

# Взаимосвязь провоспалительных цитокинов с субклинической дисфункцией миокарда у больных ревматоидным артритом

Кириллова И.Г., Потапова А.С., Семашко А.С., Попкова Т.В., Диатроптов М.Е.

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

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1-Ра), с субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование включен 61 больной РА, соответствовавший критериям ACR/EULAR 2010 г. В этой группе было 80% женщин, средний возраст –  $47,8 \pm 10,1$  года, медиана длительности заболевания до назначения генно-инженерных биологических препаратов – 120 [54; 165] мес. У всех больных определяли сывороточный уровень мозгового натриуретического пептида (NT-proBNP), ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ИЛ1-Ра, проводили эхокардиографию с оценкой глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ с помощью методики спекл-трекинг.

**Результаты и обсуждение.** У больных РА уровни ИЛ6 и ФНО $\alpha$  были статистически значимо выше, чем в контроле. У больных РА с субклинической дисфункцией миокарда уровень ИЛ6 был значимо выше, чем у пациентов с сохраненной миокардиальной функцией (медиана – 14,7 [0,76; 38,5] и 7,8 [0,11; 17,5] пг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). Уровни ФНО $\alpha$  и ИЛ1-Ра в этих группах значимо не различались. Больные РА были разделены на четыре группы. В 1-ю группу включены пациенты с повышением уровня всех трех цитокинов ( $n=9$ ), во 2-ю – двух ( $n=19$ ) и в 3-ю – одного ( $n=23$ ), в 4-й группе ( $n=10$ ) содержание цитокинов было нормальным. Показатели СОЭ, DAS28 (Disease Activity Score 28) и СРБ в 1–3-й группах были выше, чем в 4-й. Все группы значимо различались по уровню фракции выброса (ФВ) и скорости движения латеральной части фиброзного кольца (Е') ЛЖ. Показатель ГПД ЛЖ был значимо ниже в 1-й группе, чем в 4-й. Уровень ИЛ6 коррелировал с ГПД ЛЖ ( $r = -0,4$ ); ИЛ1-Ра – с ФВ ( $r = -0,5$ ), Е'ЛЖ ( $r = -0,4$ ) и отношением максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального потока (Е)/Е' ( $r = 0,3$ ); ФНО $\alpha$  – с Е'ЛЖ ( $r = -0,3$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях.

**Заключение.** У больных РА с дисфункцией миокарда статистически значимо повышен уровень ИЛ6. Одновременное увеличение концентрации ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНО $\alpha$  приводит к более выраженному ухудшению систолической и диастолической функции миокарда. Воспаление при РА способствует ухудшению миокардиальной функции сердца.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; цитокины; эхокардиография; спекл-трекинг; дисфункция миокарда.

**Контакты:** Ирина Геннадьевна Кириллова; [dr.i.kirillova@yandex.ru](mailto:dr.i.kirillova@yandex.ru)

**Для цитирования:** Кириллова ИГ, Потапова АС, Семашко АС, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов с субклинической дисфункцией миокарда у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(6):35–41. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-35-41>

## Relationship between pro-inflammatory cytokines and subclinical myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis

**Kirillova I.G., Potapova A.S., Semashko A.S., Popkova T.V., Diatropov M.E.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Objective:** to investigate the association of pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), with subclinical left ventricular (LV) dysfunction in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** The study included 61 patients with RA who met the 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria. In this group, 80% were women, mean age was  $47.8 \pm 10.1$  years, and the median disease duration before initiation of biologics was 120 [54; 165] months. All patients underwent determination of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1Ra levels, and echocardiography with assessment of global longitudinal myocardial deformation (GLSLV) of the LV using speckle-tracking.

**Results and discussion.** In patients with RA, IL-6 and TNF $\alpha$  levels were significantly higher than in controls. In RA patients with subclinical myocardial dysfunction, IL-6 levels were significantly higher than in patients with preserved myocardial function (median 14.7 [0.76; 38.5] and 7.8 [0.11; 17.5] pg/ml, respectively;  $p < 0.05$ ). TNF $\alpha$  and IL-1Ra levels did not differ significantly between these groups. RA patients were divided into four groups. Group 1 included patients with elevation of all three cytokines ( $n=9$ ), group 2 – of two cytokines ( $n=19$ ), group 3 – of one cytokine ( $n=23$ ), and group 4 ( $n=10$ ) had normal cytokine levels. ESR, DAS28 (Disease Activity Score 28), and CRP levels in groups 1–3 were

