

Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом

Фейсханова Л.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia 49, Butlerov St., Kazan 420012

Контакты: Люция Исхаковна Фейсханова; ljuts@rambler.ru

Contact: Lucia Feiskhanova; ljuts@rambler.ru

Поступила 11.09.18

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением не только суставов, но и внутренних органов, в том числе сердца. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА в 1,5 раза выше, чем в общей популяции. В связи с этим лечение должно быть направлено не только на суставную патологию, но и на предотвращение фатальных нарушений деятельности сердца. Ритуксимаб (РТМ) — генно-инженерный биологический препарат, зарекомендовавший себя как высокоэффективное средство в лечении различных заболеваний, в том числе РА.

Цель исследования — изучение влияния РТМ на электрофизиологические параметры сердечной деятельности у пациентов с РА.

Материал и методы. Обследовано 83 пациента с серопозитивным РА, из которых 21 получал РТМ в дозе 1000 мг по схеме в течение 6–12 мес и метотрексат до 25 мг в неделю внутрь (1-я группа), а 62 — метотрексат внутрь в дозе до 25 мг в неделю не менее 12 мес (2-я группа). Помимо стандартных диагностических методов, проводилась электрокардиография с вычислением дисперсии интервала $Q-T$ и векторкардиография с определением площади петель P , QRS и T , а также МВ-вектора, МВ-азимута, МВ-подъема.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе дисперсия интервала $Q-T$ оказалась ниже, чем во 2-й ($p < 0,05$). Также обнаружена корреляция между СОЭ и площадью петли T ($r = 0,633$; $p < 0,05$).

Заключение. При использовании РТМ менее выражены нарушения реполяризации миокарда желудочков, которые являются маркером электрофизиологического ремоделирования сердца и находятся во взаимосвязи с активностью заболевания.

Ключевые слова: ритуксимаб; ревматоидный артрит; дисперсия интервала $Q-T$; векторкардиография.

Для ссылки: Фейсханова Л.И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):600–602.

EFFECT OF RITUXIMAB ON CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Feiskhanova L.I.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by damage not only to the joints, but also to the viscera, including the heart. The cardiovascular risk in patients with RA is 1.5 times higher than that in the general population. In this connection, the treatment should be aimed not only at joint diseases, but should also prevent fatal heart failure. Rituximab (RTM) is a biological drug that has proven to be highly effective in treating different diseases, including RA.

Objective: to investigate the effect of RTM on cardiac electrophysiological parameters in patients with RA.

Subjects and methods. Examinations were made in 83 patients with seropositive RA, of whom 21 patients received RTM at a dose of 1000 mg according to the scheme for 6–12 months and oral methotrexate at a dose of up to 25 mg weekly (Group 1) and 62 took oral methotrexate at a dose of up to 25 mg weekly for at least 12 months (Group 2). In addition to standard diagnostic methods, the investigators performed electrocardiography to calculate $Q-T$ dispersion and vectorcardiography to determine the loop areas of P , QRS and T , as well as MV vector, MV azimuth, MV elevation.

Results and discussion. In Group 1, $Q-T$ dispersion was lower than that in Group 2 ($p < 0,05$). There was also a correlation between ESR and T loop area ($r = 0,633$; $p < 0,05$).

Conclusion. When RTM is used, ventricular myocardial repolarization disorders that are a marker of cardiac electrophysiological remodeling and are related to the activity of the disease are less pronounced.

Keywords: rituximab; rheumatoid arthritis; $Q-T$ dispersion; vectorcardiography.

For reference: Feiskhanova L.I. Effect of rituximab on cardiac electrophysiological parameters in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):600–602 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-600-602

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением не только суставов, но других органов, в том числе сердца. Известно, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [1]. Без должного лечения это заболевание способно привести к инвалидизации пациента и сокращению продолжительности его

жизни. Поэтому так важно подобрать пациенту такое лечение, которое не только улучшит качество жизни, но и предотвратит дальнейшее прогрессирование болезни и развитие фатальных осложнений. «Золотым стандартом» терапии РА является метотрексат (МТ), однако у ряда пациентов он не позволяет добиться желаемого эффекта [2].

В подобных случаях могут быть использованы генно-инженерные биологические

препараты (ГИБП), в частности ритуксимаб (РТМ), представляющий собой моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов [3]. Препарат хорошо себя зарекомендовал в лечении целого спектра заболеваний, в том числе РА. Однако практический интерес может представлять оценка влияния терапии РТМ на кардиоваскулярные нарушения при РА.

