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

И.Г. Кириллова^{1*}, Д.С. Новикова¹, Т.В. Попкова¹, Ю.Н. Горбунова¹, Е.И. Маркелова¹, Ю.О. Корсакова¹, О.А. Фомичева², А.В. Волков¹, Е.Л. Лучихина¹, Н.В. Демидова¹, К.А. Касумова¹, С.А. Владимиров¹, М.А. Канонирова¹, Г.Л. Лукина¹, А.А. Новиков¹, Е.Н. Александрова¹, Д.Е. Каратеев¹, Е.Л. Насонов¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
115522, Москва, Каширское шоссе, 34а;

² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого (ДДЛЖ) и правого (ДДПЖ) желудочков у больных ранним ревматоидным артритом (РА) в течение 18 мес наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 66 пациентов (71 % женщин, возраст – 56 [46;61] лет) с ранним РА (критерии ACR/EULAR, 2010) с умеренной или высокой активностью (DAS28 5,3 [5,0;6,2]), серопозитивными по ревматоидному фактору (77%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (100%), без опыта приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикоидов. Всем пациентам начата терапия метотрексатом (МТ) с эскалацией дозы до 25-30 мг/нед подкожно. При отсутствии эффекта через 3 мес 47 (71%) пациентам к терапии МТ присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Через 18 мес 44% больных достигли ремиссии РА. 51 пациент (77%) получал кардиопротективную терапию. Эффективный контроль артериального давления (АД) был достигнут у 38 пациентов (58%). Оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, суточное мониторирование АД и эхокардиография проведены у всех пациентов с ранним РА до начала терапии и через 18 мес лечения МТ/МТ+ГИБП.

Результаты. Через 18 мес наблюдения частота ДДЛЖ снизилась на 7% (с 49% до 42%) ($p>0,05$), ДДПЖ – на 5% (с 24% до 17%; $p>0,05$). В группе больных, получавших МТ+ГИБП, отмечалось более выраженное снижение ДДЛЖ [с 23 (62%) до 18 (49%)] и ДДПЖ [с 12 (32%) до 6 (16%)] ($p=0,05$), чем в группе больных на терапии МТ [частота ДДЛЖ не изменилась – 7 (28%), а частота ДДПЖ увеличилась с 3 (12%) до 4 (16%); $p>0,05$]. У больных ранним РА нормализация диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) зависела преимущественно от эффективности лечения артериальной гипертензии, а правого желудочка (ПЖ) – от достижения целевых уровней АД и ремиссии РА. Снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) ассоциировались с улучшением диастолической функции ЛЖ к 18-му мес наблюдения [Е/А ЛЖ и Δ СОЭ ($r=-0,3$; $p<0,04$), Е/А ЛЖ и СРБ ($r=-0,2$; $p<0,05$), А ЛЖ и СОЭ ($r=0,3$; $p<0,01$)] и ПЖ [Δ А ЛЖ и Δ СРБ ($r=0,4$; $p<0,003$), Δ Е ПЖ и Δ СРБ ($r=0,3$; $p<0,01$), Е/А ПЖ и DAS28 ($r=-0,5$; $p<0,001$), Е/А ПЖ и СРБ ($r=-0,3$; $p<0,05$)].

Заключение. У больных ранним РА через 18 мес отмечается тенденция к снижению частоты ДДЛЖ и значимое снижение частоты ДДПЖ, более выраженные на терапии МТ+ГИБП. Достижение ремиссии РА и целевых значений АД являются необходимым условием для нормализации диастолической функции ЛЖ и ПЖ и замедления прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, исследование РЕМАРКА, диастолическая дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):398-403

Effect of «treat-to-target» antirheumatic therapy on diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of observation

I.G. Kirillova^{1*}, D.S. Novikova¹, T.V. Popkova¹, Yu.N. Gorbunova¹, E.I. Markelova¹, Yu.O. Korsakova¹, O.A. Fomicheva², A.V. Volkov¹, E.L. Luchikhina¹, N.V. Demidova¹, K.A. Kasumova¹, S.A. Vladimirov¹, M.A. Kanonirova¹, G.L. Lukina¹, A.A. Novikov¹, E.N. Aleksandrova¹, D.E. Karateev¹, E.L. Nasonov¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

² Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study the effect of «treat-to-target» antirheumatic therapy on diastolic dysfunction of the left (DDLJ) and right (DDLJ) ventricles in patients with early rheumatoid arthritis (RA) during 18 months of observation.