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

higher than in group 4. All groups differed significantly in ejection fraction (EF) and LV lateral mitral annular velocity (E'). GLSLV was significantly lower in group 1 than in group 4. IL-6 level correlated with GLSLV ( $r=-0.4$ ); IL-1Ra level – with EF ( $r=-0.5$ ), LVE' ( $r=-0.4$ ), and the ratio of early transmural flow velocity (E)/E' ( $r=0.3$ ); TNF $\alpha$  level – with LVE' ( $r=-0.3$ ),  $p<0.05$  for all comparisons.

**Conclusion.** In RA patients with myocardial dysfunction, IL-6 levels are significantly elevated. Simultaneous elevation of IL-6, IL-1Ra, and TNF $\alpha$  leads to more pronounced impairment of systolic and diastolic myocardial function. Inflammation in RA contributes to the deterioration of cardiac myocardial function.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; cytokines; echocardiography; speckle-tracking; myocardial dysfunction.

**Contact:** Irina Gennadieva Kirillova; [dr.i.kirillova@yandex.ru](mailto:dr.i.kirillova@yandex.ru)

**For citation:** Kirillova IG, Potapova AS, Semashko AS, Popkova TV, Diatropov ME. Relationship between pro-inflammatory cytokines and subclinical myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(6):35–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-35-41>

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием с высоким кардиоваскулярным риском [1]. У больных РА за счет накопления традиционных факторов риска (ТФР), воспаления, лекарственных препаратов, таких как глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), лефлуномид, увеличен риск сердечно-сосудистой смертности, в том числе вследствие развития сердечной недостаточности (СН) [2, 3]. Смертность у больных РА от СН в 2 раза выше, чем в общей популяции [2]. Поэтому встает вопрос о ранней диагностике субклинической дисфункции миокарда (СДМ), которая характеризуется отсутствием симптомов и признаков СН в настоящем и прошлом, но наличием признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4]. Важное значение в диагностике СДМ имеет эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой допплерографией (ТД), которая позволяет оценить нарушение диастолической функции сердца, а методика спекл-трекинг дает представление о глобальной продольной деформации (ГПД) левого желудочка (ЛЖ) по смещению естественных ультразвуковых маркеров в миокарде (спеклов) и выявляет нарушение систолической функции сердца на самых ранних стадиях.

Известно, что в патогенезе СН важное значение имеет локальное повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), в миокарде, что привело к развитию цитокиновой теории патогенеза СН [5, 6]. Цитокины способствуют развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), ускоренному апоптозу, эндотелиальной дисфункции и стимулированию активности фибробластов с развитием фиброза миокарда [6]. У больных РА отмечается системное повышение уровня провоспалительных цитокинов, что вносит дополнительный вклад в патогенез СН [7].

В литературе отсутствуют данные о потенциальных связях провоспалительных цитокинов с ЭхоКГ-проявлениями СДМ у больных РА. Также неизвестно, какие воспалительные молекулы участвуют в повышении риска развития СН при РА.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ФНО $\alpha$ , антагониста рецептора ИЛ1 $\beta$  – ИЛ1-Ра) с СДМ у больных РА.

**Материал и методы.** В исследование включено 70 пациентов с диагнозом РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., с умеренной или высокой активностью заболевания – DAS28-СРБ  $\geq 3,2$  (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ). Пациенты были госпитализи-

рованы в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2024–2025 гг. в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью предшествующей базисной противоревматической терапии. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №18 от 10.10.2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения** в исследование: возраст от 18 до 65 лет; отсутствие применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в анамнезе или перерыв в терапии ГИБП более 1 года до момента включения в исследование; подписанное информированное согласие.

В группу контроля вошли 30 лиц без ревматических (РЗ) и сердечно-сосудистых (ССЗ) заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту.

Клинически выраженная СН выявлена у 9 (13%) больных РА, которые были исключены из расчетов. Приведена клиническая характеристика больных РА без СН ( $n=61$ ; табл. 1).

Преобладали женщины (80%), средний возраст –  $47,8 \pm 10,1$  года, медиана длительности болезни – 120 [54; 165] мес, 75% больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 74% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Развернутая стадия РА была у 79% больных, поздняя – у 18%. Внесуставные проявления РА выявлены у 41% больных: ревматоидные узелки – у 23%, синдром Шегрена – у 20%, кожный васкулит – у 1,6%.

