

ОЦЕНКА МАРКЕРА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО НЕОАНГИОГЕНЕЗА – ПЕНТРАКСИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Анкудинов А.С., Варавко Ю.О.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, e-mail: andruhin.box@ya.ru

Цель: выполнен сравнительный анализ уровня пентраксина-3 – маркера патологического (вторичного) ангиогенеза, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и симптомов сердечной недостаточности между пациентами с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом и пациентами с хронической сердечной недостаточностью без ревматоидного артрита. В исследовании приняли участие 134 человека с хронической сердечной недостаточностью, вызванной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией, имеющими ревматоидный артрит. В качестве группы сравнения были выбраны 122 пациента с хронической сердечной недостаточностью без ревматоидного артрита. В группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом основным базисным противовоспалительным препаратом для лечения ревматоидного артрита являлся метотрексат (75% пациентов). Пациенты, не переносившие метотрексат, применяли лефлуномид. В группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом выявлен статистически значимо повышенный уровень пентраксина-3 по сравнению с пациентами без ревматоидного артрита. Определены различия в уровнях N – концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Определены связи между терапией ревматоидного артрита с пентраксином-3 и соотношением скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, ревматоидный артрит, пентраксин-3, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

EVALUATION OF A MARKER OF PATHOLOGICAL NEOANGIOGENESIS – PENTRAXIN-3 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Ankudinov A.S., Varavko Yu.O.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, e-mail: andruhin.box@ya.ru

Aim: a comparative analysis of the level of pentraxin-3, a marker of pathological (secondary) angiogenesis, the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide, and symptoms of heart failure was performed between patients with chronic heart failure and rheumatoid arthritis and patients with chronic heart failure without rheumatoid arthritis. The study involved 134 people with chronic heart failure caused by high coronary heart disease and arterial hypertension and rheumatoid arthritis. 122 patients with chronic heart failure without rheumatoid arthritis were selected as a comparison group. In the group of patients with chronic heart failure and rheumatoid arthritis, methotrexate was the main basic anti-inflammatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis (75% of patients). Patients who could not tolerate methotrexate used leflunomide. In the group of patients with chronic heart failure and rheumatoid arthritis, there was a statistically significantly increased level of pentraxin-3 compared with patients without rheumatoid arthritis. Differences in the levels of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide were determined. The relationship between pentraxin-3 therapy for rheumatoid arthritis and the ratio of the rate of early diastolic filling and the average rate of elevation of the base of the left ventricle in early diastole has been determined.

Keywords: chronic heart failure, comorbidity, rheumatoid arthritis, pentraxin-3, N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide.

Введение

За последние 20 лет в РФ количество больных с подтверждённым диагнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличилось с 7,18 до 12,35 млн человек [1;

2]. Увеличение больных с ХСН обусловлено несколькими факторами: увеличение продолжительности жизни населения в целом, увеличение числа больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, доступность современных методик диагностики. Также специалистами выделена так называемая предстадия сердечной недостаточности – синдром, характеризующийся отсутствием симптомов и признаков сердечной недостаточности, но с имеющимися морфофункциональными изменениями миокарда и повышением натрийуретического пептида. На фоне увеличения количества пациентов с ХСН закономерно увеличивается количество пациентов, имеющих различные коморбидные ассоциации. В последнее время активно обсуждается ассоциация ХСН с ревматической патологией. Течение ХСН на фоне системного неинфекционного воспаления низкой степени интенсивности представляет собой новый коморбидный фенотип [3-5]. Значительный интерес представляет изучение течения ХСН на фоне ревматоидного артрита (РА). На сегодняшний день известно, что пациенты с ревматоидным артритом имеют более высокие риски декомпенсации течения сердечно-сосудистых заболеваний. В первую очередь, это связано с более интенсивным развитием атеросклероза [6; 7]. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных средств связан с рисками дестабилизации артериального давления [8]. Хроническое неинфекционное воспаление низкой степени интенсивности, на примере РА, может ускорять развитие миокардиального фиброза и приводить к более быстрому развитию диастолической дисфункции [9; 10]. Актуальной задачей является разработка методик, позволяющих на досимптомных стадиях выявлять риск имеющейся декомпенсации сердечной недостаточности. Определение уровней натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН на фоне РА может давать некорректные значения на фоне системного аутоиммунного воспаления ввиду сложных иммунологических реакций и влияния противовоспалительной терапии РА на значения пептидов.