Цель исследования — оценить влияние РТМ на электрофизиологические параметры сердечной деятельности у пациентов с РА.

Материал и методы

Обследовано 83 пациента с серопозитивным РА, из которых 21 получал РТМ в дозе 1000 мг по схеме в течение 6–12 мес в комбинации с МТ до 25 мг в неделю внутрь (1-я группа), а 62 — МТ внутрь в дозе до 25 мг в неделю не менее 12 мес (2-я группа). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню ревматоидного фактора и С-реактивного белка в крови на момент обследования ($p > 0,05$). В обеих группах длительность заболевания составляла в среднем $3,7 \pm 1,2$ года и не превышала 5 лет. В исследование не включались пациенты с такими хроническими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия II–III стадии, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца. До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

Всем пациентам проводилось лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови и определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также рентгенография пораженных суставов. На основании клинико-лабораторных данных вычислялся индекс DAS28 [4]. Кроме того, проводилась электрокардиография (ЭКГ) с вычислением дисперсии интервала $Q-T$ и векторкардиография (ВКГ) с определением площади петель P , QRS и T , а также МВ-вектора, МВ-азимута, МВ-подъема.

ВКГ представляет собой метод пространственного динамического исследования электрического поля сердца в процессе его работы. В основе метода лежит принцип получения пространственной фигуры, являющейся графическим изображением изменений величины и направления электродвижущей силы в течение всего сердечного цикла. Известно, что при возбуждении мышцы сердца во все моменты сердечного цикла образуется значительное количество разнонаправленных моментных векторов, суммы которых в каждом моменте электрической активности миокарда называют результирующими векторами. В процессе сердечного цикла измеряют величину и направление результирующего вектора сердца, описывающего в пространстве из предполагаемого центра сердца кривую, названную векторкардиограммой. Площади петель являются плоскостными показателями, соответствующими процессам деполяризации и реполяризации сердца. МВ-вектор, его азимут и подъем являются пространственными показателями. Построение векторкардиограммы имеет важное

значение при определении электрофизиологического ремоделирования сердца [5].

В последние годы большое внимание уделяется изучению вариабельности (дисперсии) величины $Q-T$ интервала ЭКГ — маркера неомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала $Q-T$ также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Дисперсия интервала $Q-T$ — это разница между максимальными и минимальными значениями интервала $Q-T$, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $dQ-T = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$.

Наиболее распространенная методика выявления дисперсии $Q-T$ — регистрация стандартной ЭКГ в течение 3–5 мин при скорости записи 25 мм/ч [6].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). С учетом отличного от нормального распределения полученных данных, для сравнения параметров исследуемых групп использовались непараметрический критерий Манна–Уитни, а также ранговая корреляция Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Описательные характеристики приведены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в табл. 1. Группа 1, получившая комбинированную терапию РТМ и МТ, полностью состояла из женщин, во второй группе (монотерапия МТ) женщины составляли подавляющее большинство. В обеих группах преобладали пациенты с поздней клинической и III–IV рентгенологическими стадиями заболевания.

Таблица 1 Характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (с РТМ)	Группа 2 (без РТМ)
Средний возраст, годы, $M \pm \delta$	44,6 \pm 3,1	48,7 \pm 1,38
Пол: женщины/мужчины, %	100/0	90,3/9,7
Клиническая стадия, %:		
ранняя	14,3	4,8
развернутая	33,3	37,1
поздняя	52,4	58,1
Рентгенологическая стадия, %:		
II	19	25,8
III	42,9	37,1
IV	38,1	37,1
DAS28, $M \pm \delta$	4,95 \pm 0,26	5,3 \pm 0,12

Таблица 2 Параметры ВКГ и дисперсия интервала $Q-T$ в исследуемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа 1 (с РТМ)	Группа 2 (без РТМ)	p
Площадь петли P , мВ	10,61 [7,67; 15,3]	9,75 [6,65; 13,85]	$>0,05$
Площадь петли QRS , мВ	791,7 [646,2; 1112,7]	737,5 [639,8; 1094,6]	$>0,05$
Площадь петли T , мВ	45,5 [31,2; 50,2]	44,4 [28,4; 76,9]	$>0,05$
МВ-вектор, мкВ	1468,5 [1220; 1897,5]	1433 [1164; 1787]	$>0,05$
МВ-азимут, °	69 [52; 77]	70,5 [56; 81]	$>0,05$
МВ-подъем, °	69 [52; 74]	65 [56; 78]	$>0,05$
Дисперсия $Q-T$, с	0,35 [0,32; 0,37]	0,37 [0,36; 0,39]	$<0,05$

В группе пациентов, получавших РТМ, медиана СОЭ была ниже, чем в группе без РТМ: соответственно 9 [6; 18] и 20 [14; 26,5] мм/ч ($p < 0,005$). Подобная картина наблюдалась и в отношении уровня ЦИК: в группе 1 он был ниже, чем в группе 2: 95 [62; 121] и 136,5 [108; 195] Ед соответственно ($p < 0,005$). Это может свидетельствовать о том, что применение комбинации РТМ с МТ способствует более выраженному снижению активности заболевания, чем монотерапия МТ.

