

Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином на протяжении 4-летнего периода наблюдения

Петров А.В., Заяева А.А., Матвеева Н.В.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия 295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Contact: Andrey Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 01.02.16

У многих больных ревматоидным артритом (РА) развивается поражение миокарда, которое часто протекает латентно и обычно манифестирует в позднем периоде заболевания в виде явлений застойной сердечной недостаточности и нарушений ритма.

Цель исследования — сравнительное изучение динамики клинических, структурных и функциональных показателей состояния миокарда у больных РА, принимающих метотрексат (МТ) и комбинацию МТ и гидроксихлорохина (ГХ), в течение 4-летнего периода наблюдения.

Материал и методы. Был проведен анализ клинических данных, показателей эхокардиографии, сонографии сонных артерий и холтеровского мониторирования электрокардиографии у 83 больных РА с длительностью болезни до 10 лет, которые в течение 4 лет получали монотерапию МТ (n=44) или комбинацию МТ и ГХ (n=39). За время наблюдения активность РА поддерживалась на низком уровне (DAS28 $\leq$ 3,1).

Результаты и обсуждение. За 4 года у больных РА достоверно ($p < 0,05$) увеличились индекс массы миокарда левого желудочка (с 106,20 [98,14; 112,44] до 114,23 [109,12; 131,19]), частота эксцентрической гипертрофии левого желудочка (с 22,9 до 40,9%), частой суправентрикулярной экстрасистолии (с 13,3 до 22,8%), различных видов желудочковой экстрасистолии (с 14,2 до 26,2%), пароксизмальной желудочковой тахикардии (с 1,2 до 3,6%), нарушений внутрижелудочковой проводимости (с 3,6 до 14,4%) и атриовентрикулярной блокады I степени (с 2,4 до 4,8%), а также атеросклеротических бляшек в сонных артериях (с 6,0 до 10,8%).

На фоне комбинированной терапии МТ и ГХ повышение частоты эксцентрической гипертрофии левого желудочка, желудочковых экстрасистол высоких градаций и случаев блокады правой ножки пучка Гиса было не столь велико, как при монотерапии МТ (соответственно 5,1 и 29,6%; 5,1 и 18,2%; 2,6 и 11,4%).

Заключение. Получены данные о позитивном влиянии длительного приема ГХ на структурно-функциональные показатели состояния миокарда у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; миокард; хроническая сердечная недостаточность; гидроксихлорохин; метотрексат.

Для ссылки: Петров АВ, Заяева АА, Матвеева НВ. Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином на протяжении 4-летнего периода наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):299-303.

TIME COURSE OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MYOCARDIAL ARTERIES OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH METHOTREXATE AND HYDROXYCHLOROQUINE DURING A 4-YEAR FOLLOW-UP PERIOD

Petrov A.V., Zayaeva A.A., Matveeva N.V.

Many patients with rheumatoid arthritis (RA) develop myocardial damage that is frequently latent and usually manifests itself as congestive heart failure and arrhythmias in the late period of the disease.

Objective: to comparatively study the time course of clinical, structural, and functional changes in the myocardium in RA patients taking methotrexate (MTX) and a combination of MTX and hydroxychloroquine (HC) during a 4-year follow-up period.

Subjects and methods. Clinical data and echocardiographic, carotid artery ultrasonographic, and Holter electrocardiogram (ECG) monitoring readings were analyzed in 83 patients with RA with disease duration of < 10 years, who had received MTX (n = 44) or a combination of MTX and HC (n = 39) for 4 years. RA activity remained low (DAS28 $\leq$ 3.1) during the follow-up period.

Results and discussion. Over 4 years, the RA patients showed significant increases in left ventricular mass index (from 106.20 [98.14; 112.44] to 114.23 [109.12; 131.19]), in the rate of eccentric left ventricular hypertrophy (from 22.9 to 40.9%), frequent supraventricular extrasystoles (from 13.3 to 22.8%), different types of premature ventricular contractions (from 14.2 to 26.2%), paroxysmal ventricular tachycardia (from 1.2 to 3.6%), intraventricular conduction disturbances (from 3.6 to 14.4%), and first-degree atrioventricular block (from 2.4 to 4.8%), as well as atherosclerotic plaques in the carotid arteries (from 6.0 to 10.8%) ($p < 0.05$). During combined therapy with MTX and HC, the increase in the rate of eccentric left ventricular hypertrophy, high-grade premature ventricular contractions, and right bundle-branch block was not so great as that during MTX monotherapy (5.1 and 29.6%; 5.1 and 18.2%; 2.6 and 11.4%, respectively).