По данным современных исследований, изучение свойств иммунологических цитокинов имеет значимый научно-практический потенциал в ведении пациентов с ХСН. В представленной работе использован пентраксин-3 (РТХ3) – белок острой фазы, играющий важнейшую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. Его повышенный уровень ассоциирован с развитием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, прогрессией окислительного стресса и процессов вторичного ангиогенеза [11]. По имеющимся данным, данный цитокин может быть использован как терапевтическая мишень в лечении РА [12].

Также активно обсуждается вопрос о роли противовоспалительной терапии РА в изменении параметров сердечной недостаточности. По данным M.S.J. Mangan и соавторов, отмечается снижение вероятности возникновения острых сердечно-сосудистых осложнений у больных с ССЗ и ревматоидным артритом (РА) при использовании метотрексата. Тем не менее

с увеличением данных от исследований становятся явными противоречивые данные. Исследователи связывают это со специфическим действием препарата: его защитные свойства проявляются лишь в случае умеренной или высокой степени активности РА [13]. Защитная антитромботическая функция при воспалении обусловлена не аденозин-зависимыми механизмами, а влиянием цитозольного белка NLRP3 [14].

Цели исследования:

1. Сравнительный анализ уровня РТХЗ, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и симптомов ХСН сердечной недостаточности между пациентами с РА и без РА.
2. Сравнительный анализ уровней РТХЗ в зависимости от типа принимаемой терапии РА.
3. Оценка возможных ассоциаций уровня РТХЗ с показателями течения ХСН и терапией РА.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное сравнительное исследование двух групп пациентов: 134 женщины с ХСН и РА, а также 122 женщины с ХСН без РА. Диагнозы были подтверждены в соответствии с современными принципами диагностики и лечения данных заболеваний. Все пациенты были в достаточном объеме проинформированы о целях проводимого исследования.

ХСН у большинства пациентов (82%) была вызвана стабильной коронарной патологией, в остальных случаях – гипертонической болезнью (18%). Из исследования были исключены пациенты с другими тяжелыми патологиями (сахарный диабет, онкологические заболевания), а также с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Всем пациентам была проведена трансторакальная эхокардиография для оценки соответствующих параметров, а также уровней NT-proBNP. Пациенты с РА в большинстве случаев (74%) имели серопозитивный вариант заболевания. В качестве лечения заболевания (75% случаев) применялось цитостатическое средство группы антиметаболитов – метотрексат. Остальные пациенты с РА, ввиду плохой переносимости метотрексата, применяли антипролиферативный, иммуномодулирующий препарат с иммуносупрессивным эффектом – лефлуномид.

С помощью корреляционного анализа оценены возможные ассоциации уровня пентраксина-3 с вариантами терапии РА.

Статистическая обработка материала выполнена с учетом современных критериев SAMPL. Соответствие данных гауссову распределению оценивалось по критерию Колмогорова – Смирнова. Значения были представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий между средними была оценена с использованием критерия Манна – Уитни (U). Статистические различия в количественных

показателях и долях были определены с помощью z-критерия (BioStat/AnalystSoft). Оценка ассоциаций изучаемых признаков и их характеристика проводились с применением логистического регрессионного анализа. Проверка статистической гипотезы и определение уровня статистической значимости производились при условии, что значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ частоты проявлений симптомов ХСН не выявил статистически значимых различий в обследуемых группах (табл.).

Сравнительный анализ частоты проявления симптомов ХСН

Симптомы ХСН	ХСН с РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Ощущение нехватки воздуха	54	40	47	38	0,38
Слабость	56	41	53	43	0,57
Сердцебиение	24	19	22	19	0,23
Статистически значимыми различия считаются при $p < 0,05$.					

Анализ морфофункциональных показателей выявил различия в соотношении скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу: 16,3 (4) в группе пациентов с ХСН и РА и 15,6 (1,8) в группе пациентов с ХСН без РА, $p=0,002$. По другим эхокардиографическим параметрам статистически значимых различий обнаружено не было. Средние значения уровня фракции выброса левого желудочка составили: 43 (2,2) и 42,89 (1,2) % по методике Симпсона, $p=0,018$ [15].

