

# Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Овсянникова О.Б.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow; 115522

**Контакты:** Людмила Александровна Гарзанова;  
lyuda-garzanova@yandex.ru

**Contact:** Lyudmila Garzanova;  
lyuda-garzanova@yandex.ru

Поступила 20.06.18

В настоящее время накоплено большое количество данных о применении ритуксимаба (РТМ) при системной склеродермии (ССД), в основном описывающих его позитивное влияние на кожный фиброз и поражение легких. Однако информации о влиянии РТМ на другие органы и системы, а именно — на поражение сердца при ССД, пока недостаточно.

**Цель исследования** — оценить динамику признаков поражения сердца у больных ССД через год после инициации терапии РТМ.

**Материал и методы.** В статье приведены данные об изменении кардиальных нарушений у 71 больного ССД через год после назначения РТМ.

**Результаты и обсуждение.** Частота нарушений ритма и проводимости сердца, а также диастолической дисфункции не изменилась. В то же время в динамике на фоне снижения общей активности заболевания отмечалось достоверное увеличение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка и уменьшение выраженности одышки, что коррелировало с улучшением легочной функции (достоверное увеличение форсированной жизненной емкости легких). Детально рассмотрены результаты лечения трех больных с преимущественным поражением сердца, связанным с ССД (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь были исключены). У них отмечалась отчетливая положительная динамика в виде нарастания ФИ, уменьшения выраженности нарушений ритма сердца, уменьшения хронической сердечной недостаточности, улучшения качества жизни, а также продемонстрирована синхронность снижения активности заболевания, уменьшения выраженности индукции кожных покровов, улучшения функции легких и стабилизации систолического давления в легочной артерии.

**Заключение.** РТМ в комплексе с традиционной терапией можно рассматривать как потенциально эффективный препарат для лечения поражения сердца при ССД.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; поражение сердца; ритуксимаб.

**Для ссылки:** Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):709-715.

## EFFECT OF RITUXIMAB ON HEART INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Garzanova L.A., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.

As of now, there has been a great body of data on the use of rituximab (RTM) in systemic sclerosis (SS), mainly on its positive effect on skin fibrosis and lung injury. However, information is still scarce about the effect of RTM on other organs and systems, namely the heart affected by SS.

**Objective:** to assess the time course of changes in the signs of heart involvement in SS patients one year after initiation of RTM therapy.

**Subjects and methods.** The paper gives data on changes in cardiac disorders in 71 patients with SS one year after the prescription of RTM.

**Results and discussion.** The rate of cardiac rhythm and conduction disorders and diastolic dysfunction was unchanged. At the same time, a significant increase in left ventricular ejection fraction (EF) and a reduction in the severity of dyspnea was achieved, which correlated with improved lung function (a significant rise in forced vital capacity). The results of treatment in three patients with predominant heart involvement associated with SS (coronary heart disease and hypertension were ruled out) were considered in detail. These patients displayed pronounced positive changes as increased EF, less severe cardiac arrhythmias, reduced chronic heart failure, better quality of life, as well as the synchronicity of lower disease activity, less skin induction, improved lung function, and stabilized pulmonary artery systolic pressure.

**Conclusion.** RTM in combination with traditional therapy can be considered as a potentially effective drug for the treatment of heart involvement in SS.

**Keywords:** systemic scleroderma; heart involvement; rituximab.

**For reference:** Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.

2018;56(6):709-715 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-709-715

Системная склеродермия (ССД) — ауто-иммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легких, сердца, почек, пищеварительного тракта), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. Пора-

жение сердца при ССД — одна из частых и неблагоприятных локализаций патологического процесса, занимающая ведущее место среди причин внезапной смерти больных. В основе кардиальной патологии лежат свойственные заболеванию фиброз, поражение мелких сосудов и нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии миокарда при

интактности основных коронарных артерий [1]. Поражение сердца может занимать ведущее место в общей картине болезни, но иногда оно остается недиагностированным, что затрудняет оценку его истинной частоты, которая составляет 15–35% и зависит от применяемых методов диагностики [2]. При проведении аутопсий у больных ССД почти в половине случаев выявляются некроз сократительных элементов мышечных волокон, реперфузионные изменения, фиброз миокарда обоих желудочков при отсутствии патологии коронарных артерий [3, 4]. Клинически манифестное поражение сердца чаще возникает в ранней стадии диффузной формы болезни и редко бывает изолированным. Характерно его сочетание с периферическим миозитом.