ТФР ССЗ имелись у 65% больных: артериальная гипертензия (АГ) – у 36%, дислипидемия – у 41%, отягощенная наследственность по ССЗ – у 74%, 11% больных курили.

На момент включения в исследование 92% пациентов получали медикаментозную терапию: базисные провоспалительные препараты – БПВП (83%), метотрексат (35%), лефлуномид (43%), сульфасалазин (24%), гидроксихлорохин (13%), НПВП (71%). Медиана дозы ГК составила 5,0 [5,0; 7,5] мг/сут, длительности приема – 7,0 [0,0; 25,0] мес.

Пациенты осмотрены кардиологом согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [4]. ЭхоКГ с ТД выполнена в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии [8–10]. Исследования проводили на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц.

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ) билантовым методом Симпсона с определением ГПД ЛЖ методом спекл-трекинг с помощью программы Wall Motion Tracing. За нарушение систолической функции ЛЖ приняты показатели ГПД ЛЖ  $<-16\%$ . СДМ диагности-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

ровали согласно рекомендациям по хронической сердечной недостаточности [4], в которых в диагностические критерии впервые были включены повышение уровня N-терминального фрагмента NT-проБНР и ГПД ЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями [9] с помощью ЭхоКГ с ТД. Измеряли максимальную скорость раннего диастолического трансмитрального потока (Е), позднего диастолического трансмитрального потока (А), соотношение Е/А. С помощью ТД изучали скорость движения латеральной части фиброзного кольца (Е') митрального клапана. Рассчитывали комбинированный показатель Е/Е'. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ диагностировали на основании следующих параметров: Е' < 10 см/с, Е/Е' > 14, индекс конечно-истолического объема (ИКСО) левого предсердия (ЛП) > 34 мл/м<sup>2</sup> и пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TR V) > 2,8 м/с.

Уровень ИЛ6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с набором реагентов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Методом ИФА исследовали уровень ИЛ1-Ра в сыворотке крови, используя набор SEA223Hu (Cloud-Clone Corp, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров (99-й перцентиль) составила для ИЛ1-Ра 2,66 пг/мл, для ИЛ6 0,02 пг/мл, для ФНО $\alpha$  0,01 пг/мл.

Уровень NT-проБНР изучали с помощью метода электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-проБНР составляет < 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы изготавителя).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью SPSS Statistics 14.0 (IBM, США). При сравнении двух групп применяли критерий Манна–Уитни и Т-тест Стьюдента. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. При сравнении независимых групп по качественному признаку использовали частотный анализ ( $\chi^2$  и точный тест Фишера). Сравнение более двух групп выполняли с помощью метода ANOVA по Краскелу–Уоллису (Н-тест). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА (n=61)  
Table 1. General characteristics of patients with RA (n=61)

Показатель	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	49 (80)/12(20)
Возраст, годы, М±SD	47,8±10,1
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	120 [54; 165]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,3 [21,3; 29,5]
РФ+, n (%)	46 (75)
АЦЦП+, n (%)	45 (74)
Клиническая стадия, n (%):	
ранняя	2 (3)
развернутая	48 (79)
поздняя	11 (18)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	4 (6)
II	35 (58)
III	11 (18)
IV	11 (18)
DAS28, М±SD	5,9±1,2
Активность по DAS28, n (%):	
средняя	12 (20)
высокая	49 (80)
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [24; 39]
Активность по CDAI, n (%):	
средняя	12 (20)
высокая	49 (80)
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,6 [25,5; 40,3]
Активность по SDAI, n (%):	
средняя	15 (25)
высокая	46 (75)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,5 [5,4; 28,2]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [19; 57]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,5; 1,8]
Внесуставные проявления, n (%), в том числе:	
ревматоидные узелки	14 (23)
синдром Шегрена	12 (20)
кожный васкулит	1 (1,6)
ТФР, n (%), в том числе:	
АГ	22 (36)
курение на момент исследования	7 (11)
дислипидемия	25 (41)
отягощенная наследственность	45 (74)
малоподвижный образ жизни	28 (46)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – опросник Health assessment Questionnaire.