Сравнительный анализ уровней NT-proBNP выявил статистически значимые различия. Одной из причин данного феномена может быть применение в исследуемой группе в качестве базисного препарата лечения РА - метотрексата (рис. 1). По имеющимся данным, метотрексат может уменьшать выраженность симптомов ХСН и положительно влиять на течение заболевания [16; 17].

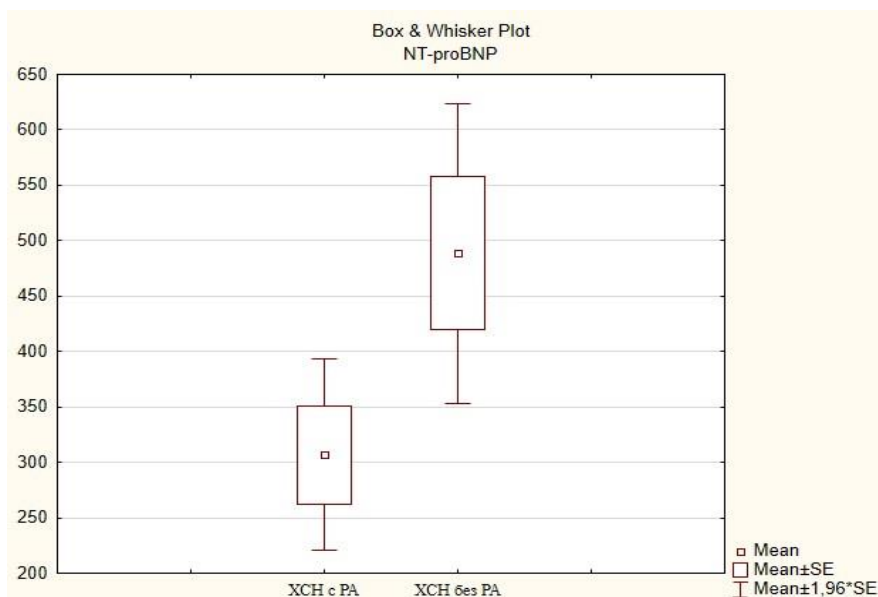


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней NT-proBNP, пг/мл

В группе пациентов с РА, которым был назначен лефлуномид, различий NT-proBNP не было: 550 (54,6) и 475 (34,8) пг/мл соответственно.

Анализ уровней РТХЗ выявил статистические различия в содержании цитокина в обследуемых группах, со значимым повышением в группе ХСН и РА, $p=0,001$ (рис. 2).

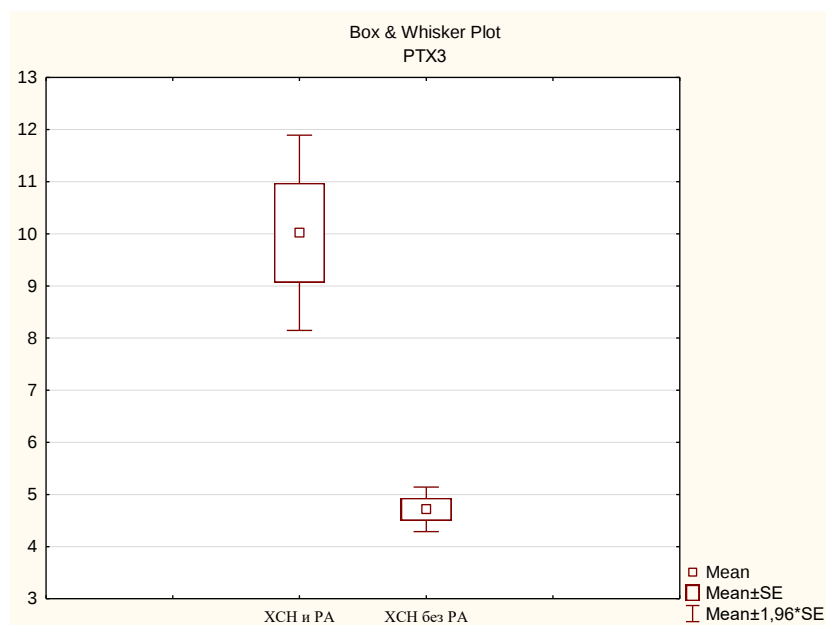


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня РТХЗ, пг/мл

Для оценки уровня РТХЗ в зависимости от принимаемой терапии РА в группе пациентов с ХСН и РА было выделено две подгруппы пациентов, получавших метотрексат либо лефлуномид. В группе пациентов, принимающих лефлуномид, была обнаружена

статистически значимо повышенная высокая концентрация РТХЗ по сравнению с пациентами, принимающими метотрексат ($p=0,03$), и пациентами без РА ($p=0,0001$) (рис. 3).