Спектр клинических проявлений кардиальной патологии, ассоциированной с ССД, достаточно широк и варьирует от бессимптомного течения до состояний, приводящих к высокой смертности. Поэтому ее ранняя диагностика и своевременная терапия имеют важное значение [5]. К проявлениям поражения сердца относят: фиброз миокарда желудочков, приводящий к систолической и диастолической дисфункции, нарушения ритма (суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы) и проводимости (удлинение интервала  $P-Q$ , дефекты внутрижелудочковой проводимости и блокады ножек пучка Гиса), миокардит и снижение фракции изгнания, перикардит (адгезивный, реже экссудативный), сердечную недостаточность [5]. В исследовании D.C. Lee и соавт. [6] было показано, что диффузный фиброз миокарда, выявленный при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у больных ССД, коррелирует со значениями кожного счета по Роднану, что подтверждает концепцию синергичного течения фиброза кожи и внутренних органов.

Миокардиальный фиброз предрасполагает к развитию нестабильности миокарда: более чем у 30% пациентов развиваются суправентрикулярные аритмии, включая фибрилляцию и трепетание предсердий, пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию [3, 4]. Примерно у 60% больных ССД наблюдаются желудочковые нарушения ритма. Преждевременные сокращения желудочков ассоциируются с 50% смертностью по сравнению с 8% у пациентов без эктопии. У больных ССД также повышен риск развития нестабильности миокарда вследствие фиброза синусового узла и ножек пучка Гиса. При проведении электрофизиологического исследования у пациентов с ССД выявляются диффузное поражение проводящей системы сердца и повышение риска тахиаритмий [3, 4].

По данным отечественных авторов, при поражении сердца, ассоциированном с ССД, среди нарушений ритма превалирует потенциально опасная в отношении развития злокачественной аритмии и внезапной сердечной смерти желудочковая экстрасистолия высокой градации по классификации Лауна (у 36% больных) [7]. При диффузной форме заболевания желудочковая экстрасистолия выражена более ярко, чем при лимитированной, что соответствует данным зарубежных авторов [8].

Помимо поражения сердца вследствие ССД, у части больных кардиальная патология развивается как сопутствующее заболевание и вызвана, в частности, атеросклеротическим поражением сосудов. Механизмы раз-

вития атеросклероза при ССД недостаточно изучены, они связаны как с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и с характерными для болезни повреждениями эндотелия, системным воспалением низкой степени выраженности и иммунологическими нарушениями [9]. В исследованиях последних лет, направленных на изучение субклинического атеросклероза при ССД, показаны противоречивые результаты. До сих пор остается неясным, происходит ли ускоренное развитие атеросклероза при ССД и имеет ли он более высокую распространенность, чем у здоровых людей [10].

Достаточно сложно дифференцировать поражение сердца, связанное с ССД, и ишемическую болезнь сердца (ИБС), для этого требуется расширенное обследование больных. Кроме атеросклероза и ИБС, проявления кардиальной патологии при ССД могут быть обусловлены легочной артериальной гипертензией, системной артериальной гипертензией на фоне поражения почек, гипертонической болезнью или других коморбидных состояний с вовлечением сердца. Нередко это создает полиморфную картину выраженной кардиомиопатии сложного генеза, для интерпретации которой необходимо детальное обследование и совместное с кардиологом ведение больных.

Поражение сердца при ССД влияет на прогноз заболевания в целом. При проведении метаанализа, включившего 2691 пациента с достоверным диагнозом ССД, показана общая смертность 27% (при среднем периоде наблюдения 7,3 года), при этом 29% смертей были связаны с сердечно-сосудистыми причинами [11].

