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

**КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ
С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГИДРОКСИХЛОРОХИНА ОКАЗЫВАЕТ
ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ИЗМЕНЕНИЯ
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Никитина Н.В.¹, Александров А.В.^{1,2}, Александрова Н.В.¹,

Зборовская И.А.^{1,2}, Левкина М.В.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*

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) является ранним маркером поражения миокарда ЛЖ и указывает на неблагоприятный прогноз в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ревматоидном артрите (РА). Для предупреждения поражения миокарда при РА используются комбинации базисных противовоспалительных препаратов с различными механизмами действия. Применение эхокардиографии (ЭХОКГ) для ранней диагностики ДДЛЖ с последующей возможностью выбора или корректировки проводимой терапии способно оказать значительное влияние на снижение ССО у пациентов с РА. Добавление к терапии больных РА и длительное применение (не менее 6 месяцев) гидроксихлорохина сопровождается замедлением прогрессирования ДДЛЖ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, дисфункция левого желудочка, комбинированная базисная терапия.

**COMBINED BASIC THERAPY WITH INCLUSION
OF HYDROXYLOROHINE HAS A POSITIVE INFLUENCE
ON CHANGES IN THE DIASTOLIC FUNCTION
OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS**

Nikitina N.V.¹, Aleksandrov A.V.^{1,2}, Aleksandrova N.V.¹,

Zborovskaya I.A.^{1,2}, Levkina M.V.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

Diastolic dysfunction of the left ventricle (DDLV) is an early marker of myocardial damage of LV and indicates an unfavorable prognosis in the development of cardiovascular events (CVE) in rheumatoid arthritis (RA). Combinations of basic anti-inflammatory drugs with different mechanisms are used to prevent myocardial damage in RA. The use of echocardiography for the early diagnosis of DDLV, followed by the possibility of choosing or adjusting therapy, can have a significant effect on the reduction of CVE in patients with RA. Adding and long-term use (at least 6 months) of hydroxychloroquine to the treatment of patients with RA is accompanied by a slowdown in the progression of DDLV.

Keywords: rheumatoid arthritis, left ventricular dysfunction, combined basic therapy.

Введение/цель

Качество и продолжительность жизни больных ревматоидным артритом (РА) в значительной степени зависят от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе и от развития сердечной недостаточности. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях системного воспалительного процесса входит в ряд основных причин смертности у больных РА, причем высокая активность заболевания существенно увеличивает частоту ССО [19]. Помимо активности патологического процесса к факторам риска раннего поражения сердца следует отнести наличие внесуставных проявлений РА и серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) [4].

Выделяют две формы сердечной недостаточности – систолическую и диастолическую. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) является ранним маркером поражения миокарда ЛЖ и указывает на неблагоприятный прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [9]. Отмечается, что показатели ДДЛЖ достовернее систолических показателей способны отражать функциональное состояние миокарда и в большей степени ответственны за выраженность клинических проявлений ХСН. При РА ДДЛЖ часто не диагностируется, протекает бессимптомно, хотя может

встречаться при низкой активности заболевания [19]. Имеются данные как о более высокой частоте обнаружения ДДЛЖ у пациентов с РА в сравнении с когортой населения без признаков РА (23% против 6%) [18], так и об отсутствии различий между больными РА и здоровыми лицами (по соотношению Е/А) [7]. В целом по результатам работ с использованием большого числа наблюдений, можно утверждать о высокой частоте встречаемости ДДЛЖ при РА [15].

Для предупреждения поражения миокарда при РА, как правило, не достаточно использования только базисных противовоспалительных препаратов, в дополнение к ним добавляются препараты с иными механизмами действия. Для большинства больных РА среди болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) препаратом выбора считается метотрексат (МТХ), ввиду хорошей переносимости у большинства пациентов и широкой возможности эффективного контроля заболевания. В комбинации с метотрексатом могут использоваться как более новые, но дорогие средства (биологические БМАРП), так и давно известные и используемые препараты (сульфасалазин, гидроксихлорохин и др.) [13].