Material and methods. The study included patients with early RA ($n=66$; 71% women; age – 56 [46; 61] years) with moderate/high activity (DAS28 5.3 [5.0; 6.2]), seropositive on rheumatoid factor (77%) and/or cyclic citrullinated peptide antibodies (100%), disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and glucocorticoids naive. Treatment with methotrexate (MTX) with the escalation of the dose up to 25-30 mg/week subcutaneously was initiated in all the patients. After 3 months in 47 (71%) patients biologics were added to MTX due to its inefficiency. In 18 months remission of RA was achieved in 44% of the patients. 51 (77%) patients had a cardioprotective therapy. The target blood pressure (BP) level was achieved in 38 (58%) patients. Evaluation of traditional cardiovascular risk factors, 24-hour BP monitoring and echocardiography were performed in all patients initially and in 18 months of MTX/MTX + biologics use.

Results. After 18 months DDLV incidence decreased by 7% (from 49% to 42%; $p>0.05$) and DDRV incidence decreased by 5% (from 24% to 17%; $p>0.05$). A more significant decrease in DDLV incidence [from 23 (62%) to 18 (49%)] and of DDRV incidence (from 12 (32%) to 6 (16%)] ($p=0.05$), was found in MTX + biologics group than in MTX only group [DDLJ incidence remained unchanged – 7 (28%), and DDRV incidence increased from 3 (12%) to 4 (16%); $p>0.05$]. The normalization of left ventricle (LV) diastolic function in early RA patients depended primarily on the efficacy of antihypertensive treatment, and of right ventricle (RV) diastolic function – on the achievement of target BP level and RA remission. Reduced erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) plasma levels were associated with the improved LV diastolic function [Е/А LV and Δ ESR ($r=-0,3$; $p<0,04$), Е/А LV and CRP ($r=-0,2$; $p<0,05$), А LV and ESR ($r=0,3$; $p<0,01$)] and improved RV diastolic function [Δ А RV and Δ CRP ($r=0,4$; $p<0,003$), Δ Е RV and Δ CRP ($r=0,3$; $p<0,01$), Е/А RV and DAS28 ($r=-0,5$; $p<0,001$), Е/А RV and CRP ($r=-0,3$; $p<0,05$)] by the 18th month of the study.

Conclusion. In early RA patients after 18 months the downward trend of DDLV incidence and a significant reduction of DDRV incidence were found, more expressed in patients treated with MTX + biologics. The achievement of RA remission and target BP level is a prerequisite for the normalization of LV and RV diastolic function and slowing the progression of heart failure.

Key words: early rheumatoid arthritis, the REMARK study, diastolic dysfunction, chronic heart failure, methotrexate, biologics.

Ration PharmacotherCardiol 2015;11(4):398-403

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.i.kirillova@yandex.ru

Сведения об авторах:

Кириллова Ирина Геннадьевна – врач научно-консультативного отделения НИИР им. В.А. Насоновой

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., зав. лабораторией системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений НИИР им. В.А. Насоновой

Горбунова Юлия Николаевна – аспирант, н.с. той же лаборатории

Маркелова Евгения Иннокентьевна – к.м.н., м.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

Корсакова Юлия Олеговна – клинический сотрудник той же лаборатории

Фомичева Ольга Аркадьевна – к.м.н., н.с. отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Волков Александр Витальевич – к.м.н., руководитель лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

Лучихина Елена Львовна – к.м.н., в.н.с. лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

Демидова Наталья Викторовна – к.м.н., н.с. той же лаборатории
Касумова Кямала Авяз кызы – к.м.н., н.с. лаборатории клинической фармакологии НИИР им. В.А. Насоновой

Владимиров Сергей Александрович – к.м.н., м.н.с. лаборатории микрорекристаллических артритов НИИР им. В.А. Насоновой
Канонирова Мария Александровна – аспирант, н.с. лаборатории клинической фармакологии НИИР им. В.А. Насоновой

Лукина Галина Викторовна – профессор, д.м.н., зав. той же лабораторией

Новиков Александр Александрович – к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

Александрова Елена Николаевна – д.м.н., зав. той же лабораторией

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – профессор, д.м.н., зав. отделом ранних артритов НИИР им. В.А. Насоновой