Лечение поражения сердца, ассоциированного с ССД, осуществляется в рамках курации заболевания в целом, обычно глюкокортикоидами (ГК) и/или иммуносупрессантами с привлечением всего арсенала сердечно-сосудистых препаратов, учитывая их индивидуальные эффекты, такие как снижение потребления миокардом кислорода, противоаритмическое и вазодилатирующее действие, улучшение диастолической функции миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке без снижения сердечного выброса.

В особых случаях, когда в клинической картине преобладает тяжелое поражение сердца, а стандартная терапия не оказывает достаточного эффекта, возникает необходимость рассмотреть альтернативные варианты лечения. Хотя механизмы, лежащие в основе развития ССД, остаются не до конца изученными, данные целого ряда исследований подтверждают участие В-лимфоцитов в патогенезе воспалительных процессов и фиброобразования при ССД [12]. Ключевая роль В-клеток делает перспективным применение анти-В-клеточной терапии при ССД [12]. К настоящему времени накоплены данные об успешном применении препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-клеток — CD20. У больных ССД РТМ уменьшает индукцию кожных покровов и выраженность легочного фиброза [13–15]. Однако в опубликованных работах влияние РТМ на поражение сердца при ССД освещено недостаточно. Целью настоящего исследования была оценка динамики признаков поражения сердца у больных ССД через год после индукции терапии РТМ в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

В исследование включен 71 пациент с ССД (59 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 17 до 66 лет и с длительностью болезни от 1 года до 30 лет. У всех больных диагноз соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [16]. У большинства пациентов (42 из 71) диагностирована диффузная форма ССД. Продолжительность болезни высчитывали от времени появления первого «не-Рейно» симптома. Основные клинические параметры больных отражены в табл. 1. Особенность данной группы заключалась в том, что в нее входили достаточно тяжелые больные с факторами неблагоприятного прогноза заболевания, интерстициальным поражением легких (82% больных) и недостаточным эффектом предыдущей базисной терапии ГК и/или иммуносупрессантами, в связи с чем дополнительно назначали РТМ. В группе не было больных с первичной легочной артериальной гипертензией, у 9 человек обнаружено повышение систолического давления в легочной артерии  $>45$  мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне интерстициального поражения легких. Среди коморбидной патологии также присутствовали ИБС ( $n=7$ ) и артериальная гипертензия ( $n=15$ ). Всем пациентам проводилось динамическое обследование, включавшее электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, спирографию, определение диффузионной способности легких (ДСЛ), мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК), холтеровское мониторирование ЭКГ (при наличии показаний). РТМ вводили с премедикацией (125–250 мг метилпреднизолона внутривенно) по 500–1000 мг за одно введение.

В динамике на фоне терапии оценены следующие параметры, отражающие поражение сердечно-сосудистой системы: нарушение ритма и проводимости сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка, фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ. Выраженность одышки оценивали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [17]. Активность ССД определяли с помощью индекса активности болезни [18]. Для оценки выраженности кожного синдрома использовали модифицированный метод кожного счета [19]. Все пациенты заполняли опросники качества жизни HAQ [20] и проходили тест 6-минутной ходьбы (норма — более 550 м). Результаты исследования обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), Biostat. Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовался  $t$ -критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Выраженность признаков поражения сердца у больных ССД и их изменения на фоне терапии РТМ пред-

ставлены в табл. 2. В динамике на фоне отчетливого снижения общей активности заболевания отмечено достоверное увеличение ФИ, уменьшение выраженности одышки, что сопровождалось улучшением легочной функции (достоверное увеличение форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ). Однако частота нарушений ритма и проводимости сердца, а также диастолической дисфункции не изменилась.

В данной группе превалировало интерстициальное поражение легких (82%), однако у трех больных ведущим проявлением было поражение сердца, поэтому, учитывая, что об эффекте РТМ на кардиальную патологию известно мало, эти клинические случаи рассмотрены подробнее. Все больные обследованы кардиологом, признаков ИБС и артериальной гипертензии у них не было выявлено, в связи с чем поражение сердца расценено как связанное с ССД.