Так как диастолическая дисфункция является информативным предиктором в развитии неблагоприятного прогноза, то ее ранняя диагностика важна для своевременной терапии. Установлено, что даже при отсутствии клинических проявлений поражения миокарда проведение исследований с использованием ультразвука способно выявлять признаки его вовлечения в патологический процесс. Применение визуализирующих методов диагностики, таких как эхокардиография (ЭХОКГ), для ранней диагностики ДДЛЖ с последующей возможностью выбора или корректировки проводимой терапии способно оказать значительное влияние на снижение ССО у пациентов с РА.

Цель исследования – изучить частоту развития ДДЛЖ по ультразвуковым признакам у больных РА и влияние на нее комбинированной базисной терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 68 человек (12% мужчин, 88% женщин) с достоверным (критерии ACR/EULAR, 2010) диагнозом РА (средний воз-

раст – $42 \pm 4,5$ 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, Южная Корея) по стандартной методике (стандартное доплеровское ультразвуковое исследование с оценкой показателей диастолической функции по кривой трансмитрального притока). 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; период изоволюмического расслабления (время закрытия аортального клапана до открытия митрального) – в качестве косвенного показателя скорости расслабления ЛЖ. Для исключения влияния частоты сокращений сердца все временные показатели соотносили с интервалом RR электрокардиограммы. Признаки развития ДДЛЖ регистрировались в начале лечения (при первичном осмотре), через 3 и 6 месяцев терапии.

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.

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. Достоверность различий оценивали на основании t-критерия Стьюдента.

дента, для установления взаимосвязей между факторами применяли корреляционный анализ. За уровень значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Из 68 обследованных пациентов ДДЛЖ по 1 типу (замедление релаксации) была обнаружена в 42,7% случаев. При исследовании ДДЛЖ у пациентов с РА было отмечено нарушение процессов активного расслабления миокарда ЛЖ, о чем достоверно свидетельствовало нарастание VIR (время изоволюмического расслабления) и снижение скорости E (скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ). Схематическое изображение фаз и скорости трансмитрального кровотока представлено на рис. 1.

Рисунок 1. Изображение фаз и скорости трансмитрального кровотока.

Примечание: IVRT – время изоволюмического расслабления; E – максимальная скорость в фазу раннего наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость предсердной систолы; DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ.

В соответствии с обновленными (2016 год) рекомендациями Европейской ассоциацией специалистов по кардиоваскулярной визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американским обществом эхокардиографии (American Society of Echocardiography) по оценке диастолической функции методом эхокардиографии [16] различают четыре степени тяжести ДДЛЖ (нарушенная релаксация, псевдонормальный тип наполнения, рестриктивный обратимый тип наполнения, необратимая рестрикция). ДДЛЖ можно рассматривать как последовательный процесс от нарушения релаксации с нормальным давлением наполнения до рестриктивного типа с чрезвычайно повышенным давлением наполнения ЛЖ (табл. 1).

Таблица 1

Стадии диастолической дисфункции левого желудочка [16]

Параметры	Степень	Класс
Нарушенная релаксация	I	с или без повышения давления наполнения левого желудочка
Псевдонормальный тип наполнения	II	повышение давления наполнения левого желудочка
Рестриктивный тип наполнения	III	повышение давления наполнения левого желудочка
Необратимая рестрикция	IV	

В таблице 2 приведены некоторые нормативные данные различных доплерографических показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ.