**Результаты.** У 28 (40%) больных РА (n=70) выявлена СДМ, у 33 (47%) – нарушений миокардиальной функции сердца не было. У 9 (13%) пациентов имелась клинически выраженная СН.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Уровни цитокинов у больных РА и в контроле, pg/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]  
 Table 2. Cytokine levels in patients with RA and in controls, pg/ml, Me [25th; 75th percentiles]

Цитокин	РА (n=61)	Контроль (n=30)	p
ИЛ1-Ра	0,001 [0,001; 43,95]	0,014 [0,001; 1,62]	>0,05
ИЛ6	14,7 [0,17; 28,5]	0,001 [0,001; 0,0045]	<0,05
ФНО $\alpha$	0,12 [0,007; 28,36]	0,006 [0,001; 0,0045]	<0,05

Таблица 3. Характеристика больных РА в зависимости от уровня цитокинов  
 Table 3. Characteristics of patients with RA depending on cytokine levels

Показатель	трех (n=9)	двух (n=19)	Повышение уровня цитокинов одного (n=23)	Норма (n=10)
Возраст, годы, M±SD	48±11,2	46,1±10,8	41,7±10,9	45,5±4,5
<b>ТФР ССЗ</b>				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	28,2±5,2	24,7±5,09	24,7±5,07	23,7±5,5
АГ, n (%)	4 (44)	4 (19)	5 (27)	2 (20)
Курение, n (%)	0 (0)	2 (9)	3 (16)	1 (10)
Общий ХС, ммоль/л, M±SD	5,5±1,5	4,9±1,1	5,3±1,3	5,4±1,3
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,8±0,4	1,3±0,5	1,2±0,4	1,1±0,3
ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,0±0,2*	1,2±0,3	1,4±0,4	1,5±0,4
ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,6±1,8	3,1±1,4	2,9±0,9	3,4±1,5
<b>Клинико-лабораторные показатели</b>				
DAS28, M±SD	5,7±0,8*	5,7±0,8*	5,9±0,7*	4,6±0,6
CDAI, M±SD	28,5±7,6	32,9±9,9	31,1±10,8	27,8±10,1
SDAI, M±SD	28,1±7,2	34,2±10,2	33,9±11,3	27,0±9,2
СРБ, мг/л, M±SD	27,7±17,2*	13,3±9,1*	26,0±19,8*	2,8±0,92
СОЭ, мм/ч, M±SD	43,9±16,5*	29,8±14,6*	44,2±20,8*	10,1±3,5
HAQ, M±SD	0,79±0,4	1,11±0,65	1,0±0,62	0,71±0,4
РФ, M±SD	509,7±383,5	174±31,7	78±77,0	178,9±4,5
АЦЦП, M±SD	177,1±104,6	130±116,6	105,5±98,8	145,3±107,2
NT-proBNP, pg/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	86,0 [25,7; 186,2]*	58,1 [25,5; 98]	81,0 [41,9; 122,0]	37,0 [23,2; 42,1]
<b>Показатели ЭхоКГ</b>				
ФВ ЛЖ, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [55; 63]*	67 [60; 70]*	63 [59; 66]*	71 [70; 74]
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	23,9 [21,5; 31,7]	23,3 [17,4; 28,3]	22,4 [20,1; 28]	26,8 [21,4; 27,2]
TR V, м/с, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,55 [2,4; 2,6]	2,42 [2,37; 2,52]	2,31 [2,24; 2,46]	2,40 [1,8; 2,42]
Е/А ЛЖ, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,95 [0,69; 1,2]	1,35 [1,15; 1,52]	1,24 [1,12; 1,63]	1,42 [1,17; 1,42]
Е' ЛЖ, м/с, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,08 [0,07; 0,09]	0,09 [0,08; 0,10]	0,12 [0,09; 0,13]	0,12 [0,11; 0,12]
Е/Е' ЛЖ, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [7,8; 10,8]	8,4 [6,7; 9,5]	7,8 [6,9; 8,8]	7,4 [7,36; 7,5]
ГПД ЛЖ, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	-16,0 [-12,9; -18,9]*	-19,7 [-17,4; -23,9]	-18,9 [-17,6; -20,6]	-20,8 [-18,9; -21,6]
Нарушение ГПД ЛЖ, n (%)	6 (85)*	4 (17)	5 (26)	1 (11)

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; \* – p<0,05 по сравнению с 4-й группой.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

У пациентов с РА уровни ИЛ6 и ФНО $\alpha$  были статистически значимо выше, чем в контроле, а концентрация ИЛ1-Ра значимо не различалась (табл. 2). Повышение уровня ИЛ1-Ра выявлено у 31% пациентов с РА, ИЛ6 – у 83%, ФНО $\alpha$  – у 57%.

