Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики

Диана Сергеевна Новикова*, Елена Васильевна Удачкина, Ирина Геннадьевна Кириллова, Татьяна Валентиновна Попкова

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется двукратным увеличением заболеваемости и смертности, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При этом распространенность ХСН среди больных РА существенно недооценена. Целью обзора явился анализ результатов основных работ, посвященных особенностям клинической картины ХСН у больных РА, роли визуализирующих методик и биомаркеров в диагностике ХСН, доклинической дисфункции миокарда. При РА преобладает ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Применение клинических диагностических критериев может привести к гипер- или гиподиагностике ХСН у больных РА. Систолическая дисфункция, оцененная по ФВ ЛЖ, при РА выявляется редко и не отражает реальную частоту миокардиальной дисфункции. С помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ) с тканевой допплерографией (ТДГ) и визуализацией деформации миокарда, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца при РА выявлена высокая частота ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, доклинической систолической и диастолической дисфункции. Несмотря на возможное снижение чувствительности и специфичности у больных РА, определение натрийуретических пептидов целесообразно для верификации диагноза ХСН и оценки прогноза в данной когорте. В обзоре обсуждаются преимущества МРТ сердца, в том числе, количественных режимов T1 и T2 в диагностике миокардита, фиброза миокарда и нарушений перфузии миокарда у больных РА. Для верификации диагноза ХСН и выявления доклинической миокардиальной дисфункции у больных РА определение концентрации натрийуретических пептидов должно стать частью рутинного обследования, начиная с дебюта заболевания, наряду со сбором кардиологического анамнеза, физикальным осмотром, ЭХО-КГ с ТДГ и визуализацией деформации миокарда. Оценка количественных характеристик ткани по данным МРТ сердца может улучшить диагностику поражения миокарда.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хроническая сердечная недостаточность; диагностика; тканевая допплерография; магнитно-магнитно-резонансная томография сердца; натрийуретические пептиды.

Для цитирования: Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):870-878. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878

Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part II): Difficulties of Diagnosis

Diana S. Novikova*, Helen V. Udachkina, Irina G. Kirillova, Tatiana V. Popkova
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe shosse, 34a, Moscow, 115522 Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a twofold increase in morbidity and mortality due to chronic heart failure (CHF). At the same time, the prevalence of CHF among RA patients is significantly underestimated. The aim of the review was to analyze the results of the main studies on the features of the clinical presentation of heart failure (HF) in RA patients, the role of visualization techniques and biomarkers in the diagnosis of HF and preclinical dysfunction of the myocardium. HF in patients with RA is characterized by a predominance of HF with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). The use of clinical diagnostic criteria in RA patients can lead to both over- or underdiagnosis of CHF. Systolic dysfunction estimated by LVEF is rare in RA and does not reflect the real frequency of myocardial dysfunction. Echocardiography (ECHO-CG) with tissue Doppler echocardiography (TDE) and visualization of myocardial deformation, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart in RA patients revealed a high frequency of HF with preserved ejection fraction, left ventricular remodeling and hypertrophy, pre-clinical systolic and diastolic dysfunction. Determination of natriuretic peptides is useful for verifying the diagnosis of HF and estimating the prognosis in this cohort, despite the possible decrease in the sensitivity and specificity of these indicators in RA patients. The review discusses the advantages of MRI of the heart, including quantitative T1 and T2 regimens, in the diagnosis of myocarditis, myocardial fibrosis, and myocardial perfusion disorders in RA patients. In order to verify the diagnosis of heart failure and detect pre-clinical myocardial dysfunction in RA patients, the determination of natriuretic peptides concentration should become part of the routine examination, beginning with the debut of the disease, along with the collection of a cardiological history, physical examination, ECHO-CT with TDE, and visualization of myocardial deformation. Evaluation of the quantitative characteristics of tissue according to MRI of the heart could improve the diagnosis of myocardial damage.

Keywords: rheumatoid arthritis; chronic heart failure; diagnostics; tissue Doppler echocardiography; magnetic resonance imaging of the heart; natriuretic peptides.

For citation: Novikova D.S., Udachkina H.V., Kirillova I.G., Popkova T.V. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part II): Difficulties of Diagnosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):870-878. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): diananovikova75@yandex.ru

Received / Поступила: 28.08.2018
Accepted / Принята в печать: 30.08.2018

Введение

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется увеличением в 2 раза заболеваемости и смертности, связанной с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Распространенность ХСН по данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований у больных РА достигает 11,6%. Ограничением этих работ является методика постановки диагноза ХСН. В большинстве из них учитывалась клинически манифестированная ХСН, в том числе, требующая госпитализации. Фрамингемские критерии обладают низкой чувствительностью в отношении ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (СН-сФВ), которая преобладает при РА.

Согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов [2,3] для пациентов без острой симптоматики вероятность СН оценивается на основе анамнеза, предъявляемых жалоб, физикального осмотра, электрокардиограммы (ЭКГ) покоя. При сборе анамнеза следует помнить о высокой распространенности факторов риска ХСН у больных РА: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ожирения, нарушений углеводного обмена и заболеваний легких. Наличие РА, начиная с дебюта болезни, также является фактором риска миокардиальной дисфункции [1].