**Отдельные доплеровские признаки, используемые
при клинической оценке ДДЛЖ [11]**

Показатель	Норма	Нарушение расслабления (Тип I)	Псевдонормали- зация (Тип II)	Рестриктивное расслабление (Тип III-IV)
A (м/с)	0,22- 0,32	0,21-0,28	$\geq 0,35$	$\geq 0,25$
E/A	>1	<1	1-2	≥ 2
DT (мс)	160- 220	>220	150-200	<150
IVRT (мс)	70-90	>95	60-95	<60

При многих болезнях ДДЛЖ предшествует проявлениям систолических нарушений, что сопряжено с зависимостью активности диастолического наполнения от структуры ЛЖ, характера его предыдущего сокращения, энергетического обеспечения и целого ряда дополнительных факторов.

Применение МТХ в комбинации с гидроксихлорохином (ГХ) достоверно уменьшает активность РА у пациентов, не отвечающих на лечение только одним метотрексатом [1, 13]. Данная комбинация наиболее эффективна при низкой и умеренной степени активности РА (в нашем исследовании таких было 94,1%) и наименее эффективна при далекозашедших стадиях деструктивного процесса в суставах [6]. также было отмечено, что у больных с высоким риском ССО применение ГХ (с учетом его гиполипидемического действия) в качестве второго БМАРП может привести к положительному эффекту и в отношении риска развития атеросклероза [6].

Для детального анализа возможных причин ДДЛЖ и влияния на нее базисной терапии были сформированы две сопоставимые группы больных РА (в зависимости от вида проводимой базисной терапии): первую группу (n=36) составили пациенты, принимающие метотрексат в дозе от 10-20 мг в неделю; вторую группу (n=32) – пациенты, принимающие

комбинированную базисную терапию (метотрексат в дозе от 10-20 мг в неделю и гидроксихлорохин 400 мг в сутки). Исходная частота выявления признаков ДДЛЖ была сопоставима в обеих группах (30,6% и 31% соответственно).

Положительная динамика ультразвуковых признаков ДДЛЖ более отчетливо проявлялась у пациентов, получавших комбинированную базисную терапию: через 3 месяца ДДЛЖ определялась у 25% из I-ой группы и у 21,9% – из II-ой; через 6 месяцев терапии – у 19,4% и 12,5% соответственно (рис.2).

Рисунок 2. Динамика наличия ДДЛЖ у пациентов с РА в зависимости от вида проводимой терапии.

Не наблюдалось различий в группах больных по динамике ультразвуковых признаков ДДЛЖ через три месяца наблюдения ($p=0,763$). При обследовании, проведенном через 6 месяцев от начала наблюдения, было зарегистрировано достоверное уменьшение ($p=0,036$) признаков ДДЛЖ в группе пациентов с РА, принимавших комбинацию МТХ и ГХ, по сравнению с больными, проходивших монотерапию метотрексатом.

Различными авторами приводятся сведения, доказывающие как положительное, так и отрицательное влияние МТХ на сердечно-сосудистую систему. Часть работ свидетельствует в пользу того обстоятельства, что МТХ способствует развитию эндотелиальной дисфункции при РА и более чем у трети больных приводит к структурно-функциональным изменениям со стороны сердца и сосудов [3]. Есть работы, доказывающие снижение кардиоваскулярной летальности у пациентов РА, проходивших длительное лечение метотрексатом [2]. В ряде рандомизированных исследований показано, что МТХ уменьшает воспалительные проявления и улучшает липидный профиль, тем самым уменьшая риск развития атеросклероза и клинических проявлений сердечной недостаточности, хотя, наряду с этим, способствует развитию гипергомоцистеинемии и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [8, 12]. С противомаларийными препаратами при РА также все неоднозначно, опубликованы исследования, в которых доказано защитное влияние ГХ на сердечно-сосудистую систему и снижение рисков развития ишемической болезни сердца у пациентов РА при длительном его приеме [14]; есть данные, описывающие токсический эффект ГХ на функцию миокарда с развитием застойной сердечной недостаточности, полной атриовентрикулярной блокады, нарушением систолической функции, гипертрофии миокарда и развитием рестриктивной кардиомиопатии [10, 20]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что по своему профилю действия гидроксихлорохин в комбинации с другими БМАРП способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [17].