Conclusion. There is evidence that HC intake has a positive impact on myocardial structural and functional parameters in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; myocardium; chronic heart failure; hydroxychloroquine; methotrexate.

For reference: Petrov AV, Zayaeva AA, Matveeva NV. Time course of structural and functional changes in the myocardial arteries of patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and hydroxychloroquine during a 4-year follow-up period. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):299-303 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-299-303>

Введение

В последние годы, по мере практической реализации концепции «Treat-to-Target» («Лечение до достижения цели»), позволяющей добиваться торможения костно-деструктивного процесса в суставах и повышения качества жизни у большинства больных ревматоидным артритом (РА), в большей мере обнажились проблемы, связанные с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Среди основных причин смертности у больных РА следует отметить прежде всего ускорение развития атеросклероза и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях системного воспалительного процесса [3–5].

Поражение миокарда развивается у многих больных РА, иногда сопровождается минимальными или умеренными повреждениями клапанного аппарата, протекает латентно на фоне сниженной физической активности пациентов, маскируется клинически более заметными проявлениями суставного процесса и обычно манифестирует в позднем периоде заболевания в виде явлений застойной сердечной недостаточности и нарушений ритма [2, 4, 6]. Как отмечают некоторые исследователи, этот процесс слабо контролируется базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [2, 5, 7]. Более того, применение метотрексата (МТ) может сопровождаться повышением уровня гомоцистеина, а ингибиторов фактора некроза опухоли α – обострением симптомов ХСН [8, 9]. Для предупреждения поражения миокарда при РА можно добавлять препараты с иными механизмами действия, в частности аминоксипириновые производные. Согласно накопившимся данным, гидроксихлорохин (ГХ), помимо противовоспалительной активности, обладает также способностью к ингибированию синтеза аутоантител и белков, тропных к миокарду и сосудам, а также антитромботическим, антиоксидантным и гиполипидемическим действием [10–13].

Целью нашего исследования было сравнительное изучение клинических проявлений и динамики структурных и функциональных показателей состояния миокарда у больных РА, получавших монотерапию МТ и комбинацию МТ и ГХ в течение 4-летнего периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 83 больных РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [14], с длительностью болезни до 10 лет. Среди них было 88% женщин и 12% мужчин. Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет (средний возраст – 46,28 года). 78,3% больных были позитивны по ревматоидному фактору. У 19,3% отмечался синдром Рейно, у 4,8% – миопатии, у 2,4% – лимфаденопатия, у 3,6% – ревматоидные узелки, у 6% – нейропатии, включая туннельные синдромы, у 2,4% – синдром Шегрена. В исследование не включались пациенты, имеющие системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, онкологические и лимфопролиферативные процессы, сахарный диабет 1-го и 2-го типа (за исключением нарушенной толерантности к глюкозе при нормальном уровне глюкозы крови натощак), клинически значимую функциональную недостаточность внутренних органов, ХСН II класса и более по NYHA, клинически манифестную ишемическую болезнь сердца (ИБС), постоянный эктопический (не синусовый) ритм сердца по данным электрокардиографии, неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ) и гемодинамиче-

