Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437

Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ISBN 978-5-907192-54-6

УДК: 616.72-002.772: 616.124.2: 616-079.1: 616-097

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ
ФОРМЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НАЛИЧИЕМ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ
ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ**

**Александров А.В.^{1,2}, Никитина Н.В.¹, Александрова Н.В.¹,
Зборовская И.А.^{1,2}, Трубенко Ю.А.²**

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград, Россия

Ранним предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите (РА) является наличие диастолической сердечной недостаточности. Выявлена связь повышенного уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови больных РА с развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). Ультразвуковые признаки субклинического поражения миокарда с развитием ДДЛЖ у больных РА с наличием АЦЦП характеризуется ухудшением фракции выброса, главным образом, за счет снижения релаксации левого желудочка. При наличии АЦЦП в сыворотке крови больным РА необходимо проводить скрининг ДДЛЖ с использованием эхокардиографии для последующей коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, дисфункции левого желудочка

**PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS OF DIASTOLIC FORM
OF CARDIAC INSUFFICIENCY IN PATIENTS
WITH ANTI-CCP POSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Aleksandrov A.V.^{1,2}, Nikitina N.V.¹, Aleksandrova N.V.¹,
Zborovskaya I.A.^{1,2}, Trubenko Y.A.²**

¹ FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

² FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia

The presence of diastolic cardiac failure is an early predictor of the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis (RA). An association of increased levels of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) in the serum of RA patients with the development of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was revealed. Ultrasonic signs of subclinical myocardial damage with the development of LVDD in RA patients with the presence of ACCP are characterized by a decrement of ejection fraction, mainly due to a decrease in relaxation of left ventricular relaxation. In case of ACCP presence in the serum, RA patients should be screened with LVDD using echocardiography for subsequent correction of cardiovascular risk factors.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies to cyclic citrullinated peptide, left ventricular dysfunction

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является независимым фактором риска множества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Диастолическая сердечная недостаточность является ранним предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, развиваясь на фоне сбоя иммунных механизмов, способствующего повреждению миокарда и развитию фиброза. Решающую роль в оценке дисфункции левого желудочка в последнее время приобретают визуализирующие методы диагностики, и в первую очередь эхокардиография (ЭХО-КГ) – ведущий неинвазивный метод оценки дисфункции левого желудочка.

Ранее было доказано, что антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) связаны с более высокой частотой внесуставных проявлений и худшими исходами, а также с патогенезом сердечно-сосудистой недостаточности [2, 3] и развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) [5, 8] при РА. Наряду с этим было отмечено, что желудочковая дисфункция связана с более длительной продолжительностью заболевания и повышенными серологическими маркерами ревматоидного артрита [4]. В исследовании ArnabV. И соавт. отмечена важная роль АЦЦП в дисфункции миокарда, развивающейся на фоне активного воспалительного процесса, причем как атеросклеротическое поражение сосудов, так и сердечные аномалии, включая перикардиальное, миокардиальное и эндокардиальное поражение, были выше в группе пациентов РА, серопозитивных по данным антителам [1].

Цель исследования – определить частоту ДДЛЖ у больных ревматоидным артритом с наличием АЦЦП в сыворотке крови.

Материал и методы

Под наблюдением находились 68 человек (12% мужчин, 88% женщин) с достоверным (критерии ACR/EULAR, 2010) диагнозом РА (средний возраст – $42 \pm 4,5$ года, длительность заболевания – $7 \pm 2,8$ лет). Преобладали пациенты с развернутой стадией заболевания (48,5%), средней активностью (индекс DAS28=3,2-5,1) патологического процесса (85,3%), со второй рентгенологической стадией (47,1%), функциональным классом II (76,5%), серопозитивные по IgM-ревматоидному фактору (80,1%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (83,8%).

Всем пациентам была выполнена ЭХОКГ на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison). О нарушении процессов активного расслабления миокарда ЛЖ судили по нарастанию IVRT (isovolumic relaxation time; время изоволюмического расслабления) (норма 70-100 мс), соотношению E/A (максимальная скорость раннего пика E / максимальная скорость предсердной систолы A) (норма 0,8-2,0) и DT (deceleration time; время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ) (норма 170-210 мс). В качестве основного критерия ДДЛЖ использовали величину соотношения E/A, характеризующего структуру диастолического наполнения.

Учитывая, что наличие артериальной гипертензии, гипертонической болезни, заболевания почек, прием гипотензивных препаратов могут непосредственно влиять на ремоделирование ЛЖ, пациенты с подобными проявлениями были исключены из исследования. Определение АЦЦП в сыворотке крови проводилось с помощью ELISA-теста (тест-система «Anti-CCPhs», ORG 601, OrgentecDiagnostikaGmbH, Германия) (норма до 20 Ед/мл).

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программы «Statistica 10.0». Нормальность распределения полученных выборок осуществлялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Далее, в зависимости от нормальности распределения признака, использовали методы параметрической или не параметрической статистики. За уровень значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Хроническое воспалительное состояние лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний, а высокий уровень АЦЦП непосредственно связан с риском развития сердечно-сосудистых нарушений при РА [6]. Нами была выявлена положительная корреляционная связь между АЦЦП и активностью заболевания по DAS28-СРБ (Pearsonr=0,48), а также между повышенными титрами АЦЦП и поражением сердечно-сосудистой системы (Spearmanr = 0,673).

У 57 (83,8%) больных РА уровень АЦЦП превышал норму (> 20 Ед/мл), причем у 61,8% (42 человека) – более чем в 3 раза от нормальных величин (рис. 1).