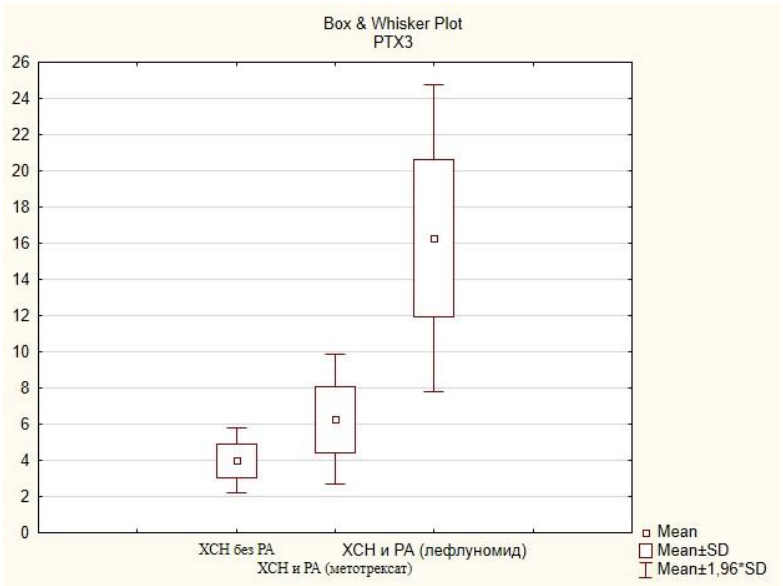


Рис. 3. Сравнительный анализ РТХЗ в подгруппах, нг/мл

При изучении связей между основным противовоспалительным лечением ревматоидного артрита и анализируемыми показателями, в группе пациентов с ХСН и РА была обнаружена обратная корреляция метотрексата с соотношением скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (рис. 4) и обратная корреляция с уровнем пентраксина-3 (рис. 5).