Основные симптомы СН неспецифичны и включают одышку, общую слабость, повышенную утомляемость, сердцебиение, ортопноэ, отеки лодыжек. Применение только клинических диагностических критериев может привести к гипер- и гиподиагностике ХСН. Больные РА относительно молоды, преимущественно женского пола, что определяет большинство из них в группу низкого сердечно-сосудистого риска согласно традиционным факторам. Это снижает настороженность врачей в отношении возможной миокардиальной дисфункции, даже при наличии характерных симптомов. Отеки нижних конечностей сердечного генеза могут расцениваться как отеки воспаленных суставов, застой в малом круге кровообращения в следствие поражения легких на фоне РА. Напротив, признаки интерстициального поражения легких (кашель, одышка и хрипы в легких) могут неверно интерпретироваться как симптомы ХСН. Пациенты с РА реже предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке из-за малоподвижного образа жизни. Выполнение теста 6-минутной ходьбы и нагрузочных тестов затруднено из-за ограничения подвижности суставов и мышечного дискомфорта, особенно, у пациентов с высокой активностью болезни. J.M. Davis и соавт. [4] изучили частоту клинических симптомов ХСН у больных РА (n=103) и без такового (n=852) с достоверным диагнозом ХСН согласно Фрамингемским критериям. При РА реже встречалась пароксизмальная ночная одышка [относительный риск (ОР) 0,62], гепатоюгулярный рефлюкс (ОР 0,50), одышка при нагрузке (ОР 0,64), ортопное (ОР 0,53), повышенное систолическое (ОР 0,58) и диастолическое артериальное давление (ОР 0,34), чаще – хрипы в легких (ОР 2,24). G.S. Bhatia и соавт. [5] показали, что 47% пациентов с РА имеют ограничение подвижности из-за функциональной недостаточности суставов, и лишь 16% – в связи с одышкой. С другой стороны, по данным стандартизованных опросников, не менее 40% больных РА указывают на одышку при нагрузке или отеки, при этом частота симптомов коррелирует с активностью заболевания [6,7]. В работе T. Schau и соавт. ХСН-связанные симптомы встречались у больных РА чаще, чем в контрольной группе (62% и 31%; p<0,001), в том числе, одышка при нагрузке (43% и 19%; p<0,001) [6]. У 60% больных РА с одышкой после проведения эхокардиографии (ЭХО-КГ), спирометрии, определения уровня натрийуретического пептида (В-типа) – N-концевого пропептида (NT-proBNP) диагноз ХСН был исключен. При дальнейшем поиске выявлены другие причины одышки – хронические заболевания легких (31%), острые инфекции дыхательных путей (15%), легочная гипертензия (15%), ожирение (23%) и усталость на фоне высокой активности РА (8%). Низкая положительная предсказательная ценность (ППЦ) одышки (42%), отеков (39%), III тона (50%), никтурии (48%), хрипов в легких (38%) отражает невозможность постановки диагноза только по клинической симптоматике [6].

Наличие патологических изменений на ЭКГ покоя повышает вероятность диагноза ХСН, но имеет низкую специфичность [2]. У больных РА отклонения на ЭКГ (патологический зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий) являются предикторами систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ; ОР 8,7), но их ППЦ не превышает 19% [5]. При этом, как и в общей популяции, диагноз систолической дисфункции (ФВ ЛЖ<40%) при РА маловероятен в отсутствие отклонений на ЭКГ [5]. Работ, посвященных оценке ЭКГ в диагностике СН-сФВ при РА, не проводилось.

Если хотя бы по одному пункту из трех (анамнез, физикальный осмотр, ЭКГ) наблюдается отклонение, необходимо оценить уровень натрийуретических пептидов (НП) с целью выявления показаний для проведения ЭхоКГ [2]. Частота дисфункции миокарда при РА по данным ЭХО-КГ с тканевой допплерографией (ТДГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца достигает 56%, повышение уровней натрийуретических пептидов наблюдается в 50% случаев. С учетом вышесказанного можно предположить недооценку распространенности ХСН в предыдущих исследованиях и клинической практике.

Эхокардиографические особенности диагностики хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

ЭхоКГ является доступным методом диагностики ХСН, дающим возможность выявить органическую патологию сердца, оценить систолическую и диастолическую функцию желудочков. Показатели ТДГ и техники визуализации деформации миокарда используются для обнаружения дисфункции сердца на доклинической стадии [2]. У пациентов с РА описано развитие концентрического ремоделирования ЛЖ, ГЛЖ, доклинической систолической и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Эти отклонения длительное время остаются бессимптомными и ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [8-11]. Систолическая дисфункция, оцененная по ФВ ЛЖ, при РА выявляется редко [5,6,10,12-14]. В работе G.S. Bhatia и соавт. [5] частота ФВ<50% и ФВ<40% у больных РА (n=226) составила 10,2% и 5,3%, что выше, чем в общей популяции (n=3900; 5,3% и 1,8%, соответственно). У больных РА без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота ФВ ЛЖ<50% (3%) не отличалась от значений в контрольной группе (1%) [10].