**Наблюдение 1.** Пациентка — женщина с диффузной формой ССД. Больна с декабря 2005 г. (с 38 лет), в дебюте отмечались синдром Рейно, уплотнение кожи кистей, лица, артралгии, затруднения при проглатывании пищи, дистальные язвы. Диагноз ССД был установлен в ноябре 2006 г., назначены преднизолон в дозе 15 мг/сут, пеницилламин 500 мг/сут, на фоне чего отмечался положительный

**Таблица 1** Общая характеристика больных ( $n=71$ )

Параметры	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$46 \pm 13$
Женский пол, $n$ (%)	59 (83)
Форма ССД, $n$ (%):	
лимитированная	24 (34)
диффузная	42 (59)
перекрестная	5 (7)
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$5,6 \pm 4,4$
Длительность наблюдения, мес, $M \pm \sigma$	$13 \pm 2$
Средняя доза преднизолона, мг/сут, $M \pm \sigma$	$12 \pm 4$
Число пациентов, принимавших иммуносупрессанты, $n$ (%)	32 (45)
Суммарная доза РТМ, г, $M \pm \sigma$	$1,4 \pm 0,6$

**Таблица 2** Динамика показателей сердечной функции на фоне терапии РТМ

Показатели	До лечения РТМ	Через 12 мес
Индекс активности заболевания, баллы, $M \pm \sigma$	$2,81 \pm 1,78^*$	$1,32 \pm 1,18^*$
ФЖЕЛ, % от должного, $M \pm \sigma$	$77,3 \pm 19,9^{**}$	$82,5 \pm 20,6^{**}$
ДСЛ, % от должного, $M \pm \sigma$	$47,6 \pm 18,3$	$47,7 \pm 16,4$
Нарушения ритма, $n$ (%)	31 (43)	30 (42)
Нарушения проводимости, $n$ (%)	29 (40,8)	29 (40,8)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, $n$ (%)	29 (40,8)	28 (39,4)
Фракция изгнания, средняя, %, $M \pm \sigma$	$62,1 \pm 7,49^{***}$	$63,6 \pm 7,32^{***}$
СДЛА, среднее, мм рт. ст., $M \pm \sigma$	$33,7 \pm 11,6$	$34,0 \pm 9,4$
Одышка, $n$ (%)	62 (87)	57 (80)
Одышка по НУНА, $n$ (%):		
нет	7 (10,0)	10 (14,0)
1-я степень	9 (12,6)	8 (11,2)
2-я степень	37 (52,1)	42 (59,1)
3-я степень	18 (25,3)	10 (14,0)
4-я степень	0	1 (1,4)

**Примечание.** \* —  $p=0,001$ ; \*\* —  $p=0,0004$ ; \*\*\* —  $p=0,02$ .

эффект, доза преднизолона снижена до 5 мг/сут. Стабилизация состояния сохранялась до декабря 2012 г. С этого периода — ухудшение в виде появления нарушений ритма сердца (клинически и по данным ЭКГ). В течение 2013 г. получала комбинированную терапию — преднизолон 15 мг/сут, иммуносупрессанты (метотрексат 10 мг/нед, затем циклофосфамид — ЦФ — суммарно 4 г), антиаритмическую терапию (сотагексал) с недостаточным эффектом. При первом осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2013 г. отмечены гиперпигментация и диффузное уплотнение кожи, дисциальные язвочки и сгибательные контрактуры пальцев кистей, признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2А стадии, артериальное давление (АД) — 90/60 мм рт. ст. *HAQ* — 1,875 балла, индекс активности заболевания — 3,5 балла. Обнаружены антитела к топоизомеразе 1 (АТ к *Scl-70*) >200 Ед/мл (при норме <25 Ед/мл), антинуклеарный фактор (АНФ *her-2*) — 1/1280 нуклеолярный тип (при норме <1/160). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле *EPI* — 110 мл/мин. По данным капилляроскопии выявлен поздний активный склеродермический тип изменений, ЭКГ — пароксизмальная тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 127 в 1 мин, ЭхоКГ — диффузный гипокинез миокарда левого желудочка, дилатация правого предсердия, уплотнение листков перикарда, адгезивный перикардит, МСКТ ОГК — умеренные интерстициальные изменения в задних субплевральных отделах легких. Было инициировано введение РТМ, по схеме 500–1000 мг 1 раз в 12 мес (суммарная доза к августу 2017 г. — 4 г). Продолжала принимать преднизолон в дозе 12,5 мг/сут, сосудистую терапию. Рекомендован прием микофенолата мофетила (ММФ), однако рекомендация не была выполнена.