ски значимые пороки сердца. В начале наблюдения все больные имели низкую или умеренную активность РА (индекс DAS28-СРБ <3,4) и принимали в качестве БПВП МТ в дозе 10–15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой в еженедельной дозе 5–10 мг не менее 6 мес до включения в исследование. Больные также принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности в средних и малых суточных дозировках; 43,4% пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК) 2,5–10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Больные были случайным образом распределены в две группы, которые в течение последующих 4 лет получали разные виды базисной терапии. Пациенты 1-й группы (n=44) продолжали непрерывно принимать МТ в прежней или повышенной дозе (15–20 мг/нед) в комбинации с фолиевой кислотой 5–10 мг/нед. Больным 2-й группы (n=39) дополнительно к МТ в прежней дозе был назначен ГХ по 200 мг/сут. У части больных в связи с инфекционными процессами терапия БПВП прерывалась на короткие сроки (суммарно не более чем на 6 мес). Доза ГХ за время наблюдения оставалась неизменной, длительность приема препарата у всех пациентов была ≥ 38 мес. Часть больных продолжали принимать ГК в суточной дозе до 7,5 мг (в пересчете на преднизолон) и НПВП по потребности. Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по частоте приема ГК, наличия АГ, гиперхолестеринемии, длительности заболевания, а также по полу и возрасту (табл. 1). На протяжении 4 лет у всех больных активность РА поддерживалась на минимальном уровне: число болезненных суставов не превышало 4, число припухших суставов – 6, DAS28-СРБ – 3,1, уровень С-реактивного белка – 8 мг/л. В случае повышения уровня общего холестерина выше 5,0 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности выше 3,0 ммоль/л больным назначали статины в дозах, обеспечивающих поддержание нормальных значений этих показателей липидного обмена. Больные с гиперхолестеринемией (n=21) принимали аторвастатин в суточной дозе 10–20 мг или розувастатин в суточной дозе 5–10 мг. У пациентов также на протяжении всего периода наблюдения поддерживались уровни систолического артериального давления (АД) не выше 140 мм рт. ст. и диастолического АД не выше 90 мм рт. ст. В начале наблюдения АГ регистрировалась у 24 пациентов, которые для коррекции АД принимали различные антигипертензивные препараты (блокаторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов и диуретики). В контрольную группу вошли 32 практически здоровых человека, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА (см. табл. 1).

Всем больным в начале наблюдения и через 42–54 мес проводились эхокардиография (ЭхоКГ), сонографическое исследование сонных артерий и холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ). ЭхоКГ проводилась на аппарате Acuson 128/XP (США). Для оценки геометрии левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС). Выделялись следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия [ОТС <0,42; нормальный индекс миокарда (ИМ) ЛЖ], концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ (ОТС >0,42; нормальный ИМЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ (ОТС >0,42; ИМЛЖ больше нормы), эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ (ОТС

Таблица 1 Характеристика больных РА и лиц из контрольной группы

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)	Контрольная группа (n=32)
Пол, %:			
мужчины	13,6	10,3	12,5
женщины	86,4	89,7	87,5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46,7 [23,4; 65,5]	45,9 [21,7; 66,4]	47,1 [26,4; 63,8]
Наличие АГ, %	29,5	28,2	31,3
Применение ГК, %	43,2	38,5	–
Гиперхолестеринемия, %	25,0	25,6	37,5
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [1,2; 9,6]	4,8 [1,1; 9,4]	–

<0,42; ИМЛЖ больше нормы) [15]. При обследовании сонных артерий измеряли толщину комплекса интима–медиа (КИМ) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации общих сонных артерий и оценивали наличие атеросклеротических бляшек в стенках общих, наружных и внутренних сонных артерий.

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

При проведении ЭхоКГ в начале наблюдения у больных РА были выявлены различные структурные патологические изменения, среди которых наиболее часто наблюдались: гемодинамически незначимые изменения клапанного аппарата (в 31,3% случаев) в виде уплотнения, фиброза, пролапса створок митрального и аортального клапанов с явлениями подклапанной регургитации; дополнительные хорды в ЛЖ (10,8%); субклинический перикардит в виде на-

копления свободной жидкости в полости перикарда (4,8%); недостаточность створок митрального клапана (2,4%), пролапс передней створки митрального клапана (7,2%) и легочная гипертензия (2,4%). У больных РА по сравнению с контрольной группой определялись ($p < 0,05$) снижение скорости раннего диастолического наполнения, уменьшение величины отношения Е/А и удлинение периода изоволюмической релаксации, а также признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в виде утолщения межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ и увеличения ИМЛЖ.

ЭГЛЖ выявлена у 22,9%, КГЛЖ – у 21,7%, КРЛЖ – у 6,0% больных. Нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась у 49,4% больных.