ДД ЛЖ лежит в основе патогенеза СН-сФВ, характерной для РА. По данным мета-анализа (25 исследований; 1614 больных РА, 4222 лиц контрольной группы) частота ДДЛЖ (оценена по увеличению размеров левого предсердия (ЛП), времени изоволюмического расслабления, снижения соотношения Е/А), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), среднее артериальное давление в легочной артерии при РА выше, чем в контрольной группе [15]. При этом различий в ФВ ЛЖ не выявлено. В другом мета-анализе у больных РА без ССЗ зарегистрировано увеличение ИММЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки по сравнению с контрольной группой [16]. Бóльшая ММЛЖ за счет отека миокарда на фоне высокой активности РА в дальнейшем может снижаться вследствие гибели миоцитов и фиброза на фоне миокардита, нарушений микроциркуляции, гиподинамии, и продолжать увеличиваться, если в качестве исхода миокардита развивается дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). J.T. Giles и соавт. [17] выявили сниженную ММЛЖ по данным МРТ сердца у больных РА по сравнению с контрольной группой, что ассоциировалось с высоким уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и использованием биологической терапии. Воспаление миокарда приводит к увеличению относительной толщины стенок ЛЖ. У пациентов с высокой активностью РА относительная толщина стенок выше, чем у больных в ремиссии, независимо от традиционных факторов риска (ТФР) [18]. На более поздних стадиях РА из-за развития интерстициального фиброза стенки становятся тоньше, объем ЛЖ увеличивается. Показано увеличение конечно-диастолического, конечно-систолического размеров ЛЖ, снижение относительной толщины стенок ЛЖ у больных РА без ТФР по сравнению с контролем [19]. Снижение относительной толщины стенок связано с ДД ЛЖ и уровнем АЦЦП. Гиперэкспрессия цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) при хроническом аутоиммунном воспалении приводит к апоптозу кардиомиоцитов, дисфункции желудочков, ремоделированию миокарда, ГЛЖ, ДД ЛЖ, фиброзу и прогрессированию ХСН. Показана ассоциация между показателями ДД ЛЖ и уровнем маркеров воспаления [СОЭ, С-реактивного белка (СРБ)], провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, ФНО-α), активностью болезни (DAS28), позитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП [14,15,20-22]. Воспаление приводит к гиперсимпатикотонии, играющей важную роль в прогрессировании ХСН. Высокая ЧСС отражает повышенную активность симпатической и/или сниженную активность парасимпатической нервной системы. У женщин с РА и значениями средней ЧСС⩾86 уд/мин (по данным суточного мониторирования ЭКГ) в 2,5 раза чаще регистрируется ДД ЛЖ, чем у пациенток со значениями ЧСС⩽71 уд/мин. Это связано с тяжелым течением болезни или прямым повреждающим действием высокой ЧСС на миокард [23]. Информация о связи длительности РА и частоты ДД ЛЖ противоречива [15]. И.Г. Кирилловой и соавт. [14] ДД ЛЖ обнаружена у 48% больных ранним РА с умеренной или высокой активностью. При 5-летнем проспективном наблюдении после поправки на наличие АГ и ожирения показано, что диастолическая функция при РА ухудшается быстрее, чем в контроле [24]. Прогрессирование ДД зависело от индекса RAPID3 (инструмента оценки воспалительной активности и функционального статуса больных РА). ТФР ССЗ также вносят вклад в нарушение диастолической функции и ремоделирование миокарда. Факторами, ассоциирующимися с ДД ЛЖ, являются АГ, дислипидемия, курение, ожирение, атеросклероз сонных артерий [13,14,25-27]. АГ приводит к концентрическому и эксцентрическому ремоделированию ЛЖ, ДД ЛЖ, независимо от ТФР ССЗ и СОЭ [27].

Несмотря на высокую частоту ДД ЛЖ при РА, ее выявления недостаточно для постановки диагноза ХСН. В работе T. Shau и соавт. [6] частота ДД ЛЖ составила 59%, что 1,5 раза превышало таковую в контроле (39%). При этом ППЦ ДД в отношении ХСН не превысила 40%.

Представлено несколько работ по изучению ДД правого желудочка (ПЖ) при РА [14,28-31]. ДД ПЖ

выявлена у 17 (23%) больных ранним РА и только в сочетании с ДД ЛЖ [14]. Наличие ДД ПЖ ассоциировалось с более высокой активностью болезни, ожирением и периферическим атеросклерозом. У пациентов с низкой активностью РА без ИБС и ХСН показано ухудшение диастолической функции ЛЖ и ПЖ, повышение жесткости сосудов. Индекс жесткости связан с длительностью заболевания [32].

До сих пор определение ДД считалось ранним маркером миокардиальной дисфункции у больных РА. На сегодняшний день выявление нарушений укорочения мышечных волокон с помощью техник визуализации деформации миокарда считается более чувствительным показателем доклинической кардиомиопатии, чем ДД. Рядом авторов показано снижение глобальной продольной и поперечной деформации ЛЖ и ПЖ у больных РА по сравнению со здоровыми лицами [9,10,33-38]. Снижение деформации наблюдается у больных РА без ССЗ и ТФР по сравнению с контролем при отсутствии различий в показателях ЭХО-КГ с ТДГ, что подтверждает трудности выявления миокардиальной дисфункции [33]. Снижение деформации коррелирует с длительностью, тяжестью и активностью заболевания, но не все авторы указывают на связь систолической дисфункции и активности РА [34,37,39]. G. Cioffi и соавт. [35] показали ухудшение систолической функции ЛЖ у больных РА без ССЗ при сохраненной ФВ (снижение поперечной деформации – 56%, комбинированное снижение продольной и поперечной деформации – 28%). Комбинированное снижение продольной и поперечной деформации является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ОР 8,1; p=0,01) [35]. Систолическая дисфункция ЛЖ была связана с концентрической ГЛЖ, а не с активностью РА. У больных РА с имеющейся СН-сФВ отмечена концентрическая гипертрофия и снижение глобальной продольной деформации ЛЖ. Это указывает на ухудшение субэндокардиального кровоснабжения из-за развития интерстициального фиброза [6]. Субэндокардиальный фиброз со снижением глобальной продольной деформации ЛЖ и ДД наблюдается при ИБС, АГ, сахарном диабете, ожирении, может быть связан с метаболическими и микроваскулярными нарушениями, хроническим воспалением, нарушениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. G. Cioffi и соавт. [9] также сравнили систолическую функцию ЛЖ у пациентов с РА без АГ и лиц контрольной группы без РА и АГ. Несмотря на более низкий сердечно-сосудистый риск у больных РА без АГ, процент концентрического ремоделирования миокарда в данной группе выше в 5 раз, ГЛЖ – в 2 раза, снижения поперечной и продольной деформации в 5 и 4 раза, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Мужской пол и высокий уровень СРБ являлись предикторами снижения поперечной деформации ЛЖ, низкая скорость клубочковой фильтрации и пожилой возраст – продольной деформации. Глобальная продольная деформация ЛЖ являлась предиктором госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями (ОР 6,6; p=0,01) [9]. Хотя АГ существенно влияет на геометрию и функцию ЛЖ, она не является единственным фактором риска развития ремоделированияи дисфункции миокарда при РА.