Показатели ВКГ и ЭКГ, выявленные в ходе исследования, представлены в табл. 2. В группе пациентов, получавших РТМ, дисперсия интервала $Q-T$ оказалась ниже, чем при использовании монотерапии МТ ($p < 0,05$). При этом значимых различий по остальным показателям ВКГ между двумя группами зафиксировано не было. Повышение дисперсии интервала $Q-T$ в группе 2 является показателем нарушения электрофизиологических процессов при реполяризации.

В ходе анализа показателей пациентов, принимавших РТМ, обнаружена корреляция между СОЭ и площадью петли T на ВКГ ($r = 0,633$; $p < 0,05$). Увеличение площади петли T — это признак нарушения электрических процессов реполяризации; иными словами, снижение активности заболевания на фоне лечения РТМ сопровождается нормализацией процессов реполяризации на электрофизиологическом уровне.

В свою очередь, в группе, получающей монотерапию МТ, отмечается отрицательная корреляция между дисперсией интервала $Q-T$ и площадью петли QRS на ВКГ ($r = -0,592$; $p < 0,05$). Площадь петли QRS свидетельствует об объеме электропозитивного миокарда желудочков (в большей степени левого). Ее увеличение происходит при гипертрофии кардиомиоцитов как субстрата активного миокарда, а снижение говорит о нарастании фибротического процесса, так как соединительная ткань является электро-негативной. Обнаруженная корреляция позволяет предположить, что во второй группе пациентов развивается фиброз миокарда, который может повышать риск возникновения жизнеугрожающих аритмий.

В ряде обсервационных исследований и основанных на них метаанализах было продемонстрировано, что

применение ГИБП способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с РА [7, 8].

Это обусловлено эффективным подавлением аутоиммунного воспаления и снижением уровня провоспалительных цитокинов, негативно влияющих на функцию сердца, а также уменьшением потребности в глюкокортикоидах, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, ГИБП уменьшают вегетативные и электрофизиологические нарушения, связанные с риском жизнеугрожающих аритмий.

Полученные результаты согласуются с продемонстрированными Р. Hsue и соавт. [9] в рандомизированном клиническом исследовании данными по улучшению эндотелиальной функции у пациентов с РА, получавших РТМ.

Заключение

Таким образом, РТМ может обеспечивать не только снижение активности РА, но и уменьшение выраженности нарушений реполяризации миокарда желудочков, которые являются маркером электрофизиологического ремоделирования сердца и находятся во взаимосвязи с активностью заболевания. В то же время изменения, выявленные при ВКГ у пациентов, которым проводилась монотерапия МТ, позволяют думать о развитии у них фиброза миокарда, который может способствовать повышению риска жизнеугрожающих аритмий.

Полученные результаты показывают целесообразность проведения дальнейших сравнительных исследований для уточнения влияния ГИБП, в частности, на электрофизиологические параметры сердца.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005
2. Shinde CG, Venkatesh MP, Kumar TM, Shivakumar HG. Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014 Dec;28(4):351-8. doi: 10.3109/15360288.2014.959238
3. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2(2):99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
4. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
5. Фролов СВ, Строев ВМ, Горбунов АВ, Трофимов ВА. Методы и приборы функциональной диагностики: Учебное пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2008. 80 с. [Frolov SV, Stroeve VM, Gorbunov AV, Trofimov VA. *Metody i pribory funktsional'noi diagnostiki: uchebnoe posobie* [Methods and devices of functional diagnostics: A manual]. Tambov: Publishing house of Tambov State Technical University, 2008. 80 p. (In Russ.)].
6. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Базарсадаева ТС. Новые предикторы внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии*. 2009;(4):41-9 [Bokeriya LA, Bokeriya OL, Bazarsadaeva TS. New predictors of sudden cardiac death. *Annaly Arimologii*. 2009;(4):41-9 (In Russ.)].
7. Westlake SL. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):518-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq316
8. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr; 63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371
9. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2014 Oct 21;3(5):e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267