Динамика состояния на фоне терапии через 1 год (декабрь 2014 г.) — кожный счет снизился с 11 до 9 баллов, ХСН 2А, *HAQ* — 1,25 балла, индекс активности заболевания — 1 балл, ФИ ЛЖ увеличилась с 36 до 58%, одышка по NYHA уменьшилась с 3 до 2, по данным холтеровского мониторинга ЭКГ — число наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) сократилось с 68 629 до 7133, пауз — с 276 до 0. При спирографии отмечалось увеличение ФЖЕЛ с 95,8 до 120,5%, ДСЛ — с 58,9 до 66,8%. С января 2015 г. к терапии

был добавлен ММФ 2 г/сут, однако прием был нерегулярным из-за недостаточного обеспечения препаратом (были перемены в приеме до 2–3 мес), удалось снизить дозу преднизолона до 7,5 мг/сут. Динамика состояния на фоне терапии за 4 года наблюдения представлена в табл. 3. В августе 2017 г. отмечена положительная динамика со стороны кожного синдрома, значительно увеличилась сократительная способность миокарда, уменьшились нарушения ритма сердца (количество НЖЭС и пауз), отмечалось увеличение легочных объемов, улучшение общего состояния и качества жизни.

**Наблюдение 2.** Пациентка — женщина с диффузной формой ССД. Давность заболевания — с августа 2012 г. (с 44 лет), дебют с синдрома Рейно, миопатии (слабость в проксимальных мышцах конечностей), уплотнения кожи кистей, лица, груди, живота, артралгий, нарушений ритма сердца, отеков нижних конечностей. Диагноз ССД поставлен в феврале 2013 г., получала преднизолон 15 мг/сут, ЦФ (5 г суммарно) с недостаточным эффектом. При первом осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2013 г.: диффузное уплотнение кожи, телеангиэктазии, сгибательные контрактуры пальцев кистей, признаки ХСН 2Б стадии, АД — 120/80 мм рт. ст., *HAQ* — 2,25 балла, индекс активности заболевания — 2,5 балла. Выявлен АНФ *her-2* — 1/320 крапчатый тип, АТ к *Scl-70* и антицентромерные антитела — не обнаружены. СКФ по формуле *EPI* — 92 мл/мин. Капилляроскопия: переходный неактивный склеродермический тип изменений, ЭКГ — мерцательная аритмия, ЧСС — 120 в 1 мин, единичные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), ЭхоКГ — выраженный диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, дилатация обоих предсердий, адгезивный перикардит, незначительное количество жидкости в обеих плевральных полостях, МСКТ ОГК — участок локального пневмофиброза, небольшой гидроперикард. Была инициирована терапия РТМ по схеме 1000 мг 1 раз в 12 мес (суммарная доза на момент последнего визита в декабре 2015 г. — 3,5 г). Продолжен прием преднизолона 15 мг/сут, с июня 2014 г. к терапии был добавлен ММФ 2 г/сут (прием препарата был нерегулярным из-за недостаточного обеспечения).

Таблица 3 Динамика показателей на фоне терапии РТМ

Показатели	Наблюдение 1		Наблюдение 2	
	до лечения РТМ	на момент последнего визита (4 года наблюдения)	до лечения РТМ	на момент последнего визита (3 года наблюдения)
Кожный счет, баллы	11	7	14	5
Индекс активности заболевания, баллы	3,5	0,5	2,5	0,5
<i>HAQ</i> , баллы	1,875	0,5	2,25	1,25
ХСН, стадия (функциональный класс по NYHA)	2А (3)	1А (1)	2Б (4)	1А (1)
ФИ, %	36	62	28	50
ФЖЕЛ, %	95,8	112,5	65	74,6
ДСЛ, %	58,9	67,8	76	61,1
Число НЖЭС	68 629	2588	0	0
Число ЖЭС	1423	448	8416	708
Число пауз	276	3	0	0
СДЛА, мм рт. ст.	32	38	36	33