У больных РА с СДМ содержание ИЛ6 было выше, чем у пациентов с сохранной функцией ЛЖ (медиана – соответственно 14,7 [0,76; 38,5] и 7,8 [0,11; 17,5] пг/мл;  $p<0,05$ ). Уровни ФНО $\alpha$  (0,06 [0,007; 3,57] и 0,06 [0,007; 1,3] пг/мл соответственно) и ИЛ1-Ра (0,001 [0,007; 58,2] и 0,001 [0,001; 0,81] пг/мл соответственно) значимо не различались.

Больные РА (n=61) были разделены на четыре группы в зависимости от уровня ИЛ1-Ра, ИЛ6, ФНО $\alpha$ . В 1-ю группу включены пациенты с повышением уровня всех трех цитокинов (n=9), во 2-ю – двух (n=19), в 3-ю – одного (n=23), в 4-й группе (n=10) уровни цитокинов были нормальными. Пациенты в группах были проанализированы по возрасту, ТФР ССЗ, клинико-лабораторным и ЭхоКГ-показателям, отражающим систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, в том числе ГПД ЛЖ (табл. 3).

Все четыре группы были сопоставимы по возрасту, ТФР ССЗ, РФ, АЦЦП, CDAI, SDAI, HAQ. Однако DAS28, СОЭ и уровень СРБ в 1–3-й группах были значимо выше, чем в 4-й. Отмечалось прогрессирующее снижение уровня триглицеридов от 1-й к 4-й группе, однако различия не были статистически значимыми. В 1-й группе выявлены значимо более низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и значимо более высокий уровень NT-proBNP, чем в 4-й группе.

Все четыре группы были сопоставимы по ИКСО ЛП, скорости TR V, E/E'. Все группы значимо различались по уровню ФВ, E'ЛЖ. Показатель ГПД ЛЖ в 1-й группе был значимо ниже, чем в 4-й.

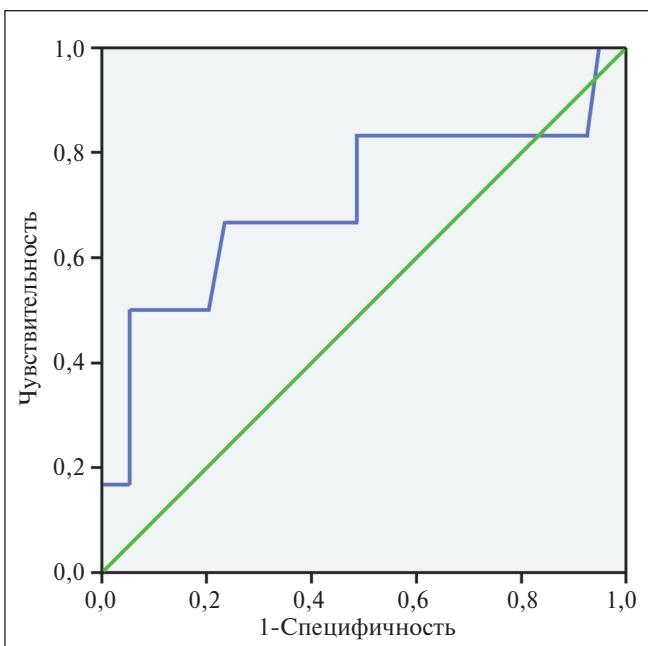
При проведении корреляционного анализа выявлены связи уровня ИЛ6 с ГПД ЛЖ ( $r=-0,4$ ) и пиковой систолической скоростью миокарда – S' ( $r=-0,3$ ); уровня ИЛ1-Ра с ФВ ( $r=-0,5$ ), TR V ( $r=0,3$ ), E' ЛЖ ( $r=-0,4$ ), E/E' ( $r=0,3$ ); уровня ФНО $\alpha$  с E' ЛЖ ( $r=-0,3$ ),  $p<0,05$  во всех случаях.