В качестве одной из основных причин прогрессирования сердечной недостаточности при РА следует рассматривать выраженность системного воспалительного процесса на фоне гиперпродукции ряда провоспалительных цитокинов, способных вызывать апоптоз кардиомиоцитов и ремоделирование левого желудочка [5]. Добавление к терапии больных РА и длительное применение (не менее 6 месяцев) ГХ, имеющего широкий спектр иммуносупрессивного действия, сопровождалось в нашем исследовании замедлением прогрессирования ДДЛЖ. ЭХОКГ признаки субклинического поражения миокарда с изменением трансмитрального потока и развитием ДДЛЖ у больных РА характеризуются ухудшением фракции выброса, главным образом, за счет

снижения релаксации левого желудочка. Проведение скрининга ДДЛЖ у больных РА с высоким содержанием АЦЦП и комбинированной базисной терапии с включением гидроксихлорохина позволяет не только осуществлять лучший контроль активности воспалительного процесса при РА, но и способствует более выраженному снижению рисков развития ССО.

Выводы/заключение

Ранняя диагностика ДДЛЖ, в том числе с использованием метода эхокардиографии, важна для своевременного назначения адекватной терапии с целью снижения кардиоваскулярных осложнений у пациентов с РА. Комбинированная базисная терапия при РА способствует снижению активности самого заболевания и тем самым улучшает прогноз у таких пациентов в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности ДДЛЖ.

Список литературы

1. Балабанова Р.М., Gukasyan D.A., Shakhramanova E.L., Goryachev D.V. Эффективность и безопасность гидроксихлорохина иммарда при ревматоидном артрите по данным открытого неконтролируемого исследования в амбулаторной практике // Научно-практическая ревматология. – 2012. – 50(6). – С.42-44. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1292>
2. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2003. – №4. – С.17-19.
3. Мухамедова С.М., Ризамухамедова М.З., Ташпулатова М.М. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом // Медицина. – 2015. – №1. – С.13-16.
4. Полякова С.А., Раскина Т.А. Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. – 2013. – №1. – С.41-46.
5. Петров А.В., Заяева А.А., Матвеева Н.В. Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохи-

ном на протяжении 4-летнего периода наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):299-303.

6. Проценко Г.А. Базисная терапия ревматоидного артрита (ренессанс гидроксихлорохина в схемах лечения) // Український ревматологічний журнал. – 2012. – №47 (1). – С.59-64.

7. Amigues I, Russo C, Giles JT, Tugcu A Myocardial Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis N-Ammonia Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Dec; 12(1): e007495. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007495.

8. Atzeni F, Turiel M, Caporali R. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010 Oct;9(12):835-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.018

9. Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA Inflammatory Arthritis and Heart Disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(3):262-280. doi: 10.2174/1381612824666180123102632.

10. Dogar MU, Shah NN, Ishtiaq S Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report. *Postgrad Med J*. 2018 Mar;94(1109):185-186. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-135236

11. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2005. – Vol 3 (9) – P. 1-14.

12. Hänsel S, Lässig G, Pistrosch F. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis*. 2003 Sep;170(1):177-80.

13. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2

14. Hung YM, Wang YH, Lin L. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2018 May;72(5):e13095. doi: 10.1111/ijcp.13095.

15. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1665-70. doi: 10.1136/ard.2009.124362.
16. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. 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. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – N 4. – P. 277-314.
17. Rempenault C, Combe B, Barnetche T. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):98-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
18. Schau T, Gottwald M, Arbach O. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol.* 2015 Nov;42(11):2029-37. doi: 10.3899/jrheum.141647. Epub 2015 Sep 15.
19. Targońska-Śtepiak B, Biskup M, Biskup W. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Rheumatol.* 2018 Dec 12. doi: 10.1007/s10067-018-4369-7.
20. Tselios K, Deeb M, Gladman DD. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus.* 2018 Apr;27(4):591-599. doi: 10.1177/0961203317734922