Насонов Евгений Львович – академик РАН, профессор, д.м.н., зав. отделом сосудистой патологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким кардиоваскулярным риском [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из причин кардиоваскулярной смертности у больных РА [2]. ХСН встречается в 2,4-5,5% случаев в общей популяции, и наличие ХСН увеличивает риск смерти в 4-18 раз [3]. Диастолическая дисфункция (ДД) является важным предиктором ХСН, и может длительное время протекать бессимптомно [4]. В общей популяции распространенность симптомной и бессимптомной диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) достигает 22-25% [5]. Согласно результатам исследования ЭПОХА-О-ХСН среди больных ХСН ДДЛЖ была выявлена у 80% пациентов, у 44% – в виде изолированного нарушения, у 36% сочеталась с систолической дисфункцией [3]. У больных РА без явных клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала терапии ДДЛЖ встречается в 35%-76%, а диастолическая дисфункция правого желудочка (ДДПЖ) – в 26%-42% случаев [6-7]. По нашим данным у больных ранним РА еще до начала базисной терапии частота ДД достаточно высока и составляет ДДЛЖ – 48%, а ДДПЖ – 23% случаев [8].

В последние годы в ревматологии активно внедряется стратегия ведения больных РА – «лечение до достижения цели», «*treat-to-target*» (T2T), направленная на достижение ремиссии заболевания и снижение прогрессирования суставных изменений. Однако до сих пор неизвестно, как влияет раннее назначение БПВП на ДД у больных ранним РА.

Цель исследования: изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «*treat-to-target*», на ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА в течение полутора лет наблюдения.

Материал и методы

В рамках исследования РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. в исследование включено 74 пациента с ранним РА. Критериями включения являлись: достоверный диагноз РА (критерии ACR/EULAR, 2010), длительность заболевания менее 1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная и высокая воспалительная активность заболевания, отсутствие опыта приёма БПВП и глюкокортикостероидов (ГК). Оценка динамики ДД проведена у 66 пациентов.

На момент включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 29 (44%) больных ранним РА. Всем пациентам была начата терапия метотрексатом (МТ) с быстрым увеличением дозы до 30 мг/нед подкожно (п/к). При недостаточной эффективности МТ через 3 мес к терапии присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): адалимумаб (n=17), цертолизумаб пэгол (n=5), абатацепт (n=12), ритуксимаб (n=2), инфликсимаб (n=1). Активность РА рассчитывали по индексам DAS28(СРБ): высокая активность – $DAS28 > 5,1$; умеренная активность – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая активность – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия – $DAS28 < 2,6$. Через 18 мес в ремиссии находились 29 (44%) пациентов. Среди пациентов, достигших ремиссии, 15 (60%) находились на монотерапии МТ и 14 (38%) получали комбинированную терапию МТ+ГИБП. Среди больных, не достигших ремиссии РА, 10 (40%) находились на монотерапии МТ, 26 (62%) получали комбинированное лечение МТ+ГИБП. 51 (77%) пациент получал кардиопротективную терапию: ингибиторы АПФ (n=23), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (n=8), бета-адреноблокаторы (n=37), антагонисты кальция (n=13),

диуретики ($n=8$). Эффективный контроль АД был достигнут у 38 (58%) пациентов. Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнено суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография (ЭХО-КГ), дуплексное сканирование сонных артерий, по показаниям выполнены стресс-ЭХО-КГ и коронароангиография. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) проводилась оценка традиционных факторов риска (ТФР) [9]. Эхокардиографическое исследование выполнялось согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии [10]. Исследования выполнялись в М-, В- и доплеровском режиме на аппарате «Vivid 7» (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивались размеры полости левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Расчет объемов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле Devereux R.B. [11]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) принимали увеличение ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и ИММЛЖ $> 95 \text{ г/м}^2$ – у женщин [12]. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась согласно рекомендациям РКО и общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением трех видов наполнения ЛЖ по данным трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I вид – при $E/A < 1$, II вид – при $E/A = 1-2$, III вид – при $E/A > 2$ [13]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию. Продольная функция миокарда оценивалась из 4-х камерной позиции в импульсно-волновом режиме по движению боковой части фиброзного кольца митрального клапана для ЛЖ и по движению переднелатеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана для ПЖ. Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения миокарда, отношение E'/A' . Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапана.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%;75%]. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Вилкоксона. Анализ

взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных (71%) составили женщины среднего возраста 56 [46;61] лет, с длительностью заболевания 7 [4;8] мес, серопозитивные по IgM РФ (77%) и/или антителам к АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: DAS28 – 5,3[5,0;6,2] (табл. 1).

