю (p<0,001).

Середній рівень Nt-proBNP серед хворих на РА, у яких визначено його підвищення, становив 3090±2710 пг/мл, що достовірно перевищувало середнє значення в осіб з підвищеним Nt-proBNP із групи контролю 565±430 пг/мл (p<0,001).

ВИСНОВКИ

1. Визначення можливості використання Nt-proBNP як маркера серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та його взаємозв'язку з активністю імунзапального процесу, станом серцево-судинної системи, медикаментозною терапією артриту є актуальним завданням наукових досліджень для покращення профілактики ССЗ і смертності у даного контингенту хворих.

2. Серед хворих на РА підвищені рівні Nt-proBNP виявляють частіше, підвищення є більш вираженим, ніж у здорових однолітків.

3. Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення факторів, що впливають на підвищення рівня Nt-proBNP у хворих на РА та з'ясування ролі такого підвищення у розвитку уражень ССЗ та патогенезі артриту.

Сведения об авторах

Химіон Людмила Викторовна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Кузик Иванна Орестовна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: icusja29@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (2017) Клініко-діагностичне значення імунологічних тестів при ревматичних хворобах. Навчальний посібник. – 105 с.
2. Кириллова И.Г., Новикова Д.С. и др. (2016) Уровень N-терминального натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных

- ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 88(5):19-26.

3. Кутузова Л.А., Куница В.Н., Гасанова И.Х., Соболева Е.М. (2016) Динамика плазменного пула кардиомаркеров при метаболической кор-

- рекции на фоне санаторно-курортной реабилитации у больных ювенильным ревматоидным артритом. Современная медицина: актуальные вопросы № 9 (10), с. 37–45.

4. «Ревматоїдний артрит» (2014) Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, газета «Новини медицини

- і фармації» № 516, с. 53–117.

5. Хімїон Л.В. (2016) Тактика ведення хворих на ревматоїдний артрит лікарем загальної практики-сімейним лікарем». Сімейна медицина № 2 (64).

6. Хімїон Л.В. (2016) «Оцінка серцево-судинного ризику і профілактика розвитку кардіоваскулярної патології

- у пацієнтів із ревматичними захворюваннями». Рациональна фармакотерапія №3 (24).
7. Agca R., Heslinga S., Rollefstad S., Heslinga M. (2017) EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* Jan; 76(1):17-28.
 8. Avina-Zubieta J. (2012) Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Annals of rheumatic diseases.* Vol. 71. – 1524–1529.
 9. Atchison D.J., Johnston M.G. (2016) Atrial natriuretic peptide attenuates flow in an isolated lymph duct preparation. *Pflügers Arch.*; 431 (4): 618-624.
 10. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S. (2016) N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int J Cardiol.* Nov 15;223:385-389.
 11. Bentzen H., Pedersen R.S., Pedersen H.B. et al. (2017) Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. *Clin Sci (Lond).* Mar; 104 (3): 303-12.
 12. Chenglong Han, Don W. Robinson Jr, Monica V. (2018) Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis // *The Journal of Rheumatology* November 33 (11) 2167-2172.
 13. De Bold A.J., Boerstein H.B., Veress A.T. et al. (2015) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci.* Jan 5; 28 (1): 89–94.
 14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200 2016.
 15. Epstein M., Loutzenhiser R., Friedland E. et al. (2016) Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest.* Mar; 79 (3): 738–45.
 16. Galasko G.J., Lahiri A., Barnes S.C. et al. (2018) What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J.* Nov; 26 (21): 2269–76.
 17. Hans-Peter Brunner, Sandra Sanders (2019) Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure *Card Fail Rev.* Feb; 5(1): 44–49.
 18. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al. (2017) N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* Jul 22; 108 (3): 275–81.
 19. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. (2016) N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – Vol. 7, № 40 (3). – P. 437–445.
 20. Kumeda Y1, Inaba M, Goto H. (2016) Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Jun;46(6):1489-97.
 21. Kirstin Bacani, Cynthia S. Crowson (2016) Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Rheumatoid Arthritis // *BioMed Research International.* Volume, Article ID 809514.
 22. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, et al. (2016) Magnetic resonance detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: associations of disease characteristics and N-terminal pro brain natriuretic peptide levels. *Arthritis Care Res.*;69(9):1304-11.
 23. Krzesiński P., Uzieblo-Życzkowska B. (2017) Echocardiographic assessment and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertensives with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med.* Mar-Apr;26(2):295-301.
 24. Maack T. (2016) The Broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*; 50 (2): 198-207.
 25. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, Wilson P, Marshall T. (2015) N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis.* Apr;73(4):684-90.
 26. Peters MJ, Welsh P, Ms Innes IB, et al. (2017) Tumor 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.* 69:1281-5.
 27. Remme W.J., Swedberg K. (2016) European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* Jan; 4 (1): 11–22.
 28. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB. (2017) Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 50: 3444-3449.
 29. Sarah Skeoch & Ian N. Bruce. (2015) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nature Reviews Rheumatology* volume 11: 390–400.
 30. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G. (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* Jun;76(6): 960-977.
 31. Sweitzer N.K., Ky B., French B., Levy W.C., Fang J.C., Wu A.H., Goldberg L.R., Jessup M., Cappola T.P. (2012) Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.*; 5(2):183-90.
 32. Tanaka A, Yoshida H, Kawaguchi A, Oyama J. (2017) N-terminal pro-brain natriuretic peptide and associated factors in the general working population: a baseline survey of the Uranosaki cohort study. *Sci Rep.* Jul 19;7(1): 5810.

Статья поступила в редакцию 30.04.2020