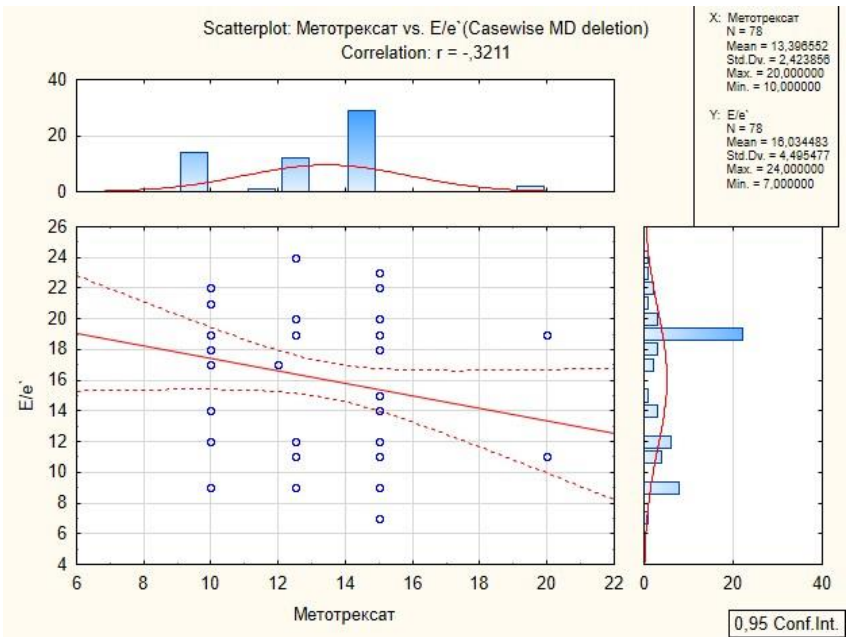


Рис. 4. Корреляционный анализ значения E/e` и дозировки метотрексата

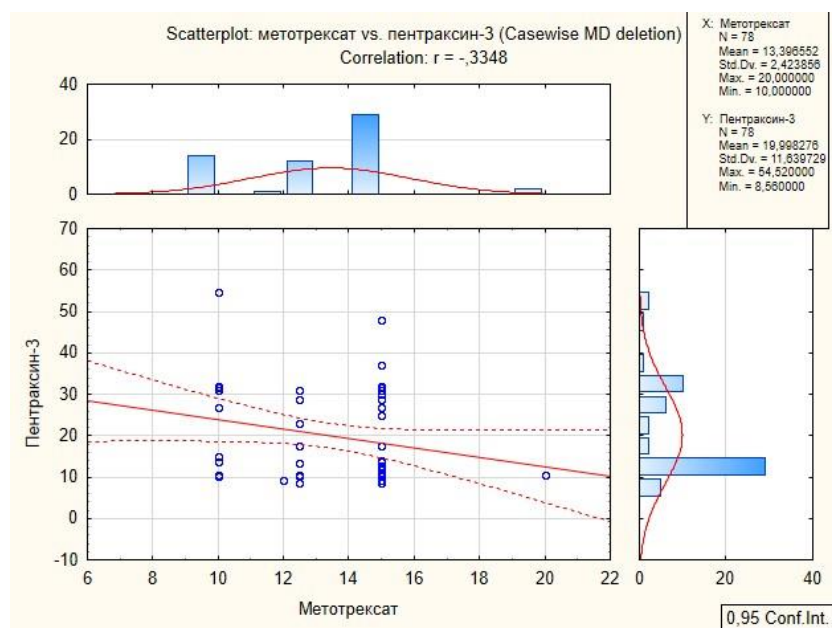


Рис. 5. Корреляционный анализ между РТХ3 и метотрексатом

В исследовании пациентов, принимающих лефлуномид, не выявилось схожих ассоциаций.

Исследования фиксируют отрицательное влияние иммуномодулирующих цитокинов на сердечно-сосудистую систему. Высокие концентрации цитокинов способствуют гипертрофии, уменьшению числа артериол, изменениям во внеклеточном матриксе и формированию неоинтимы. На фоне РА отмечается более тяжелое течение атеросклероза вместе с ростом сердечно-сосудистых рисков для пациентов, дисфункцией эндотелия, увеличение риска надрыва атеросклеротических бляшек, угнетение антикоагулянтных свойств сосудов, фиброз миокарда [18]. Кроме того, отмечается повышение вероятности тромбоэмболий на основе имеющихся данных [19].

В проведенном исследовании были обнаружены значительные различия в уровне РТХ-3 между пациентами с ХСН и РА и без РА. Уровень РТХ3 оказался выше у пациентов с РА, что, вероятно, связано с негативным влиянием хронического воспаления на сердечную мышцу и последующим прогрессированием диастолической дисфункции, что отражено в полученных различиях в соотношениях скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу между обследуемыми пациентами. Интересно отметить, что различий в уровнях фракции левого желудочка выявлено не было, а натрийуретический пептид был ниже у пациентов с РА. Кроме того, стоит подчеркнуть, что в группе пациентов с РА, получающих лефлуномид, уровень пентраксина-3 достигал максимальных значений и демонстрировал статистически значимую разницу по

сравнению с цитокинами у тех, кто принимал метотрексат. Вероятно, метотрексат оказывает подавляющее действие на выработку РТХЗ.

Заключение

Таким образом, можно предположить, что метотрексат способен оказывать «сдерживающий» эффект в течение ХСН у пациентов с РА. В пользу данной гипотезы указывают статистически значимо сниженные уровни NT-proBNP у пациентов с РА, принимающих метотрексат, по сравнению с пациентами без РА, а также обнаруженные корреляции метотрексата с соотношением скорости раннего диастолического наполнения и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу и уровнем РТХЗ. Возможно, уровень РТХЗ может быть использован в качестве маркера оценки эффективности лечения РА у пациентов с ХСН, однако для этого требуется проведение дополнительных проспективных исследований.