Динамика состояния на фоне терапии через 1 год после начала наблюдения (декабрь 2014 г.): кожный счет — 13 баллов, увеличение ФИ ЛЖ (с 28 до 49%), уменьшение признаков ХСН, одышки по NYHA с 4 до 3, HАQ — 1,375 балла, индекс активности заболевания — 1 балл, по данным суточного мониторирования ЭКГ — уменьшение числа ЖЭС с 4490 до 2236. Спирография: ФЖЕЛ — 80,5%, ДСЛ — 61,5%. Доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут к январю 2015 г., продолжен прием ММФ 2 г/сут. Динамика состояния за 3 года наблюдения (декабрь 2015 г.) отражена в табл. 3. На фоне терапии, как и в первом случае, наблюдалось уменьшение выраженности проявлений поражения сердца (ФИ увеличилась на 78% от исходных цифр, число ЖЭС снизилось на 84% от исходного количества), которое сочеталось с улучшением по остальным признакам заболевания. У обеих пациенток отмечалась положительная динамика состояния в течение всего периода наблюдения и на момент последнего визита.

**Наблюдение 3.** Пациентка — женщина с диффузной формой ССД. Давность заболевания — с сентября 2014 г. (с 61 года), начало с синдрома Рейно, полиартралгий. С февраля 2015 г. — плотный отек кожи рук, груди, шеи, в дальнейшем — появление слабости в проксимальных отделах мышц рук и ног. Диагноз ССД поставлен в апреле 2015 г., начата терапия преднизолоном 30 мг/сут, пеницилламином 250 мг/сут — без существенного эффекта. При первом осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июне 2015 г. — кожные покровы диффузно гиперпигментированы, кожный счет — 21 балл, склеродактилия, синдром Рейно, дистальные рубчики, снижена сила в проксимальных мышцах нижних конечностей, ХСН 2А стадии, одышка по NYHA — 3, АД — 120/70 мм рт. ст. СКФ по формуле EPI — 100 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Тест 6-минутной ходьбы — 317 м. HАQ — 1,875. Индекс активности заболевания — 5,5 балла. Креатинфосфокиназа — в пределах нормы, АНФ her-2 — 1/1280, сетчатый крапчатый тип, антитела к Scl-70 — 200 ед/мл, антицентромерные антитела не обнаружены. При капилляроскопии обнаружен склеродермический поздний тип изменений с миозитоподобным компонентом. ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС — 84 в 1 мин, признаки неполной блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса, очаговые рубцовые изменения нижней и боковой стенок ЛЖ, ЭхоКГ: ФИ — 68%, СДЛА — 29 мм рт. ст., нарушение диастолической функции ЛЖ, дилатация левого предсердия, адгезивный перикардит. Спирография: ФЖЕЛ — 105%, ДСЛ — 83,3%. По данным МСКТ ОГК — картина умеренно выраженных интерстициальных изменений в нижней доле левого легкого. Была инициирована терапия РТМ по схеме 1000 мг 1 раз в 6 мес (суммарная доза на момент последнего визита в апреле 2018 г. — 5 г). Продолжен прием преднизолона в дозе 15 мг/сут, пеницилламина 500 мг/сут.