Для определения значения ГПД ЛЖ, при котором отмечается повышение содержания всех трех цитокинов, была построена ROC-кривая. Точка разделения ГПД ЛЖ $\leq$ 18% связана с повышением уровня всех цитокинов (AUC=0,71, 95% доверительный интервал, ДИ 0,43–0,98;  $p<0,05$ ). Чувствительность – 67%, специфичность – 74% (см. рисунок).

**Обсуждение.** Впервые нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНО $\alpha$  у больных РА с СДМ, соответствующей предстадии СН, согласно рекомендациям [4]. Новизна нашего исследования заключается в том, что мы впервые в оценке СДМ использовали как ЭхоКГ с методикой спектр-трекинг для оценки ГПД ЛЖ, так и уровень NT-proBNP.

Концентрации ИЛ6, ФНО $\alpha$  были значимо выше у пациентов с РА по сравнению с контролем, что согласуется с данными ранее проведенных исследований, продемонстрировавших значимое повышение уровня цитокинов у больных РА [11].

Однако у больных РА с СДМ только уровень ИЛ6 был значимо выше, чем у больных без дисфункции миокарда. Наши данные согласуются с результатами К.Р. Liang и соавт. [12], которые выявили связь между субклинической ДД ЛЖ у пациентов с РА и повышением концентрации ИЛ6, но не



Связь повышения уровня цитокинов с ГПД ЛЖ  
Association of increased cytokine levels with GLSLV

наблюдали значимых корреляций с уровнем ФНО $\alpha$  [12]. Кроме того, мы обнаружили отрицательную связь между уровнем ИЛ6 и показателями ЭхоКГ, отражающими систолическую функцию миокарда.

Известно влияние ИЛ6 и его сигнальных путей на функцию миокарда. Повышение уровня ИЛ6 способствует ГЛЖ, усугубляя митохондриальную дисфункцию, вызванную окислительным стрессом, увеличивая экспрессию белков, связанных с митофагией, усиливает апоптоз кардиомиоцитов. Все это приводит к ремоделированию, снижению сократительной функции ЛЖ, развитию и прогрессированию СН [13].

В нашем исследовании также выявлена отрицательная связь между уровнем ФНО $\alpha$  и показателем E', отражающим нарушение диастолической функции. Постоянно повышенный уровень ФНО $\alpha$  может индуцировать апоптоз клеток и нарушать баланс между матриклинами металлопротеиназами и тканевым ингибитором металлопротеиназ, что приводит к ремоделированию, ГЛЖ и ДД ЛЖ [12].

Мы исследовали уровень ИЛ1-Ра у больных РА. Повышенный уровень циркулирующего ИЛ1-Ра служит суррогатным показателем активности ИЛ1 $\beta$ , являясь более чувствительным маркером иммунной активации [14], и позволяет прогнозировать как атеросклеротические исходы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) [14, 15], так и ухудшение непосредственно функции миокарда [15]. Имеются данные об усугублении клинической картины и исходов у больных СН под влиянием высокого уровня ИЛ1-Ра [14]. Это связано с нарушением систолической функции ЛЖ в результате снижения  $\beta$ -адренергической реакции кальциевых каналов [16] и с развитием ДД ЛЖ. В настоящей работе мы выявили отрицательные корреляции уровня ИЛ1-Ра с ФВ ЛЖ и показателями ЭхоКГ, отражающими диастолическую функцию ЛЖ.

В литературе встречаются исследования, посвященные изучению уровня ИЛ1-Ра у больных с клинически выраженной СН, в которых продемонстрировано прогрессирующее по-

вышение уровня ИЛ-1Ра при нарастании функционального класса СН [14]. Повышение содержания данного цитокина у пациентов на ранних стадиях СН требует дальнейшего изучения на большей когорте пациентов.

В основном оценивалась связь между одним цитокином и показателями ЭхоКГ, в то же время изучению комбинации цитокинов посвящено меньшее число исследований. В недавних публикациях подчеркивается прогностическая ценность объединения сердечно-сосудистых биомаркеров и цитокинов [17, 18]. Действительно, нами показано, что группа пациентов с РА и одновременным повышением содержания всех трех цитокинов имела более низкие значения ГПД ЛЖ, ФВ, ДД ЛЖ (Е/А, Е') и уровень NT-проБНР, чем пациенты с нормальным уровнем цитокинов. Также у больных РА с повышенной концентрацией цитокинов отмечается ожидаемо более высокие показатели активности заболевания (DAS28, СРБ, СОЭ). Этот факт доказывает негативное влияние системного воспаления на функцию миокарда, что сопровождается повышением уровня NT-проБНР.