Снижение деформации ЛП может стать новым предиктором ХСН. У 81% больных РА без ССЗ деформация ЛЖ находится в пределах нормы, тогда как деформация ЛП нарушена у 72% пациентов, ее снижение коррелирует с увеличением артериальной жесткости [40].

Биомаркеры, ассоциированные с хронической сердечной недостаточностью

Натрийуретические пептиды

Повышенные уровни натрийуретических пептидов являются маркерами не только желудочковой дисфункции, неблагоприятного прогноза при ХСН, но и острого коронарного синдрома, предикторами смерти при стабильной ИБС [41,42]. По данным мета-анализа (40 исследований, n=87474) даже незначительное повышение уровня NT-proBNP является предиктором ССЗ (ИБС, ХСН, мозгового инсульта, фибрилляции предсердий) и смертности от ССЗ в общей популяции [43]. Высокий уровень NT-proBNP является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ранними полиартритами и РА [44-46].

В общей популяции определение концентрации натрийуретических пептидов в плазме используется в качестве начального теста при диагностике ХСН [2]. Верхняя граница нормальных значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) составляет 35 пг/мл, NT-proBNP – 125 пг/мл; при острой сердечной недостаточности значения границ составляют 100 пг/мл и 300 пг/мл, соответственно. Отрицательная предсказательная ценность повышенных значений натрийуретических пептидов для ХСН высока (0,94-0,98), тогда как ППЦ с неострым (0,44-0,57) и острым течением (0,66-0,67) существенно ниже. Поэтому определение натрийуретических пептидов рекомендуется для исключения сердечной недостаточности. По поводу оценки значимости NT-proBNP в диагностике ХСН и доклинической миокардиальной дисфункции у больных РА получены противоречивые данные. Известно, что уровни натрийуретических пептидов у больных РА выше, чем у здоровых лиц, частота повышенных их значений достигает 49% [41,47-54], даже у пациентов без клинических признаков сердечной недостаточности и ССЗ. Одни авторы выявили ассоциацию

натрийуретических пептидов с дисфункцией ЛЖ и ПЖ [48,49], другие, напротив, обнаружили лишь связь повышенных значений натрийуретических пептидов с активностью РА, маркерами воспаления и титрами АЦЦП [47,54,56]. К факторам, ассоциирующимся с повышением концентрации натрийуретических пептидов при РА, помимо миокардиальной дисфункции, относят пожилой возраст, избыточную массу тела, инсулинорезистентность, атеросклероз сонных артерий, низкие значения липопротеидов высокой плотности, длительность и высокую активность болезни, увеличение концентрации маркеров воспаления (СРБ, СОЭ), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α), РФ/АЦЦП-позитивность [41,47-52,56-58]. У 29% больных с длительно сохраняющейся низкой активностью РА (DAS28⩽3,2) без ССЗ (ИБС, ХСН, АГ), сахарного диабета и почечной недостаточности отмечено увеличение уровня NT-proBNP [55]. Ассоциация между натрийуретическими пептидами и маркерами воспаления может быть прямой и опосредованной атеросклерозом. Натрийуретические пептиды играют существенную роль в модуляции иммунной и эндокринной системы [48]. Рецепторы к НП экспрессируются иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами). Провоспалительные цитокины повышают продукцию и секрецию НП [41]. Увеличение уровня натрийуретических пептидов на фоне ишемии происходит вследствие миокардиальной дисфункции, либо прямого влияния ишемии на их высвобождение. Эндотелий сосудов способен выделять натрийуретические пептиды, особенно при атеросклерозе. Уровень натрийуретических пептидов может повышаться из-за расширения ПП у пациентов с легочной гипертензией, которая нередко встречается при РА.

В работе G.S. Bhatia и соавт. [5] показана низкая площадь под кривой для BNP при выявлении любой систолической дисфункции (ФВ<50%), тогда как для ФВ<40% она была выше и составила 0,78. При BNP>5 пмоль/л его чувствительность/специфичность в определении систолической дисфункции составила 70%/64%, ДД ЛЖ 60%/69% [54]. L. Tomáš и соавт. [47] показали низкую чувствительность/специфичность (69%/51%), положительную (34%) и отрицательную предсказательную ценность (19%) уровня NT-proBNP>125 пг/мл для выявления любой патологии сердца. Согласно C. Crowson и соавт. [48] пациенты с РА и повышенным BNP в 2,5 раза чаще имели ДД ЛЖ с поправкой на ТФР ССЗ, креатинин, уровень СРБ, ФНО-α, ИЛ-6, РФ-позитивность, длительность РА. Однако чувствительность BNP в отношении ДД не превысила 40%, специфичность была ниже, чем в контроле (89% и 94%), а ППЦ составила 25%.

Оценка значимости повышения уровней натрийуретических пептидов затруднена из-за сложности обнаружения доклинической миокардиальной дисфункции. В небольшом количестве исследований наряду с определением концентрации натрийуретических пептидов проводились ЭХО-КГ с ТДГ, сцинтиграфия миокарда или МРТ сердца. В работе M. Bernardes и соавт. [59] 25% из 189 больных длительным РА без ССЗ имели дефекты перфузии по данным сцинтиграфии миокарда. Уровень BNP>100 пг/мл ассоциировался с дефектами перфузии (ОР 5,7), независимо от ФВ. O. Benacka и соавт. [33] выявили корреляцию между уровнем NTproBNP и доклинической систолической дисфункцией миокарда по данным «speckle-tracking» ЭХО-КГ, но не ФВ и ДД. В работе T. Shau и соавт. [6] уровень NT-proBNP>220 пг/мл обладает наибольшей ППЦ при диагностике ХСН (78%), несмотря на возможное снижение его специфичности при РА. Из 49 пациентов с NT-proBNP>220 пг/мл только у 4 не было симптомов ХСН или ДД ЛЖ, у 6 была симптоматика ХСН без отклонений по данным ЭХО-КГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [6] сочетанное использование клинических признаков, данных ЭХО-КГ и уровня NT-proBNP позволило установить диагноз ХСН у 24% больных РА. И.Г. Кириллова и соавт. [14] также указывают на целесообразность использования более высоких значений NT-proBNP для уменьшения случаев гипердиагностики ХСН при РА.