По данным ХМЭКГ, в начале исследования при РА одиночная суправентрикулярная экстрасистолия (СЭ) регистрировалась в 66,3% случаев (56,2% – в контрольной группе), частая СЭ (от 100 до 1000 в течение 24 ч) – в 13,3% (6,25% – в контрольной группе; $p = 0,044$), одиночная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – в 50,6% случаев (25,0% – в контрольной группе; $p = 0,089$). У больных РА также отмечались ЖЭ бигеминия (3,6%), политопная ЖЭ (1,2%), групповая ЖЭ (2,4%), ЖЭ типа «R на T» (10,8%), пароксизм желудочковой тахикардии (ЖТ; 1,2%), блокада пра-

Таблица 2 Результаты ультразвукового исследования сердца и сосудов

Показатель	Больные РА (n=83)		Контрольная группа (n=32)
	в начале периода наблюдения	в конце периода наблюдения	
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,86 [4,73; 53,3]	4,98 [4,81; 51,8]	4,82 [4,61; 51,8]
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,14 [3,04; 3,21]	3,13 [3,13; 3,25]	3,09 [2,98; 3,22]
Ударный объем, мл	71,52 [62,32; 73,97]	72,08 [66,42; 75,18]	70,75 [67,32; 74,22]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,95 [0,89; 1,09]*	1,01 [0,93; 1,12]*.**	0,87 [0,73; 0,93]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,99 [0,93; 1,25]*	1,02 [0,98; 1,22]*.**	0,88 [0,75; 0,94]
Масса миокарда ЛЖ, г	198,52 [175,87; 214,62]*	203,18 [175,87; 214,62]**	167,55 [165,71; 171,14]
ИМЛЖ	106,20 [98,14; 112,44]*	114,23 [109,12; 131,19]**.***	94,41 [91,5; 97,65]
ОТС ЛЖ	0,38 [0,35; 0,42]	0,41 [0,36; 0,44]	0,36 [0,34; 0,38]
Фракция выброса, %	61,82 [58,36; 70,21]	60,55 [56,36; 69,55]	66,56 [60,13; 76,27]
Диаметр левого предсердия, см	3,71 [3,63; 3,89]	3,86 [3,70; 4,98]	3,55 [3,45; 3,78]
Диаметр правого желудочка, см	2,16 [2,06; 2,38]	2,16 [2,06; 2,38]	2,03 [2,01; 2,14]
Е/А	1,16 [0,94; 1,31]*	1,02 [0,86; 1,18]**	1,45 [1,35; 1,48]
Время изоволюмического расслабления, мс	92,52 [78,46; 96,85]*	99,42 [83,74; 106,43]**	77,86 [75,28; 79,69]
Толщина КИМ, мм	0,72 [0,66; 0,79]	0,83 [0,75; 0,91]**	0,65 [0,62; 0,71]
Частота утолщения КИМ общей сонной артерии выше 0,8 мм, %	33,7	45,8	31,2
Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях, %	6,0	10,8**.***	6,3

Примечание. * – достоверные различия между значениями показателя у больных РА в начале периода наблюдения и в контрольной группе, $p < 0,05$; ** – достоверные различия между значениями показателя у больных РА в конце периода наблюдения и в контрольной группе, $p < 0,05$; *** – достоверные различия между значениями показателя у больных РА в начале и в конце периода наблюдения, $p < 0,05$. Данные приводятся в виде Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное.

вой ножки пучка Гиса (1,2%), блокада левой ножки пучка Гиса (2,4%), атриовентрикулярная блокада I степени (2,4%), в то время как в контрольной группе эти нарушения ритма не регистрировались.