При проведении ROC-анализа установлено, что снижение ГПД ЛЖ <18% сопровождается повышением уровня цитокинов (ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНО $\alpha$ ).

Таким образом, повышение уровней всех трех цитокинов, отражающее более высокую воспалительную активность РА, приводит к более выраженному поражению миокарда. Ранее нами было показано, что комбинированная терапия метотрексатом и ГИБП способствовала улучшению функции миокарда у больных ранним РА по сравнению с монотерапией метотрексатом [19].

В нашем исследовании пациенты всех групп значимо не различались по ТФР ССЗ. Только уровень ХС ЛПВП был значимо ниже в группе больных с повышением концентрации трех цитокинов по сравнению с группой с нормальным их уровнем. Это объясняется влиянием воспаления на липидный профиль (так называемый липидный парадокс) со снижением содержания ХС ЛПВП и повышением индекса атерогенности [20].

**Заключение.** У больных РА и СДМ отмечается значимо более высокий уровень ИЛ6, чем у остальных пациентов. Одновременное повышение уровня ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНО $\alpha$  приводит к более выраженному ухудшению как систолической, так и диастолической функции миокарда, но не влияет на встречаемость ТФР ССЗ. Воспаление при РА ухудшает миокардиальную функцию сердца.

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

1. Насонов ЕЛ, Карапеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26.
2. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):8-26. (In Russ.).
3. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2): 412-20. doi: 10.1002/art.20855.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979.
5. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162.
6. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024;29(11):6162. (In Russ.).
7. Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial Dysfunction and Heart Failure in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb; 74(2):184-199. doi: 10.1002/art.41979.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2): 79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/ewj082.
10. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan; 16(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
11. Лапкина НА, Баранов АА, Колинько АА и др. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артите: связь с активностью и субтипами заболевания. Русский медицинский журнал. 2024;6(47-51).
12. Vasuk UA, Dudarenko OP, Uschuk EN, et al. "Cytokine" model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2006;2(4):63-70. (In Russ.).
13. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1665-70. doi: 10.1136/ard.2009.124362.
14. Schofer N, Ludwig S, Rübsamen N, et al. Prognostic impact of Interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15; 257:24-29. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.055.
15. Herder C, de Las Heras Gala T, Carstensen-Kirberg M, et al. Circulating levels of interleukin 1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of six population-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Jun;37(6):1222-1227. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309307.
16. Алиева АМ, Кисляков ВА, Воронкова КВ и др. Интерлейкин-1 — биологический маркер при сердечной недостаточности. Архив внутренней медицины. 2022;12(6): 422-429.
17. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, et al. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med*. 2024 Dec 5;391(22): 2087-2097. doi: 10.1056/NEJMoa2405182.
18. arthritis: relationship with activity and subtypes of the disease. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2024;(6):47-51. (In Russ.).
19. Alieva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, et al. Interleukin-1 is a biological marker for heart failure. *Arkhiv"vnutrennei meditsiny*. 2022;12(6):422-429. (In Russ.).
20. Alieva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, et al. Interleukin-1 is a biological marker for heart failure. *Arkhiv"vnutrennei meditsiny*. 2022;12(6):422-429. (In Russ.).

18. Bahrami HSZ, Jørgensen PG, Hove JD, et al. Association between interleukin-6, su-PAR, and hsCRP with subclinical left ventricular dysfunction in type 1 diabetes: The Thousand & 1 study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Apr;222:112071. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112071.
19. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(4):398–403.
- Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The effect of antirheumatic therapy conducted in accordance with the principle of the "treat-to-target" strategy on diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of follow-up. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2015;11(4):398–403. (In Russ.).
20. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulogi PV, et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int*. 2020 Aug; 40(8):1181–1191. doi: 10.1007/s00296-020-04616-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.06.2025/05.09.2025/10.09.2025

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

Статья подготовлена в рамках государственного задания № 124061300101-9 «Персонализированный подход к ранней диагностике хронической сердечной недостаточности при ревматических заболеваниях».

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

The article was prepared within the framework of the state assignment № 124061300101-9 "Personalized approach to the early diagnosis of chronic heart failure in rheumatic diseases."

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

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

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0267-217X>

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