Другие биомаркеры

Помимо натрийуретических пептидов, новые биомаркеры фиброза [ST2, галектин-3, матриксные металлопротеиназы (ММП)] доказали свою эффективность в прогнозировании исходов и ответа на лечение пациентов с ХСН [60]. Изучение этих маркеров представляет двойной интерес, т.к. они играют важную роль и в патогенезе РА.

Сигнальная система ST2/IL-33

ИЛ-33 относится к семейству цитокина ИЛ-1, ST2 – к семейству рецепторов ИЛ-1, которые описаны в контексте воспалительных и аутоиммунных заболеваний. ИЛ-33 может высвобождаться после повреждения клеток, служить сигналом тревоги или действовать внеклеточно как лиганд для ST2 рецептора [61,62]. Связывание ИЛ-33 с ST2 активирует ядерный фактор-В (NF κB) и митоген-активированные протеинкиназы, приводя к продукции Th2-цитокинов. Растворимая изоформа ST2 рецептора (sST2), связываясь с ИЛ-33, ингибирует передачу сигналов IL-33/ST2. В двух исследованиях концентрация sST2 являлась предиктором смертности от ХСН, а сочетанное повышение sST2 и НП дает более точный прогноз выживаемости [60]. У пациентов с РА IL-33 и sST2 повышены как в синовиальной жидкости, так и в сыворотке крови, и снижаются на фоне противоревматической терапии [63].

Пациенты с исходно повышенными уровнями IL-33 и sST2 с меньшей вероятностью достигали ремиссии РА, у них также отмечалось прогрессирование атеросклероза сонных артерий [62].

Галектин-3 и матриксные металлопротеиназы

У больных РА галектин-3 секретируется воспаленной синовиальной тканью и при внутрисуставном введении способен индуцировать отек сустава [64]. Высокие значения галектина-3 в 23 раза увеличивают вероятность неблагоприятного исхода у больных СН-сФВ [60]. ММП играют ключевую роль в развитии РА и быстром прогрессировании деструкции суставов [65]. Повышение концентрации ММП-2 ассоциируется с ухудшением функционального класса и увеличением смертности среди больных ХСН. ММП-2 являются предикторами развития СН-сФВ у пациентов с АГ [60]. Высокий уровень ММП-3 ассоциируется с наличием легочной гипертензии у больных РА [65].

В литературе отсутствуют данные о роли ИЛ33/ST2, галектина-3 и ММП в развитии ХСН при РА.

Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ считается золотым стандартом, благодаря точности и воспроизводимости оценки показателей объемов, массы и ФВ обоих желудочков, отсутствию радиационной нагрузки. МРТ способствует верификации диагноза миокардита, васкулита, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений микроциркуляции и перфузии миокарда, выявлению фиброза миокарда [66-68]. Классический протокол МРТ сердца включает в себя [69]:

1. Оценку сердечных объемов и сократимости.

2. Обнаружение рубцовых изменений в виде необратимых очагов позднего накопления гадолиния (LGE). Преимуществом МРТ по сравнению с ЭХО-КГ является оценка рубцов диаметром до 1 см^3, дифференцировка рубцов ишемической (субэндокардиальные или трансмуральные зоны LGE, соответствующее ходу коронарных артерий) и неишемической этиологии (субэпикардиальные, интрамуральные очаги LGE, не соответствующие коронарным бассейнам).

3. Диагностику диффузных, потенциально обратимых изменений миокарда – воспаления и интерстициального фиброза.

Биопсия миокарда, являющаяся до недавнего времени «золотым стандартом» диагностики миокардита и фиброза, имеет ряд ограничений – инвазивность, ошибки с местом взятия образца (обычно из межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ во время катетеризации правых отделов сердца), ограниченная воспроизводимость и низкая чувствительность. При проведении МРТ Т1 и Т2-взвешенные изображения также имеют ограничения в диагностике диффузных изменений структуры миокарда. Новые количественные методики Т1 и Т2-картирования, определение фракции внеклеточного объема являются высокочувствительными для диагностики отека и диффузного фиброза. Использование количественных значений целесообразно для оценки ответа на противовоспалительную терапию и определения прогноза. При отсутствии воспаления время Т2 может полностью нормализоваться, увеличение времени Т1 сохраняется, отражая трансформацию в патологическое ремоделирование с развитием диффузного фиброза и ДКМП. При ДКМП нативные Т1-изображения связаны с функциональной недостаточностью, неблагоприятным прогнозом, независимо от LGE и ФВ ЛЖ.

4. Выявление ишемии миокарда, микрососудистого повреждения посредством стресс-перфузионных тестов. Исследование перфузии с использованием гадолиний-усиленной стресс-МРТ с аденозином позволяет определить субэндокардиальные дефекты перфузии, индуцируемые коронарным обкрадыванием, в областях миокарда с неадекватной микроциркуляцией. Фармакологические МРТ стресс-тесты с аденозином высокочувствительны при диагностике ишемии у женщин.