Через 18 мес наблюдения частота ДДЛЖ снизилась на 7% (с 49% до 42%; $p > 0,05$), ДДПЖ – на 5% (с 24% до 17%; $p > 0,05$). В группе больных, получающих монотерапию МТ, частота ДДЛЖ не изменилась – 28% ($n=7$), а частота ДДПЖ увеличилась с 12% ($n=3$) до 16% ($n=4$) ($p > 0,05$). В группе больных на комбинированной терапии МТ+ГИБП ДДЛЖ снизилась с 62% ($n=23$) до 49% ($n=18$) ($p > 0,05$), а ДДПЖ – с 32% ($n=12$) до 16% ($n=6$) ($p = 0,05$). У пациентов, находящихся в ремиссии РА ($n=29$), частота ДДЛЖ снизилась на 7% (с 45% до 38%), ДДПЖ – на 4% (с 21% до 17%), у не достигших ремиссии РА ($n=37$) – на 5% (с 51% до 46%) и 11% (с 27% до 16%), соответственно ($p > 0,05$). Снижение концентрации СОЭ и СРБ ассоциировалось с улучшением диастолической функции ЛЖ к 18 мес наблюдения [E/A ЛЖ и $\Delta\text{СОЭ}$] ($r = -0,3$,

Таблица. 1 Общая характеристика больных РА ($n=66$)

Параметр	Значение
Возраст, лет	56 [46;61]
Мужчины/женщины, n (%)	19 (29)/47 (71)
Длительность заболевания, мес	7 [4;8]
Рентгенологическая стадия РА, n (%): I/II/III/IV	14(21)/47(71)/5(8)/0
Функциональный класс РА, n (%): I/II/III	13(20)/51(77)/2(3)
DAS28	5,3[5,0;6,2]
Активность РА по DAS28, n (%): средняя (3,2-5,1)/высокая (>5,1)	27 (41) / 39 (59)
IgM РФ, n (%)	51 (77)
АЦЦП, n (%)	66 (100)
СОЭ, мм/ч	30 [16;52]
СРБ, мг/л	25 [7,4;48,9]
Исходная терапия НПВС, n (%)	29 (44)
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное	
РА – ревматоидный артрит; DAS28 – индекс активности ревматоидного артрита (28 суставов); РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Рисунок. 1. Динамика частоты диастолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков у больных ранним РА (n=66)

$p < 0,04$), Е/А ЛЖ и СРБ ($r = -0,2$, $p < 0,05$), А ЛЖ и СОЭ ($r = 0,3$, $p < 0,01$) и ПЖ [Δ А ПЖ и Δ СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,003$), Δ Е ПЖ и Δ СРБ ($r = 0,3$, $p < 0,01$), Е/А ПЖ и DAS28 ($r = -0,5$, $p < 0,001$), Е/А ПЖ и СРБ ($r = -0,3$, $p < 0,05$)]. При детальном анализе данных выявлено, что динамика ДДЛЖ и ДДПЖ была разнонаправленной (рис. 1). У 9 (14%) пациентов отмечалась нормализация диастолической функции ЛЖ, у 5 (8%) пациентов, напротив, отмечено появление ДДЛЖ. У всех пациентов с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ был достигнут целевой уровень АД, ремиссия РА была достигнута у 4 человек. У пациентов с появившейся ДДЛЖ отсутствовал эффективный контроль АД и сохранялась умеренная/высокая активность РА. Диастолическая функция ПЖ нормализовалась у 10 (15%) больных РА ($p = 0,02$). Улучшение диастолической функции ПЖ ассоциировалось с достижением адекватного контроля АД и ремиссии РА. Пять пациентов (8%), у которых появилась ДДПЖ, не достигли целевых значений АД и ремиссии РА. При наличии эффективного контроля АД достоверных различий в частоте ДДЛЖ и ДДПЖ в зависимости от класса антигипертензивных препаратов получено не было.

Изменения ЭХОКГ-показателей до лечения и через 18 мес наблюдения вне зависимости от снижения активности РА и вида проводимого лечения получено не было (табл. 2). Однако имелась тенденция к умень-

шению времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ (DT ПЖ). Достоверных корреляционных связей DT ПЖ с активностью РА и терапией получено не было.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые продемонстрирована динамика ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии в течение 18 мес наблюдения. Выявлена тенденция к снижению частоты ДДЛЖ и значимое снижение ДДПЖ, больше выраженное на комбинированной терапии МТ+ГИБП.

Учитывая ключевую роль воспаления в патогенезе РА, является важным назначение противовоспалительной терапии. Но в литературе сведений о влиянии противоревматической терапии на диастолическую функцию миокарда представлено мало, и их выводы противоречивы.