Рисунок 1. Уровень АЦЦП у больных ревматоидным артритом

Наличие ДДЛЖ по 1 типу (замедление релаксации; $E/A = 0,7-0,9$; DT увеличено) зафиксировано у 29 (42,7%) больных РА. Обнаружено, что IVRT коррелирует с титром АЦЦП (Pearson $r = 0,39$, $p = 0,014$) и индексом DAS28-СРБ (Pearson $r = 0,22$, $p = 0,04$), но не с индексом DAS28-СОЭ ($p > 0,05$). Подобные результаты были получены Marasovic-Krstulovic D. и соавт., которые отметили значительную корреляцию АЦЦП с IVRT, в то время как соотношение ранней и поздней трансмитральной волны (отношение E / A) независимо коррелировало с возрастом и DAS28-СРБ [6]. Роль АЦЦП как независимого предиктора соотношения E/A и значительная отрицательная корреляция АЦЦП с IVRT продемонстрирована в работе Sharma A. и соавт. [7].

У больных РА, достоверно позитивных по АЦЦП (> 65 Ед/мл), ДДЛЖ диагностировалась в 52,4% случаев (у 22 человек), а при отсутствии диагностически значимых титров АЦЦП (20-65 Ед/мл) – в 13,3% (у 2 человек). У больных РА с отсутствием АЦЦП в сыворотке крови (< 20 Ед/мл) ДДЛЖ наблюдалась в 45,5% случаев (у 5 человек).

При сравнении групп больных с высоким содержанием АЦЦП в сыворотке крови (> 65 Ед/мл) с остальными пациентами с РА (< 65 Ед/мл) были выявлены статистически достоверные различия по наличию ДДЛЖ ($p=0,0196$) (табл. 1). В подгруппе больных РА с достоверно повышенным содержанием АЦЦП (при значениях > 65 ед/мл) наблюдалось более выраженное нарастание IVRT ($p=0,026$) и снижение Е/А ($p=0,047$).

Таблица 1

**Показатели ДДЛЖ в группах больных РА
с различным содержанием АЦЦП**

ЭХО-КГ показатели ДДЛЖ, М±SD	Пациенты РА с различным уровнем АЦЦП		P
	< 65 Ед/мл (n=26)	> 65 Ед/мл (n=42)	
IVRT, мс	$79,6 \pm 28,4$	$93,8 \pm 22,7$	0,026
Е/А, ед.	$0,81 \pm 0,141$	$0,75 \pm 0,103$	0,047
DT, мс	$188,4 \pm 42,4$	$205,5 \pm 29,2$	0,053

Поддержание гемодинамики на необходимом уровне у данной группы пациентов осуществляется, по-видимому, за счет компенсаторных механизмов перестройки деятельности сердца с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ и появлением признаков диастолической дисфункции, выражающихся, в первую очередь, в уменьшении Е/А за счет более выраженного уменьшения скорости потока периода раннего наполнения (Е).

Наряду с этим нами была установлена обратная зависимость величины Е/А ($r = -0,41$, $p = 0,009$) и прямая зависимость величины IVRT ($r = 0,33$, $p = 0,026$) с возрастом пациентов.

Выводы/заключение

По ультразвуковым признакам субклиническое поражение миокарда с изменением трансмитрального потока и развитием ДДЛЖ у больных РА характеризуется ухудшением фракции выброса, главным образом, за счет снижения релаксации левого желудочка. У больных РА с высоким содержанием АЦЦП необходимо проводить скрининг ДДЛЖ для последующей коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с применением медикаментозных средств для уменьшения гипертрофии миокарда ЛЖ.

Список литературы

1. Arnab B., Biswadip G., Arindam P., Shyamash M., Anirban G., Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? J Cardiovasc Dis Res. 2013 Jun; 4(2):102-6. doi: 10.1016/j.jcdr.2012.09.003.
2. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. J Rheumatol. 2017;44(9):1325-1330. doi: 10.3899/jrheum.160670.
3. Fedele A.L., Petricca L., Tulusso B. Interleukin-6 and IgA-rheumatoid factor are crucial for baseline erosiveness, and anti-citrullinated peptide antibodies for radiographic progression in early rheumatoid arthritis treated according to a treat-to-target strategy. Scand J Rheumatol. 2018;47(5):351-359. doi: 10.1080/03009742.2017.1416668
4. Garza-García C., Rocío S.S., Orea-Tejeda A., Castillo-Martínez L., Eduardo C., López-Campos J.L., Keirns-Davis C. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. ISRN Cardiol. 2013 Dec 3;2013:635439. doi: 10.1155/2013/635439.
5. Hejblum BP, Cui J, Lahey LJ. Association Between Anti-Citrullinated Fibrinogen Antibodies and Coronary Artery Disease in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(7):1113-1117. doi: 10.1002/acr.23444

6. Marasovic-Krstulovic D., Martinovic-Kaliterna D., Fabijanic D., Morovic-Vergles J. Are the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies independent predictors of myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1505-12. doi: 10.1093/rheumatology/ker121.
7. Sharma A., Kaushik R., Kaushik R.M., Kakkar R. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis – a case-control study. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul; 25(4):552-7. doi: 10.3109/14397595.2014.998404.
8. Twigg S, Nikiphorou E, Nam JL Comorbidities in Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positive At-Risk Individuals Do Not Differ from Those Patients with Early Inflammatory Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Feb 19;5:35. doi: 10.3389/fmed.2018.00035.