Список литературы

1. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., S Hayek S.C., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nnacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W. AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. ACC/AHA Joint committee members circulation // Circulation. 2022. Vol. 145. Is. 18. P. 895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
2. Arvunescu A.M., Ionescu R.F., Cretoiu S.M., Dumitrescu S., Zaharia O., Nanea I.T. Inflammation in heart failure-future perspectives // Journal of clinical medicine. 2023. Vol. 12. Is. 24. P. 73-78. DOI: 10.3390/jcm12247738.
3. Triposkiadis F., Xanthopoulos A., Parissis J., Butler J., Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers // Heart failure reviews. 2022. Vol. 27. Is. 1. P. 337-344. DOI: 10.1007/s10741-020-09987-z.
4. Zheng H., Yin Z., Luo X., Zhou Y., Zhang F., Guo Z. Associations between systemic immunity-inflammation index and heart failure: Evidence from the NHANES 1999-2018 // International journal of cardiology. 2024. Is. 395. P. 131-140. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131400.
5. Murphy S.P., Kakkar R., McCarthy C.P., Januzzi J.L. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review // Journal of the American College of cardiology. 2020. Vol. 75. Is. 11. P. 1324-1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.

6. Yuan S., Carter P., Mason A.M., Yang F., Burgess S., Larsson S.C. Genetic liability to rheumatoid arthritis in relation to coronary artery disease and stroke risk // *Arthritis rheumatology*. 2022. Vol. 74. Is. 10. P. 1638-1647. DOI: 10.1002/art.42239.
7. Bedeković D., Bošnjak I., Šarić S., Kirner D., Novak S. Role of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis and development of atherosclerosis: a review // *Medicina (Kaunas)*. 2023. Vol. 59. Is. 9. P. 15-25. DOI: 10.3390/medicina59091550.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абдузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56. С.1-29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
9. Ali L.A., Meijers W.C, Beldhuis I.E., Groot H.E., Lipsic E., van Veldhuisen D.J., Voors A.A., van der Horst I.C.C., de Boer R.A., van der Harst P. Association of fibrotic markers with diastolic function after STEMI // *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. Is. 1. P. 191-222. DOI: 10.1038/s41598-024-69926-y.
10. Malczuk E., Thustochowicz W., Kramarz E., Kisiel B., Marczak M., Thustochowicz M., Małek Ł.A. Early myocardial changes in patients with rheumatoid arthritis without known cardiovascular diseases-a comprehensive cardiac magnetic resonance study // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11. Is. 12. P. 22-30. DOI: 10.3390/diagnostics11122290.
11. Ye X., Wang Z., Lei W. Pentraxin 3: A promising therapeutic target for cardiovascular diseases // *Ageing research reviews*. 2024. Vol. 93. P. 102-123. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102163.
12. Asanuma Y.F., Aizaki Y., Noma H., Yokota K., Matsuda M., Kozu N., Takebayashi Y., Nakatani H., Hasunuma T., Kawai S., Mimura T. Plasma pentraxin 3 is associated with progression of radiographic joint damage, but not carotid atherosclerosis, in female rheumatoid arthritis patients: 3-year prospective study // *Modern Rheumatology*. 2020. Vol. 30. Is. 6. P. 959-966. DOI: 10.1080/14397595.2019.1681583.
13. Mangan M.S.J., Olhava E.J., Roush W.R. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. Vol. 17. Is. 8. P. 588–606. DOI: 10.1038/nrd.2018.97.
14. Chen Y., Ye X., Escames G. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases // *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2023. Vol. 28. Is. 51. P. 114-131. DOI: 10.1186/s11658-023-00462-9.
15. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А.,

Виллевальде С.В., Виноградова Н.Г., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гринштейн Ю.И., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затейщиков Д.А., Звартау Н.Э., Иртюга О.Б., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Михайлов Е.Н., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недогода С.В., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Погосова Н.В., Римская Е.М., Самко А.Н., Саидова М.А., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Федотов П.А., Фомин И.В., Хасанов Н.Р., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29. № 11. С. 251-349. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162.

16. Solow E.B., Bermas B.L. Hydroxychloroquine: heart-throb no more? // Journal of the American College of Cardiology. 2022. Vol. 80. Is. 1. P. 47-49. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.038.

17. Fragoulis G.E., Panayotidis I., Nikiphorou E. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and mechanistic links: from pathophysiology to treatment // Current vascular pharmacology. 2020. Vol. 18. Is. 5. P. 431-446. DOI: 10.2174/1570161117666190619143842.

18. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В. Повреждение эндотелия и циркадный профиль артериального давления при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 5. С. 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052.

19. Carrillo-Salinas F.J., Ngwenyama N., Anastasiou M., Kaur K., Alcaide P. Heart inflammation: immune cell roles and roads to the heart // The American Journal of Pathology. 2019. № 189(8). P. 1482-1494. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.04.009.