Результаты прошлых исследований указывают на ключевую роль фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в патогенезе ХСН. Уровень ФНО- α увеличивается в крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при миокардите, инфаркте миокарда и застойной сердечной недостаточности, которые достаточно часто встречаются у больных РА [14]. Исследования на мышах показали, что ФНО- α может усиливать апоптоз, гипертрофию, воспалительную реак-

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей у больных ранним РА (n=66)

Параметр	Исходно	Через 18 мес
КДО ЛЖ	80 [68;94]	79 [67,7;90,6]
ТМЖП, мм	10 [9,1;11,3]	10 [9;12]
ТЗСЛЖ, мм	9,9 [8,5;10,8]	9,6 [8,5;10,5]
ММЛЖ	126 [106;154]	136 [121;159]
ИММЛЖ	71 [63;81]	75 [67;84]
ФВ ЛЖ, %	65 [60;70]	67 [62;70]
Е ЛЖ, м/с	0,7 [0,6;0,9]	0,7 [0,6;0,9]
А ЛЖ, м/с	0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,5;0,8]
Е/А ЛЖ, м/с	1,2 [0,8;1,5]	1,1 [0,8;1,5]
DT ЛЖ, мс	216 [193;245]	217 [193;257]
IVRT ЛЖ, мс	92 [81;107]	92 [81;104]
Е', м/с	0,12 [0,09;0,15]	0,12 [0,09;0,15]
А', м/с	0,10 [0,08;0,12]	0,14 [0,09;0,12]
Е/Е'	6,2 [5,2;8,2]	5,96 [4,98;8,11]
Е ПЖ, м/с	0,6 [0,5;0,6]	0,5 [0,4;0,6]
А ПЖ, м/с	0,4 [0,4;0,5]	0,4 [0,3;0,4]
Е/А ПЖ	1,4 [1,1;1,5]	1,4 [1,1;1,6]
DT ПЖ, мс	264 [221;298]	256 [229;288]
Е', м/с	0,10 [0,08;0,12]	0,12 [0,1;0,15]
А', м/с	0,15 [0,11;0,18]	0,16 [0,12;0,17]
Е\Е'	4,4 [3,7;5,2]	4,1 [3,7;5,0]

КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса ЛЖ; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А); DT – время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмической релаксации; Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу; Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана).

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]. $p > 0,05$ для всех показателей.

цию, фиброз в клетках сердца, снижается уровень металлопротеиназы-9 в кардиомиоцитах [15]. ФНО- α стимулирует эффекты ангиотензина II, который способствует развитию гипертрофии миокарда [16], поэтому попытки лечения ХСН блокаторами ФНО- α были патогенетически обоснованы. Однако, по результатам нескольких исследований, применение ингибиторов ФНО- α при умеренной и тяжелой ХСН не приводило к улучшению состояния больных, а высокие дозы инфликсимаба, которые не используются в лечении РА, даже способствовали ухудшению течения ХСН [17, 18]. У больных РА такой закономерности получено не было

[19]. По результатам ряда исследований частота ХСН у больных РА, получающих терапию блокаторами ФНО- α или других ГИБП, либо не увеличивалась, либо даже снижалась [19-21]. Аналогичные эффекты были отмечены и при снижении активности на фоне приема МТ больными РА [22]. Так, по результатам уникального исследования, проведенного К. Gong и соавт., у больных ХСН без РА на фоне терапии МТ и снижения провоспалительных цитокинов в крови отмечено увеличение уровня ФК по NYHA и уменьшение проходимой дистанции в тесте с 6-ти минутной ходьбой [23]. Эти данные подтверждаются в исследовании, проведенном Zang Z. на мышах *in vivo*, где МТ способствовал снижению ремоделирования миокарда и сохранению ФВ ЛЖ [24]. В нашем исследовании снижение активности РА ассоциировалось со снижением частоты ДДЛЖ и ДДПЖ, и были выявлены корреляционные связи между динамикой показателей активности РА (Δ СОЭ, Δ СРБ, DAS28) и эхокардиографическими показателями, отражающими функцию ЛЖ и ПЖ. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению скорости DT ПЖ у пациентов с ранним РА через 18 мес наблюдения. Tomas L. и соавт. у больных РА через 12 мес лечения инфликсимабом также выявили тенденцию к повышению показателей Е/А, ФВ ЛЖ и снижение скорости DT ЛЖ [25]. Kobayashi H. и соавт. выявили увеличение ФВ у больных РА на терапии тоцилизумабом [21], однако в нашей когорте больных ранним РА достоверной динамики ФВ ЛЖ не выявлено.