Динамика состояния через 1 год (июнь 2016 г.): кожный счет снизился с 21 до 9 баллов, ФИ — 63%, восстановление диастолической функции ЛЖ, уменьшение признаков адгезивного перикардита, уменьшение ХСН до 1-й стадии, одышки по NYHA с 3 до 2, ФЖЕЛ — 99,3%, ДСЛ — 84,8%. Также было отмечено снижение титра АНФ her-2 до 1/320 h+sp, уровня АТ к Scl-70 до 67,2 ед/мл. Тест 6-минутной ходьбы — 510 м. HАQ — 0,375. Индекс активности заболевания — 0,5 балла. Доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут, отменен пеницилламин, начат прием ММФ 2 г/сут. Через

3 года после начала наблюдения (апрель 2018 г.): кожный счет — 2 балла, уменьшение признаков ХСН до 0-й стадии, уменьшение одышки по NYHA до 1-й степени, ФИ увеличилась с 68 до 75%, ФЖЕЛ — со 105 до 110,6%, ДСЛ — с 83,3 до 91,9%. Тест 6-минутной ходьбы — 530 м. HАQ — 0. Индекс активности заболевания — 0,5 балла. Дозу преднизолона удалось снизить до 5 мг/сут, продолжен прием микофенолата мофетила 2 г/сут.

Таким образом, несмотря на неблагоприятное течение заболевания, в данном случае рано начатое активное лечение вызвало стабилизацию состояния, уменьшение выраженности индукции кожных покровов, которое сопровождалось уменьшением проявлений поражения сердца, улучшением легочной функции и качества жизни. У всех пациентов за период наблюдения на фоне терапии РТМ не было неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

### Обсуждение

Лечение поражения сердца при ССД представляет трудную проблему. ГК и/или иммуносупрессанты используются, когда основное проявление — миокардит (особенно при наличии сопутствующего периферического миозита), хотя доказательной базы для этого подхода не существует. ГК назначаются в небольших дозах (15 мг/сут в пересчете на преднизолон). Применение ГК в дозах >15 мг/сут нежелательно из-за риска развития склеродермического почечного криза. Кроме того, используется ЦФ, однако применять его следует с осторожностью — препарат может оказывать кардиотоксический эффект в больших дозах [21]. Также применяются ММФ и метотрексат. Но следует отметить, что на фоне приема ММФ отмечены единичные случаи экссудативного и адгезивного перикардита [22]. Как возможные неблагоприятные реакции при лечении метотрексатом были зафиксированы случаи перикардита, перикардального выпота, гипотензия и тромбоэмболические события [21]. Но по данным рандомизированных контролируемых исследований метотрексата у пациентов с ССД какой-либо кардиотоксичности выявлено не было [23].

Интересные данные получены в наблюдательном когортном исследовании, в которое включен 181 больной ССД с целью оценки распространенности поражения сердца [24]. Было выявлено 7 пациентов с поражением сердца, ассоциированным с ССД, диагноз которого был подтвержден на основании данных ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, магнитно-резонансной томографии сердца, коронароангиографии и биопсии эндокарда. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию, включившую пульс-терапию ГК с последующим переходом на пероральный прием (преднизон 0,5 мг/кг/сут со снижением до 5 мг/сут), и ЦФ (2 мг/кг/сут до суммарной дозы 6 г) с последующим переходом на азатиоприн (2 мг/кг/сут) в течение 12 мес. Пациентам с ХСН также были назначены диуретики, карведилол и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В динамике через 12 мес отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов, за исключением одного больного с ХСН. Наблюдалось полное восстановление сократительной функции сердца, снижение перикардального выпота, числа ЖЭС и уменьшение желудочковой тахикардии, однако признаки дисфункции ЛЖ сохрани-

лись на исходном уровне. При изучении пятилетней выживаемости в двух случаях (28,6%) зарегистрирована смерть от острой сердечно-сосудистой недостаточности, вероятно, из-за желудочковых аритмий. Из 174 лиц контрольной группы, в которую были включены больные ССД, умерло 17 (9,8%): 12 — от причин, связанных с ССД (4 — из-за легочной артериальной гипертензии и 8 — из-за дыхательной недостаточности) и 5 от других причин (3 — от рака и 2 — от ИБС). Эти данные свидетельствуют о высоком риске смерти у больных с поражением сердца, связанным с ССД.