За время наблюдения за больными РА у двух больных 1-й группы появилась ХСН в виде одышки и сердцебиений при физической нагрузке, периферических отеков, у трех пациентов (двое — из 1-й, один — из 2-й группы) впервые развилась стенокардия напряжения. У двух больных из 1-й группы было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. У 5 больных (трое — из 1-й, двое — из 2-й группы) была впервые выявлена АГ. По данным ЭхоКГ, за 4 года возросла до 40,9% доля больных с клинически не значимыми структурными изменениями митрального и аортального клапанов за счет шести новых случаев в 1-й группе и двух — во 2-й группе. Также увеличилась доля больных с нарушенной геометрией миокарда с 50,6 до 72,3% ($p=0,087$) за счет повышения частоты ЭГЛЖ с 22,9 до 40,9% (13 больных 1-й и двое — 2-й группы; $p=0,046$), что сопровождалось достоверным увеличением ИМЛЖ (табл. 2). При сонографии сонных артерий было отмечено, что число пациентов с утолщением КИМ увеличилось с 28 до 38 (7 в 1-й, трое — во 2-й группе), так же как и количество больных с выявляемыми атеросклеротическими бляшками в сонных артериях с 5 до 9. При этом увеличение частоты обнаружения атеросклеротических бляшек было статистически достоверным ($p=0,041$). За время наблюдения они впервые были выявлены у трех больных 1-й и у одного — 2-й группы.

При проведении ЭКГ и ХМЭКГ через 4 года при РА чаще, чем в начале исследования, регистрировались различные нарушения ритма: частая СЭ (от 100 до 1000 в течение 24 ч) — в 22,8 и 13,3% ($p=0,039$), ЖЭ бигеминия — в 7,2 и 3,6% ($p=0,046$), групповая ЖЭ — в 6,0 и 2,4% ($p=0,037$), ЖЭ типа «R на T» — в 22,8 и 10,8% ($p=0,024$), пароксизмы

ЖТ — в 3,6 и 1,2% ($p=0,032$), блокада правой ножки пучка Гиса — в 8,4 и 1,2% ($p=0,023$), блокада левой ножки пучка Гиса — в 6,0 и 2,4% ($p=0,037$), атриовентрикулярная блокада I степени — в 4,8 и 2,4% случаев соответственно ($p=0,044$).

В дальнейшем был проведен анализ изменения изучаемых структурно-функциональных показателей миокарда у больных 1-й и 2-й групп, принимавших разные варианты базисной противоревматической терапии на протяжении 4-летнего периода (табл. 3).

Было установлено, что через 4 года от начала наблюдения у больных 1-й группы достоверно ($p<0,05$) чаще отмечались эхографические признаки ЭГЛЖ, более выраженным было нарушение диастолической функции ЛЖ, а также чаще регистрировались некоторые виды ЖЭ высоких градаций (групповая, типа «R на T») и признаки блокады правой ножки пучка Гиса.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено на когорте пациентов с РА, которые лечились в условиях общей практики с применением МТ. В течение 4-летнего периода у больных поддерживалась ремиссия или низкая активность заболевания. При этом частота развития клинически значимых негативных кардиоваскулярных заболеваний, таких как ОНМК, ХСН, ИБС, АГ, была относительно низкой и сопоставима с результатами известных когортных исследований [4–6, 16, 17]. В то же время по данным сонографии сердца и сонных артерий отмечалось увеличение доли пациентов с клинически не значимыми структурными изменениями клапанного аппарата сердца, гипертрофией миокарда ЛЖ (в основном за счет ЭГЛЖ), утолщением КИМ и формированием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также о повышении частоты скрытых нарушений ритма и проводимости, выявляемых при ЭКГ и ХМЭКГ. В генезе подобных изменений могут принимать

Таблица 3 Изменения структурно-функциональных показателей за время наблюдения

Изменение показателя	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)
Масса миокарда ЛЖ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,83 [0,16; 6,48]	3,43 [0,35; 5,15]
ИМЛЖ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,10 [3,62; 13,22]	7,68 [1,55; 12,16]
Частота ЭГЛЖ, %	29,6*	5,1
Частота КГЛЖ, %	2,3	2,6
Частота КРЛЖ, %	0,0	2,6
Е/А, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-0,18 [-0,05; -0,31]*	-0,04 [-0,01; -0,09]
Время изоволюмического расслабления, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,32 [5,38; 9,45]*	3,76 [0,55; 6,17]
Толщина КИМ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,10 [0,02; 0,14]	0,07 [0,01; 0,12]
Частота утолщения КИМ общей сонной артерии выше 0,8 мм, %	15,9	7,7
Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях, %	6,8	2,6
Частота СЭ (от 100 до 1000 в течение 24 ч), %	9,1	10,3
Частота ЖЭ, %	18,2	15,4
Частота ЖЭ бигеминии, %	2,3	2,6
Частота групповой ЖЭ, %	6,8*	0
Частота ЖЭ «R на T», %	18,2*	5,1
Частота пароксизмальной ЖТ, %	4,5	0
Частота блокады правой ножки пучка Гиса, %	11,4*	2,6
Частота блокады левой ножки пучка Гиса, %	4,5	2,6
Частота атриовентрикулярной блокады I степени, %	2,3	2,6