M. Holmström и соавт. [70] показали, что 55% больных РА имеют зоны LGE, однако пациенты с ССЗ и ТФР не были исключены из исследования. В работе N.A.B. Ntusi и соавт. [71] 46% больных без ССЗ имели зоны LGE (большинство – неишемической этиологии, 5% – впервые выявленные постинфарктные изменения), и 10% – зоны отека миокарда в режиме Т2. Размеры и объемы ЛЖ, ФВ не различались между пациентами с РА и в контрольной группе. Наличие Т2-зон коррелировало со снижением деформации миокарда и активностью РА. S. Mavrogeni и соавт. [72] сравнили 2 группы больных РА в ремиссии – с вновь возникшими кардиальными симптомами и без таковых. 10% пациентов с симптоматикой имели признаки инфаркта миокарда с типичными ишемическими LGE изменениями и 65% – признаки миокардита. У 75% больных с признаками миокардита в течение 6 нед развилось обострение РА. В течение года наблюдения пациенты с миокардитом имели большее количество обострений, у 4 развилась ХСН. В работе Y. Kobayashi и соавт. [73] из 60 больных РА зоны LGE выявлены у 32%, отек миокарда в режиме Т2 – у 12%. Предикторами LGE являлись припухшие суставы, повышенные уровни СРБ и NT-proBNP. У пациентов с отеком миокарда был выше уровень NT-proBNP и ИММЛЖ. У больных РА с зонами LGE и Т2 отмечено снижение ФВ по сравнению с пациентами, у которых выявлены только зоны LGE. Наличие воспаления и/или фиброза миокарда по данным МРТ коррелирует с активностью РА и измене-

ниями структуры миокарда уже на доклинической стадии. По данным S. Greulich и соавт. [7] у больных РА с сохраненной ФВ частота неишемических зон LGE составила 18%. Отмечено увеличение времени T1 и T2, фракции внеклеточного объема по сравнению с контролем, независимо от наличия LGE. У пациентов с низкой и умеренной активностью болезни структура и функция сердца по данным МРТ не отличалась от контрольной группы, что, вероятно, отражает эффективное подавление воспалительной активности (средний СРБ – 1,7 мг/л) [74]. L. Geraldino-Pardilla и соавт. [75] объединили результаты МРТ сердца больных РА из когорты ESCAPE-RA, данные 3D ЭХОКГ пациентов из когорты RHYTHM и показали, что высокие уровни антител к цитруллинированному фибриногену и виментину ассоциируются с увеличением ИММЛЖ. Цитруллинирование виментина приводит к разрушению сети миофиламентов, миозина и тропомиозина, нарушает сократимость миокарда. У пациентов, высокопозитивных по АЦЦП, ГЛЖ ассоциировалась с эксцентрическим ремоделированием миокарда. N.A.B. Ntusi и соавт. [76] сравнили данные МРТ сердца у 4 групп пациентов: РА без ТФР ССЗ, РА с ТФР, контрольную группу с ТФР и без них. Объемы и ФВ ЛЖ в 4 группах не различались. У пациентов с РА и ТФР отмечено наибольшее снижение деформации миокарда и увеличение жесткости сосудистой стенки. Степень сосудистой дисфункции и нарушений деформации миокарда у больных РА без ТФР и у лиц контрольной группы с ТФР была схожа. Снижение эластичности сосудов коррелировало с нарушением деформации миокарда и активностью заболевания.

Заключение

В связи с высоким риском развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА необходима ее ранняя диагностика, особенно у лиц с факторами риска. Целесообразно внедрение в ревматологическую практику принципов диагностики ХСН согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов. Для верификации диагноза ХСН и выявления доклинической миокардиальной дисфункции у больных РА определение концентрации натрийуретических пептидов должно стать частью рутинного обследования, начиная с дебюта заболевания, наряду со сбором кардиологического анамнеза, физикальным осмотром, ЭХО-КГ с ТДГ и визуализацией деформации миокарда. При скрининге ХСН у больных РА целесообразно использовать более высокие референсные значения натрийуретических пептидов. Оценка количественных характеристик ткани по данным МРТ сердца может улучшить диагностику поражения миокарда у больных РА. Необходимо дальнейшее изучение роли доклинической дисфункции миокарда и биомаркеров в диагностике и прогнозировании исходов ХСН при РА.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Novikova D.S., Kirillova I.G., Udachkina H.V., Popkova T.V. Chronic heart failure in rheumatoid arthritis patients (Part I): prevalence, etiology and pathogenesis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018:5;703-10. (In Russ.) Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (Часть I): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;5:703-10. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37: 2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Heart Failure Journal. 2017;18(1):3-40 (In Russ.) [Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3-40]. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
4. Davis III J.M., Roger V.L., Crowson C.S. et al. The presentation and outcome of heart failure in persons with rheumatoid arthritis differs from that of the general population. Arthritis Rheum. 2008;58(9): 2603-11. doi:10.1002/art.23798.
5. Bhatia G.S., Sosin M.D., Patel J.V. et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease. An unrecognized burden? J Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1169-74. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.059.
6. Schau T., Gottwald M., Arbach O. et al. 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.
7. Greulich S., Mayr A., Kitterer D., Latus J. Advanced myocardial tissue characterization by a multi-component CMR protocol in patients with rheumatoid arthritis. Eur Radiol. 2017;27:4639-49. doi 10.1007/s00330-017-4838-4.
8. Myasoedova E., Davis J.M. 3rd, Crowson C.S. et al. Brief report: rheumatoid arthritisis associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. Arthritis Rheum. 2013;65(7):1713-8. doi:10.1002/art.37949.
9. Cioffi G., Ognibeni F., Dalbeni A. et al. High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis. Clin Cardiol. 2018;41(6):736-43. doi.org/10.1002/clc.22926.
10. Cioffi G., Viapiana O., Ognibeni F. et al. Prevalence and factors associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by mid-wall mechanics in rheumatoid arthritis. Echocardiography. 2016;33(9):1290-9. doi:10.1111/echo.13186.
11. Cioffi G., Viapiana O., Ognibeni F. et al. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. J Hypertens. 2015;33:2141-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000669.
12. Myasoedova E., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. J Rheumatol. 2011;38:1601-6. doi:10.3899/jrheum.100979.
13. Garza-García C., Sánchez-Santillán R., Orea-Tejeda A. et al. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. ISRN Cardiol. 2013;2013:635439. doi:10.1155/2013/635439.
14. Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V. et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. Ter Arkhiv. 2015;87(5):16-23. (In Russ.) [Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и соавт. 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.
15. Aslam F., Bandeali S.J., Khan N.A., Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(4):534-43. doi:10.1002/acr.21861.
16. Corrao S., Argano C., Pistone G. et al. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2015;26(4):259-67. doi:10.1016/j.ejim.2015.02.008.
17. Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V. et al. Left ventricular structure and function by cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(4):940-51. doi:10.1002/art.27349.