В настоящее время информации о влиянии РТМ на сердечно-сосудистые проявления при ССД недостаточно. Работы, посвященные изучению эффективности РТМ при ССД, по большей части представляют собой описания серий клинических случаев или небольших клинических испытаний [13, 14, 25–29]. В двух крупных исследованиях, включающих большое количество больных, оценивали эффект РТМ на кожный фиброз, суставной синдром и легочную функцию, но не рассматривались признаки поражения сердца и влияние на них РТМ [15, 30]. Также в этих исследованиях не упоминается о каких-либо кардиологических осложнениях, а среди неблагоприятных реакций были лишь единичные упоминания о сердечно-сосудистых осложнениях на фоне лечения РТМ, связанных с коморбидной патологией [27]. Накоплен большой опыт применения РТМ у пациентов с ревматоидным артритом. По данным литературы, при этом заболевании не отмечалось достоверного повышения риска инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии РТМ по сравнению

с контрольной группой, в которую вошли больные ревматоидным артритом, получавшие стандартную терапию [31, 32].

### Заключение

В нашей работе впервые была оценена динамика признаков поражения сердца при ССД на фоне терапии РТМ. У пациентов, получивших РТМ дополнительно к стандартной терапии (при ее недостаточной эффективности), уменьшение проявлений поражения сердца сопровождалось улучшением других показателей (активности заболевания, кожного счета, легочной функции). Переносимость терапии была хорошей, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечено. При динамическом наблюдении не было прогрессирования кардиальной патологии, ухудшения состояния, нарастания признаков ХСН, удалось снизить дозу ГК. Таким образом, РТМ в комплексе с традиционной терапией можно рассматривать как потенциально эффективный препарат для лечения поражения сердца при ССД.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 300 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic sclerosis and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 300 p. (In Russ.)].
2. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(Suppl 3):iii45–8. doi: 10.1093/rheumatology/kep110
3. Prasad M, Herman J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:168–76. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206
4. Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med*. 2015;1:8–19.
5. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014;40:87–102. doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.007
6. Lee DC, Hinchcliff ME, Sarnari R, et al. Diffuse cardiac fibrosis quantification in early systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and correlation with skin fibrosis. *J Scleroderm Relat Disord*. 2018;3(2):159–69. doi: 10.1177/2397198318762888
7. Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Новикова ДС, Ананьева ЛП. Нарушения ритма и проводимости сердца при системной склеродермии. Альманах клинической медицины. 2014;35:71–6 [Aleksperov RT, Cheremukhina EO, Novikova DS, Anan'eva LP. Rhythm and conduction disorders of the heart in systemic scleroderma. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2014;35:71–6 (In Russ.)].
8. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1172–7. doi: 10.1093/rheumatology/ket377
9. Au K, Singh MK, Bodukam V, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2078–90. doi: 10.1002/art.30380
10. Magda SL, Mincu RI, Mihai CM, et al. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: a Modern Controversy. *MAEDICA J Clin Med*. 2015;10(3):248–56.
11. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1017–26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269
12. Sangesa S, Guerriera T, Launaya D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Soc Natl Acad Sci USA*. 2016. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016 0248–8663/
13. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 suppl 71):S17–S22.
14. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol*. 2013;40(1):52–7. doi: 10.3899/jrheum.120778
15. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
16. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239

17. NYHA: Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1376-98. doi: 10.1016/0735-1097(95)00469-6
18. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multi-centre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
19. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, et al. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(4):367-9.
20. Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 1991;4:27-31. doi: 10.1002/art.1790040106
21. Bissell L-A, Anderson M, Burgess M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56:912-21. doi: 10.1093/rheumatology/kew488
22. Конева ОА, Ананьева ЛП, Овсянникова ОБ и др. Исследование эффективности и безопасности терапии микофенолата мофетилем у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):16-23 [Koneva OA, Ananyeva LP, Ovsyannikova OB, et al. Study of the efficiency and safety of mycophenolate mofetil therapy in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):16-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-56
23. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Brit J Rheumatol*. 1996;35:364-72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364
24. Pieroni M, de Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: Potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:526-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.006
25. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249
26. Bosello S, de Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R54. doi: 10.1186/ar2965
27. Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463
28. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
29. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
30. Bosello SL, de Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):428-36. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
31. Canete JD, Hernandez V, Sanmarti R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2017. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078
32. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1761-6. doi: 10.3899/jrheum.150051