Примечание. * — достоверные различия между значениями изменения показателя у больных РА 1-й и 2-й групп с уровнем $p<0,05$.

участие многие как ятрогенные, так и аутоиммунные факторы, еще не все из которых идентифицированы. В ряде исследований была продемонстрирована связь между развитием дилатации полостей сердца, ЭГЛЖ, повышением частоты скрытых нарушений ритма у больных РА и гиперпродукцией ряда цитокинов, матриксных металлопротеиназ, гуморальных иммунных факторов, включая криоглобулины и антитела к компонентам миокарда, кардиолипину и белкам теплового шока [17–20].

Добавление к терапии больных РА ГХ, имеющего широкий спектр иммуносупрессивного действия и, в отличие от других БПВП, нашедшего широкое применение в патогенетической терапии системной красной волчанки и системной склеродермии [11, 13], сопровождалось в нашем исследовании замедлением прогрессирования некоторых патологических процессов в миокарде. Так, на фоне лечения ГХ в комбинации с МТ наблюдался минимальный прирост числа больных с ЭГЛЖ по сравнению с группой, где проводилась монотерапия МТ. Вероятно, лечение ГХ может сдерживать прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ и развитие ЖЭ высоких градаций и нарушений проводимости по правой ножке пучка Гиса у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):4–9 [Nassonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):4–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-794
- Boers M, Dijkman B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in heumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1734–9. doi: 10.1002/art.20306
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherothrombosis in autoimmune diseases: state of the problem. *Consilium Medicum*. 2008;10(11):128–35 (In Russ.)].
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737–45.
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a populationbased study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412–20. doi: 10.1002/art.20855
- Kremers H, Nicola P, Crowson C, et al. Risk of heart failure among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:706.
- 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. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039
- Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circ Res*. 1990;67:753–63. doi: 10.1161/01.RES.67.3.753
- Yxfeldt A, Wallberg-Jonsson S, Hultdin J, et al. Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:205–10. doi: 10.1080/03009740310003686
- Чичасова НВ. Использование плаквенила в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2010;(9):576–80 [Chichasova NV. Plaquenil use in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2010;(9):576–80 (In Russ.)].
- Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168–72. doi: 10.1136/ard.2006.068676
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83. doi: 10.1177/0961203306071872
- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(9):522–33. doi: 10.1038/nrrheum.2012.106
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;31:315–24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
- Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24–31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24–31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
- Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop*. 2014;5(3):304–11. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.304
- Петров АВ, Алексеева АА. Эхографические признаки нарушения геометрии миокарда и экспрессия некоторых гуморальных иммунных факторов у больных ревматоидным артритом. Украинский ревматологический журнал. 2010;41(3):51–6 [Petrov AV, Alekseeva AA. Echographic signs of myocardial geometry and the expression of some humoral immune factors in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainskii Revmatologicheskii Zhurnal*. 2010;41(3):51–6 (In Russ.)].
- Caforio ALP, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008;41(1):35–45. doi: 10.1080/08916930701619235
- Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:390–8. doi: 10.1054/jcaf.2002.129659

Выводы

1. В течение 4-летнего периода у больных РА наблюдается прогрессирование структурно-функциональных изменений в сердце: увеличение ИМЛЖ, частоты ЭГЛЖ, частой СЭ, различных видов ЖЭ, ЖТ, нарушений внутрижелудочковой проводимости и атриовентрикулярной блокады I степени, а также атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

2. Включение в комплекс базисной противоревматической терапии ГХ позволяло сдерживать развитие ЭГЛЖ, изменений диастолической функции миокарда, ЖЭ высоких градаций и блокады правой ножки пучка Гиса.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.