18. Midtbø H., Gerdts E., Kvien T.K. et al. Disease activity and left ventricular structure in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54:511-9. doi:10.1093/rheumatology/keu368.
19. Pascale V., Finelli R., Giannotti R. et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2018;8(1):5867. doi:10.1038/s41598-018-24323-0.
20. Yazici D., Tokay S., Aydin S. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. Clin Rheumatol. 2008;27(5):647-50. doi:10.1007/s10067-007-0820-x.
21. Arnab B., Biswadip G., Arindam P. et al. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? J Cardiovasc Dis Res. 2013;4(2):102-6. doi:10.1016/j.jcdr.2012.09.003.
22. 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;8:58. doi:10.1186/1475-2840-8-58.
23. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. et al. High heart rate as a potential risk factor for development of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):636-6. (In Russ.) [Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н. и др. Высокая частота сердечных сокращений как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):636-646]. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-636-646.
24. Davis J.M. 3rd, Lin G., Oh J.K. et al. Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. Int J Cardiol. 2017;240:379-85. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.108.
25. Obradović-Tomasević B., Vujasinović-Stupar N., Tomasević R. The assessment of diastolic function in patients with rheumatoid arthritis. Med Pregl. 2009;62(11-12):522-8.
26. Mokotedi L., Gunter S., Robinson C. et al. The impact of different classification criteria sets on the estimated prevalence and associated risk factors of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Int J Rheumatol. 2017;2017:2323410. doi:10.1155/2017/2323410.
27. Midtbø H., Gerdts E., Kvien T.K. et al. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis. Blood Pressure. 2016;25(5):298-304. doi:10.3109/08037051.2016.1172867.
28. Seyfeli E., Guler H., Akoglu S. et al. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement: a tissue Doppler echocardiographic study. Int J Cardiovasc Imaging. 2006;22:745-54. doi:10.1007/s10554-006-9096-5.
29. Liang K.P., Myasoedova E., Crowson C.S. et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1665-70. doi:0.1136/ard.2009.124362.
30. Rexhepaj N., Bajraktari G., Berisha I. et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. Int J Clin Pract. 2006;60(6):683-8. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00746.x.
31. Magda S.L., Mincu R.I., Florescu M. et al. The assessment of subclinical cardiovascular dysfunction in treated rheumatoid arthritis. Maedica (Buchar). 2016;11(4):267-76.
32. Maloberti A., Riva M., Tadic M. et al. Association between atrial, ventricular and vascular morpho-functional alterations in rheumatoid arthritis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018;25(1):97-104. doi:10.1007/s40292-017-0246-8.
33. Benacka O., Benacka J., Blazicek P. et al. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. Bratisl Med J. 2017;118(1)28-33. doi:10.4149/BLL_2017_006.
34. Midtbø H., Semb A.G., Matre K. et al. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):371-6. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209223.
35. Cioffi G., Viapiana O., Ognibeni F. et al. Combined circumferential and longitudinal left ventricular systolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:689-98. doi:10.1016/j.echo.2016.01.004.
36. Gullo L., Rodríguez-Carrio J., Aragona C.O. et al. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: association with vitamin D and inflammation. Atherosclerosis. 2018;271:214-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.004.
37. Fine N.M., Crowson C.S., Lin G. et al. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. Ann Rheum Dis. 2014;73(10):1833-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203314.
38. Baktir A.O., Sarli B., Cebicci M.A. et al. Preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients. Herz. 2015;40(4):669-74. doi:10.1007/s00059-014-4068-3.
39. Løgstrup B.B., Deibjerg L.K., Hedemann-Andersen A., Ellingsen T. Left ventricular function in treatment-naive early rheumatoid arthritis. Am J Cardiovasc Dis. 2014;4:79-86.
40. Venkateshvaran A., Sarajlic P., Lund L.H. et al. Impaired left atrial dynamics and its improvement by guided physical activity reveal left atrial strain as a novel early indicator of reversible cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(10):1106-8. doi:10.1177/2047487318777775.
41. Solus J., Chung C., Oeser A. et al. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(9):2662-9. doi:10.1002/art.23796.
42. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004;350:655-63. doi:10.1056/NEJMoa031994.
43. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N. et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. Circulation. 2009;120:2177-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.
44. Mirjafari H., Welsh P., Suzanne M. et al. 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. 2014;73:684-90. doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202848.
45. 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;69:1946-50. doi.org/10.1136/ard.2009.127704.
46. Breunig M., Kleinert S., Lehmann S. et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. Scand J Rheumatol. 2018;47(2):102-9. doi:10.1080/03009742.2017.1337924.
47. Tomáš L., Lazúrová I., Oetterová M. et al. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. Wien KlinWochenschr. 2013;125(9-10):233-8. doi:10.1007/s00508-013-0349-8.
48. Crowson C., Myasoedova E., Davis J. et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. Arthritis Care and Research. 2011;63(5):729-34. dx.doi.org/10.1002/acr.20425.
49. Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before the administration of disease-modifying antirheumatic drugs. Ter Arkhiv. 2016;88(5):19-26. (In Russ.) Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. Терапевтический Архивю 2016;88(5):19-26. doi:10.17116/terarkh201688519-26.
50. Yokoe I., Kobayashi H., Kobayashi Y. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. Scand J Rheumatolю 2018;28:1-7. doi:10.1080/03009742.2017.1418424.
51. Armstrong D.J., Gardiner P.V., O'Kane M.J. et al. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. Ulster Med J. 2010;79(2):82-4.
52. Bradham W.S., Ormseth M.J., Oeser A. et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. Inflammation. 2014;37(3):801-8. doi:10.1007/s10753-013-9799-4.
53. Harney M.J., Timperley J., Daly C. et al. Brain natriuretic peptide is a potentially useful screening tool for the detection of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:136. doi:10.1136/ard.2005.040634.
54. George J., Mackle G., Manoharan A. et al. High BNP levels in rheumatoid arthritis are related to inflammation but not to left ventricular abnormalities: A prospective case-control study. Int J Cardiol. 2014;172(1):e116-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.119.
55. Biskup M., Biskup W., Majdan M., Targońska-Stępniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. Rheumatol Int. 2018;38(7):1207-15. doi:10.1007/s00296-018-4053-x.
56. Zoli A., Bosello S., Comerci G. et al. Preserved cardiorespiratory function and NT-proBNP levels before and during exercise in patients with recent onset of rheumatoid arthritis: the clinical challenge of stratifying the patient cardiovascular risks. Rheumatol Int. 2017;37(1):13-19. doi:10.1007/s00296-015-3390-2.
57. Provan S.A., Angel K., Odegård S. et al. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. Arthritis Res Ther. 2008;10(3):R70. doi:10.1186/ar2442.
58. Targońska-Stępniak B., Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2011;30(1):61-9. doi:10.1007/s10067-010-1622-0.
59. Bernardes M., Vieira T.S., Martins M.J. et al. Myocardial perfusion in rheumatoid arthritis patients: associations with traditional risk factors and novel biomarkers. Biomed Res Int. 2017;2017:6509754. doi:10.1155/2017/6509754.
60. Oikonomou E., Vogiatzi G., Tsalamandris S. et al. Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. Biomark Med. 2018;12(7):783-97. doi:10.2217/bmm-2017-0376.
61. Shi L.J., Liu C., Li J.H. et al. Elevated levels of soluble ST2 were associated with rheumatoid arthritis disease activity and ameliorated inflammation in synovial fibroblasts. Chin Med J (Engl). 2018;131(3):316-22. doi:10.4103/0366-6999.223847.
62. Shen J., Shang Q., Wong C.K. et al. IL-33 and soluble ST2 levels as novel predictors for remission and progression of carotid plaque in early rheumatoid arthritis: a prospective study. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(1):18-27. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.02.001.
63. Hong Y., Moon S.J., Joo Y.B. et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci. 2011;26(9):1132-9. doi:10.3346/jkms.2011.26.9.1132.
64. Hu Y., Yéléhé-Okouma M., Ea H.K. et al. Galectin-3: A key player in arthritis. Joint Bone Spine. 2017;84(1):15-20. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.029.
65. Sugiura T., Kamioka M., Yamanaka S. et al. Relationship between matrix metalloproteinase-3 serum level and pulmonary artery systolic pressure in patients with rheumatoid arthritis. Heart Vessels. 2018;33(2):191-7. doi:10.1007/s00380-017-1045-9.
66. Mavrogeni S.I., Kitas G.D., Dimitroulas T. et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use. Int J Cardiol. 2016;217:135-48. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.158.
67. Fent G.J., Greenwood J.P., Plein S., Buch M.H. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. Ann Rheum Dis. 2017;76(7):1169-75. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209744.
68. Lagan J., Schmitt M., Miller C.A. et al. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34:35-54.doi10.1007/s10554-017-1063-9.