Во многих исследованиях по изучению влияния противоревматических препаратов на диастолическую функцию ЛЖ исключались пациенты с КВЗ [19-21, 25]. В нашем исследовании основным ССЗ у больных ранним РА была АГ. Было выявлено, что фактором, существенно влияющим на динамику ДД, является эффективность контроля АД. Достижение целевых значений АД приводило к нормализации диастолической функции ЛЖ почти у 30% больных, а отсутствие эффективного контроля АД и сохраняющаяся умеренно-высокая активность РА способствовали поддержанию нарушений диастолической функции ЛЖ и появлению новых случаев ДДЛЖ. Динамика диастолической функции ПЖ по нашим данным зависела как от эффективности контроля АД, так и от снижения активности воспалительного процесса. Хорошо известно, что при повышении АД увеличивается нагрузка на миокард ЛЖ, сопровождающаяся гипертрофией кардиомиоцитов, а также повышением содержания коллагена и фиброзом. В основе развития ГЛЖ лежат в первую очередь патологические эффекты ангиотензина II, которые обусловлены стимуляцией АТ1-рецепторов, вызывающих стимуляцию пролиферации кардиомиоцитов, а в последующем – фиброз, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток. ГЛЖ и дилатация ЛЖ затем приводят к изменениям

геометрии, сферичности и нарушениям систолической и диастолической функции ЛЖ [26]. Поэтому для улучшения диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ необходим эффективный контроль АД и снижение активности РА.

Заключение

У больных ранним РА через 18 мес отмечается тенденция к снижению частоты ДДЛЖ и значимое сниже-

ние частоты ДДПЖ, более выраженные на терапии МТ+ГИБП. Достижение ремиссии РА и целевых значений АД являются необходимым условием для нормализации диастолической функции ЛЖ и ПЖ и замедлению прогрессирования ХСН.

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

Литература

1. Avina-Zubieta J., Choi H., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1690-7.
2. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-32.
3. Belenkov YN. Patient with CHF in russian outpatient practice: features of patients, diagnosis and treatment (on the EPOHA-O-HSN study). *Serdechnaya nedostatochnost'* 2009; 5(1): 4-7. Russian (Беленков Ю.Н. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная Недостаточность* 2009; 5(1): 4-7).
4. Turiel M., Sitis A., Atzeni F., et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2009; 61(4): 244-53 (in Italian).
5. Kloch-Badelek M., Kuznetsova T., Sakiewicz W. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovascular Ultrasound* 2012; 10: 10-9.
6. Abdul Muizz A.M., Mohd Shahrir M.S., Sazliana S., et al. A cross-sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; 14: 18-30.
7. 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.
8. Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Diastolic dysfunction of left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before DMARD therapy. *Ter archive* 2015; 37 (5): 16-23. Russian (Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический Архив* 2015; 37(5): 16-23).
9. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya I Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1-26. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1-26).
10. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 625-7.
11. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
12. Lang R. M., Bierig R. B., Devereux, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
13. National guidelines for diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th rev.). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 81(7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 81(7): 379-472).
14. 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.
15. Sun M., Chen M., Dawood F. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation* 2007; 115: 1398-407.
16. Sriramula S., Haque M., Majid D. et al. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2008; 51: 1345-51.
17. Mann D. L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.
18. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
19. Danila M.I., Patkara N.M., Curtis J.R. et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheum* 2008; 20: 327-33.
20. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305-11.
21. Kobayashi H., Kobayashi Y., Giles J. et al. Tocilizumab Treatment Increases Left Ventricular Ejection Fraction and Decreases Left Ventricular Mass Index in Patients with Rheumatoid Arthritis without Cardiac Symptoms: Assessed Using 3.0 Tesla Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol* 2014; 41(10): 1916-21.
22. Curtis J.R., Kramer J.M., Martin C. et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology* 2007; 46: 1688-93.
23. Gong K., Zhang Z., Sun X. et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *American heart Journal* 2005; 151(1): 61-8.
24. Zang Z. et al. Effects of Methotrexate on plasma cytokines and cardiac remodeling and function in postmyocarditis rats. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 389720.
25. Tomáš L., Lazúrová I., Pundová L. et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 61-6.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.

Поступила: 09.08.2015
Принята в печать: 12.08.2015