69. Gester M., Peker E., Nagel E., Puntmann V.O. Deciphering cardiac involvement in systemic inflammatory diseases: noninvasive tissue characterisation using cardiac magnetic resonance is key to improved patients' care. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(11):1283-95. doi:10.1080/14779072.2016.1226130.
70. Holmström M., Koivuniemi R., Korpi K. et al. Cardiac magnetic resonance imaging reveals frequent myocardial involvement and dysfunction in active rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(3):416-23.
71. Ntusi N.A.B., Piechnik S.K., Francis J.M. et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: insights from CMR T1 mapping. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(5):526-36. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.025.
72. Mavrogeni S., Bratis K., Sfendouraki E., Papadopoulou E., Kolovou G. Myopericarditis, as the first sign of rheumatoid arthritis relapse, evaluated by cardiac magnetic resonance. Inflamm Allergy Drug Targets. 2013;12(3):206-11.
73. Kobayashi H., Kobayashi Y., Yokoe I. et al. 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.
74. Bradham W., Ormseth M.J., Elumogo C. et al. Absence of fibrosis and inflammation by cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients with low to moderate disease activity. J Rheumatol. 2018;45(8):1078-84. pii: jrheum.170770. doi:10.3899/jrheum.170770.
75. Geraldino-Pardilla L., Russo C., Sokolove J. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2017;56:534540. doi:10.1093/rheumatology/kew436.
76. Ntusi N.A.B., Francis J.M., Gumedze F. et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of myocardial and vascular function in rheumatoid arthritis patients. Hellenic J Cardiol. 2018. pii: S1109-9666(17)30493-1. doi:10.1016/j.hjc.2018.01.008.

About the Authors:
***Diana S. Novikova** – MD, PhD, Leading Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology*
***Helen V. Udachkina** – MD, Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology*
***Irina G. Kirillova** – MD, Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology*
***Tatiana V. Popkova** – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology*

Сведения об авторах:
***Новикова Диана Сергеевна** – д.м.н., в.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой*
***Удачкина Елена Васильевна** – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой*
***Кириллова Ирина Геннадьевна** – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой*
***Попкова Татьяна Валентиновна** – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой*