

В.И. Мазуров², А.В. Кольцов¹, М.М. Топорков¹, В.А. Качнов¹, Е.Н. Цыган¹, В.В. Тыренко¹,
Г.Е. Труфанов¹, И.С. Железняк¹, А.Э. Никитин¹, С.В. Долгих², Ю.Б. Шульман²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ИНФЛИКСИМАБОМ)

Контакты: Андрей Валентинович Кольцов Andrewkoltsov83@gmail.com

Цель исследования. Оценить объем и характер поражения миокарда при различных вариантах течения ревматоидного артрита (РА) на фоне базисной и биологической терапии.

Материал и методы. Проведено обследование 71 пациента с РА, часть из которых получали биологическую терапию инфликсимабом, часть — базисные противовоспалительные препараты. Также была выделена группа пациентов с ранним РА. У всех пациентов определялся уровень мозгового натрийуретического пептида В-типа, выполнялись электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием дотаремом. Общая продолжительность периода наблюдения составляла 6 мес. Контрольное обследование проводилось на момент рандомизации и через 6 мес лечения. **Результаты и обсуждение.** Уровень натрийуретического пептида В-типа не отличался от контрольных значений в основной массе пациентов, однако в группе раннего РА был отмечен достоверно более низкий уровень, что связано с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний и более молодым средним возрастом в группе. Регистрировалось отсутствие отрицательной динамики показателей жизнеспособности миокарда по данным ЭхоКГ. По данным МРТ сердца у большинства пациентов были выявлены схожие изменения, не влияющие на кинетику миокарда и фракцию выброса. У пациентов с ранним РА без сердечно-сосудистых заболеваний таких изменений не выявлено. Не зарегистрировано улучшения показателей жизнеспособности миокарда у пациентов, получающих биологическую терапию.

Заключение. У больных РА как на фоне терапии метотрексатом, так и на фоне терапии инфликсимабом по данным МРТ сердца были выявлены схожие изменения, не влияющие на кинетику миокарда и фракцию выброса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, биологическая терапия, инфликсимаб, кардиотоксичность, сердечная недостаточность.

EVALUATION OF MYOCARDIAL DAMAGE IN DIFFERENT TYPES OF RHEUMATOID ARTHRITIS DURING DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG OR BIOLOGICAL THERAPY (WITH INFlixIMAB)

V.I. Mazurov², A.V. Koltsov¹, M.M. Toporkov¹, V.A. Kachnov¹, E.N. Tsygan¹, V.V. Tyrenko¹,
G.E. Trufanov¹, I.S. Zheleznyak¹, A.E. Nikitin¹, S.V. Dolgikh², Yu.B. Shulman²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, ²Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg

Contact: Andrei Valentinovich Koltsov Andrewkoltsov83@gmail.com

Objective. To estimate the extent and pattern of myocardial damage in different types of rheumatoid arthritis (RA) during disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) or biological therapy.

Subjects and methods. Seventy-one patients with RA were examined; some of them received biological therapy with infliximab, while the others took DMARDs. A group of patients with incipient RA was also identified. B-type brain natriuretic peptide levels were estimated and electrocardiography, echocardiography (EchoCG), and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) using the contrast medium Dotarem were conducted in all the patients. The follow-up totaled 6 months. A control examination was made at the moment of randomization and 6 months posttreatment.

Results. In the bulk of patients, the level of B-type brain natriuretic peptide did not differ from the reference values, however, its lower level was observed in the incipient RA group, which was associated with the absence of cardiovascular diseases and with a younger age group. There were no negative EchoCG changes in myocardial viability values. Cardiac MRI demonstrated that the majority of patients had the similar changes that failed to affect myocardial kinetics and ejection fraction. These changes were not found in incipient RA patients without cardiovascular diseases. No improvement in myocardial viability was recorded in the patients receiving the biological therapy.

Conclusion. Thus, cardiac MRI showed the similar changes that failed to affect myocardial kinetics and ejection fraction in patients with RA during both methotrexate and infliximab therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, biological therapy, infliximab, cardiotoxicity, heart failure.

Распространенность системных и внесуставных проявлений ревматоидного артрита (РА), по данным исследований, составляет от 8 до 12% и ассоциируется с увеличением заболеваемости и ростом смертности [1–4]. Большинство внесуставных проявлений РА можно связать с увеличением активности заболевания и с такими маркерами воспаления, как высокий уровень ревматоидного фак-

тора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) [2, 5–7]; это позволяет сделать вывод, что ранняя агрессивная терапия РА должна снизить риск и тяжесть его системных и внесуставных проявлений.

Среди внесуставных проявлений РА в настоящий момент наибольшее значение имеет поражение сердечно-сосудистой системы, проявляющееся в виде перикардита,

миокардиодистрофии, миокардита, амилоидоза, васкулита, поражения клапанного аппарата сердца, сердечной недостаточности (СН) и ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 8].

Ревматические заболевания достоверно сокращают продолжительность жизни больных вследствие индуцирования раннего атеротромбоза, артериальной гипертензии и связанных с ними сосудистых катастроф [4, 9–12]. Получены данные, что развитие атеросклероза, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) при аутоиммунных процессах определяется не только классическими факторами риска, но и иммуновоспалительными механизмами патогенеза этих заболеваний [9, 11, 13]. В настоящее время общепризнано, что в патогенезе РА преобладает продукция цитокинов с провоспалительным, деструктивным действием, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, интерферон γ (ИФН γ) и др. На сегодняшний день существует немалое количество публикаций [14–24], объясняющих развитие ХСН и кардиомиопатии с участием цитокинов, и в частности ФНО α . Исследователи отмечают, что сывороточный уровень ФНО α прямо коррелирует с тяжестью СН. Действие цитокинов проявляется чаще всего в зоне образования через высокоспецифичные клеточные рецепторы в виде развития гипертрофии кардиомиоцитов и поражения их мембран, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления апоптоза кардиомиоцитов и избыточного развития внеклеточного коллагенового матрикса [15, 25]. В своих исследованиях W.S. Bradham и соавт. отмечают, что повышение уровня ФНО α может привести к ремоделированию миокарда левого желудочка (ЛЖ), его дилатации с последующей дисфункцией [16], путем активации рецепторов к ФНО α и запуска молекулярных и клеточных механизмов, в конечном итоге приводящих к изменению размеров кардиомиоцитов и их жизнеспособности. Н.Р. Gunasinghe и соавт. [19] доказали, что активация рецепторов ФНО α может вызвать индукцию протеолитических ферментов, в частности металлопротеиназ, что также способствует ремоделированию ЛЖ [26]. Сывороточный уровень ФНО α повышается у пациентов с ХСН и прямо коррелирует с тяжестью заболевания [19]. ФНО α продуцируется «поврежденным» сердцем (возможно, повышение связано со «стрессом» мышц) и может приводить к прогрессированию ХСН. Установлено, что ФНО α оказывает отрицательный инотропный эффект [24] и может вызвать патоморфологические изменения в миокарде, включая интерстициальный фиброз и апоптоз кардиомиоцитов. Таким образом, длительное воздействие ФНО α на миокард приводит, по мнению исследователей, к ремоделированию сердца, прогрессированию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ и тем самым способствует возникновению и прогрессированию ХСН [27].

С другой стороны, общие иммуновоспалительные механизмы патогенеза РА и атеросклероза [9, 13, 28–30] объясняют другую модель поражения сердечно-сосудистой системы — атеротромбоз. Доказано, что при РА имеет место повышенная экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), и эндотелина, обуславливающего вазоконстрикцию [31, 32]. Активация Т-лимфоцитов тоже имеет место как при атеросклерозе, так и при РА, что приводит к увеличению экспрессии рецепторов к ИЛ 2 [33]. Активация макрофагов и тучных клеток с высвобождением коллагена в пределах атеросклеротических бляшек приводит к

их дестабилизации [34]. Повышенный уровень цитокинов в крови вызывает целый спектр проатерогенных изменений, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперкоагуляция, перекисное окисление липидов, эндотелиальная дисфункция [13]. В результате этого даже во время «бессимптомной» фазы болезни разбалансированные уровни цитокинов приводят к повышенному риску развития атеросклероза.

Логично предположить, что, воздействуя на патогенетические механизмы РА, можно предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания. Учитывая значимую роль ФНО α в патогенезе как РА, так и ХСН, весьма заманчивым явилось предположение о том, что, понизив уровень ФНО α с помощью биотехнологических препаратов, можно улучшить течение сердечной недостаточности.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании АТТАСН (Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure), включавшем 150 пациентов с III и IV функциональными классами (ФК) ХСН, указывается на ухудшение самочувствия и повышение частоты госпитализаций, учащение случаев декомпенсации сердечной недостаточности [35]. Так, у группы пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом (ИФ) в дозировке 10 мг/кг, отмечалось ухудшение течения ХСН в 22% случаев на 14-й неделе и в 31% случаев на 28-й неделе лечения, а у пациентов, получавших ИФ в дозирове 5 мг/кг, — в 10 и 16% случаев соответственно. Более того, отмечены смертельные исходы в группе пациентов, получавших ИФ в дозировке 10 мг/кг, уже в первые 14 нед от начала лечения.

В исследованиях RECOVER и RENAISSANCE изучалось воздействие другого ингибитора ФНО α , этанерцепта (ЭЦ), на сердечно-сосудистую систему. В оба исследования были включены больные с II–IV ФК ХСН и фракцией выброса ЛЖ $\leq 30\%$, которые отличались только использованными дозами ЭЦ. В RECOVER больные получали плацебо или ЭЦ подкожно в дозе 25–50 мг каждую неделю. В исследовании RENAISSANCE больные получали плацебо или ЭЦ в дозе 50–75 мг/нед. Оба испытания были остановлены досрочно в связи с отсутствием преимуществ изучаемого вмешательства. ЭЦ не оказал влияния на клинический статус ни в RENAISSANCE, ни в RECOVER и не подействовал на конечную точку — случаи смерти или госпитализации из-за ХСН — в RENEWAL.

С другой стороны, некоторые из лекарств, используемых в качестве базисной противовоспалительной терапии, влияют на риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Так, V.P. van Halm и соавт. отметили достоверное снижение риска сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема метотрексата (МТ) по сравнению с пациентами, которые не принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [36]. Н.К. Choi и соавт. в своей работе также отметили снижение сердечно-сосудистой смертности при длительном использовании метотрексата [37]. S. Suissa и соавт. в своем исследовании отметили уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема БПВП [38], однако D.H. Solomon и соавт. зарегистрировали увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, которые в качестве базисной терапии получали циклоспорин, азатиоприн, лефлуномид [39]. В масштабном исследовании QUEST-RA прием метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина не ассоциировался с увеличением риска поражения сердечно-сосудистой системы.

Однако общепризнано, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) увеличивает риск развития ИМ [12, 40, 41]. Полагают, что они могут снижать ЦОГ 2-зависимый синтез простаглицина (PGI₂) клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ 1-зависимый синтез тромбосана (TxA₂) тромбоцитами, что потенциально может приводить к нарушению баланса PGI₂/TxA₂, а следовательно — к активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [42]. Интересны результаты метаанализа, проведенного Р. McGettigan и D. Henry [12], в котором оценивались данные 17 исследований случай—контроль (суммарно 86 193 больных с ИМ и 527 236 — группа контроля) и 6 крупных когортных исследований (375 619 — традиционные НПВП и 594 720 — контрольная группа). Согласно проведенному анализу относительный риск развития ИМ практически не был повышен при использовании напроксена — 0,97 (0,87—1,07), целекоксиба — 1,06 (0,91—1,23), пироксикама — 1,06 (0,7—1,59) и ибупрофена — 1,07 (0,97—1,18), насколько возрастал только на фоне приема мелоксикама — 1,25 (1,0—1,55), индометацина — 1,3 (1,07—1,6) и диклофенака — 1,4 (1,16—1,7).

Глюкокортикоиды (ГК) также могут увеличить риск возникновения кардиоваскулярной патологии путем повышения уровня атерогенных липопротеидов [43, 44]. Однако М. Voerg и соавт. в своем исследовании показали, что ГК могут способствовать нормализации липидных нарушений, связанных с высокой воспалительной активностью РА [45]. S. Suissa и соавт. и D.H. Solomon и соавт. в своих исследованиях отмечают уменьшение риска сердечно-сосудистых катастроф при длительном использовании ГК [38, 39]. В исследовании QUEST-RA долгосрочное использование ГК было независимо связано с уменьшением риска поражения сердечно-сосудистой системы, хотя это странно, так как длительный прием ГК способствует развитию артериальной гипертензии, миокардиодистрофии, аритмии, стероидного диабета. Имеются данные о том, что лечение ГК может приводить к требующей коррекции гипергликемии; риск ее развития снижается по мере увеличения длительности приема ГК [46].

При этом клинические изменения со стороны сердца, как правило, минимальны и редко выходят на первый план в общей картине основного заболевания. Системные и внесуставные проявления РА, в том числе и поражение сердца, определяют прогноз в целом, поэтому важно их раннее распознавание и целенаправленное лечение.

Цель исследования — оценить объем и характер поражения миокарда при различных вариантах течения РА и влияние базисной терапии.

Материал и методы

Всего в исследование включен 71 пациент. Все пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты, получающие биологическую терапию ИФ, 2-я группа — пациенты, получающие БПВП, 3-я группа — пациенты с ранним РА.

В 1-ю группу включено 27 больных (средний возраст 57±11,7 года) с диагнозом РА. Диагноз заболевания верифицирован на основании критериев ACR 1987 г. Длительность РА в среднем составила 7±6,2 года. Серопозитивность по РФ отмечена у 26 больных; I степень активности определена у 7, II — у 14, III — у 6 обследованных; II степень функциональной недостаточности суставов наблюда-

лась у 19, III степень — у 2 пациентов. Распределение по рентгенологическим стадиям: I стадия наблюдалась у 3, II стадия — у 13, III стадия — у 8, IV стадия — у 3 больных. Дозировка ИФ составила 3 мг/кг на введение, дополнительно все пациенты получали МТ в дозе 5—15 мг/нед. У 6 больных старше 56 лет имелись клинико-инструментальные признаки ИБС с СН I ФК по NYHA. У 14 пациентов верифицирована гипертоническая болезнь II степени.

Во 2-ю группу было включено 35 пациентов с РА, получавших базисную терапию МТ в дозе 7,5—15 мг/нед, сопоставимых по возрасту и длительности заболевания с исследуемой группой.

Дополнительно была выделена 3-я группа из 9 пациентов с ранним РА. Средний возраст составил 38±5,8 года. У пациентов этой группы заболеваний сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

Общая продолжительность периода наблюдения составила 6 мес. Контрольное обследование проводилось на момент рандомизации и через 6 мес лечения.

Уровень мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP) определяли на иммуноанализаторе Triage MeterPro (фирма Biosite, США). Показатель BNP ≥100 пг/мл с чувствительностью 90% и специфичностью 76% свидетельствует о наличии СН.

Всем пациентам выполнялись электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) в покое. ЭхоКГ позволила нам решить главную диагностическую задачу — уточнить сам факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики. Анализировались следующие показатели: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ЛЖ, диаметр левого предсердия (ЛП) по переднезадней оси, конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), диаметр правого предсердия (ПП) по поперечной оси, E/A (соотношение максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ и максимальной скорости кровотока во время предсердной систолы).

Для исследования минимальных изменений структуры и функции сердечной мышцы использовали МРТ высокого разрешения. Проводилась МРТ сердца с контрастированием 20 мл дотарема на аппарате Siemens Magnetom Sonata 1.5 T. Оценивались сократительная функция ЛЖ: КСР, КДР и УО, ФВ; масса миокарда, регионарная сократимость, перфузия миокарда. Использование контрастных веществ позволило увеличить контраст между миокардом и полостями сердца и оценить перфузию миокарда. Наряду с оценкой перфузии миокарда контрастная МРТ позволила проводить отсроченное сканирование для выявления участков с задержкой выведения контрастного вещества. Что чрезвычайно важно для нашего исследования, МРТ с контрастированием (поздним усилением) дотаремом позволила выявить минимальные регионарные fibрозные изменения в миокарде.

Результаты и обсуждение

Обследован 71 пациент. У всех пациентов оценивались факторы риска развития ХСН, такие как артериальная гипертензия, бессимптомная дисфункция и гипертрофия ЛЖ, ИБС и ИМ в анамнезе, сахарный диабет, алкого-

лизм, врожденные аномалии сердца, избыточная масса тела, гиподинамия, курение.

В группе пациентов, получающих биологическую терапию, у 51,8% регистрировались различные сердечно-сосудистые заболевания. В группе пациентов, получающих МТ, также в 51,4% случаев регистрировались сердечно-сосудистые заболевания. Как уже указывалось ранее, в группе раннего РА, состоявшей из 9 человек, заболеваний сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Характеристика групп представлена в табл. 1.

В группах 1 и 2 был проанализирован уровень BNP на момент рандомизации и спустя 6 мес наблюдения, в 3-й группе уровень BNP определялся только на момент рандомизации. Так, у больных 1-й группы уровень BNP не отличался от контрольных значений и составил $61,65 \pm 28,7$ пг/мл до начала лечения и $63,8 \pm 29,9$ пг/мл через полгода лечения ИФ ($p > 0,05$). Во 2-й группе уровень BNP составил $66,5 \pm 33,2$ и $60,7 \pm 29,4$ пг/мл соответственно. Однако в группе раннего РА был отмечен достоверно более низкий уровень BNP ($p < 0,05$), который составил $35,5 \pm 13,2$ пг/мл, что связано с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний и более молодым средним возрастом группы (рис. 1). Уровень BNP был выше у пациентов, у которых по данным ЭхоКГ регистрировалась диастолическая дисфункция, причем пациенты относились как к 1-й, так и ко 2-й группе, а возраст пациентов был > 52 лет. Зависимости BNP от активности заболевания и наличия внесуставных проявлений выявлено не было. Таким образом, мы не получили доказательств возникновения или прогрессирования СН с помощью высокочувствительного и специфичного биохимического маркера у пациентов 1-й и 2-й групп. Уровень BNP у пациентов 3-й группы оставался значительно ниже порогового уровня в 100 пг/мл.

По данным ЭхоКГ, выполненной как до, так и спустя 6 мес наблюдения, были выявлены следующие изменения. У пациентов 1-й и 2-й групп, имеющих в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы, отмечены отклонения от нормы по следующим показателям: расширение полости ЛЖ, повышение массы миокарда, наличие диастолической дисфункции ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ. Нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ зафиксировано не было. Отклонения от нормы регистрировались в первую очередь у пациентов, страдающих ИБС, гипертонической болезнью. У пациентов 3-й группы нарушений по данным ЭхоКГ выявлено не было, что связано с более молодым средним возрастом группы. Нарушения диастолической функции, гипертрофия миокарда ЛЖ имели отражение в показателях уровня BNP, но в большинстве своем не превышали общепринятой верхней границы нормы (< 100 пг/мл), что позволяло считать ХСН маловероятной.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=9)
Возраст, годы	$57 \pm 11,7$	$53 \pm 10,8$	$38 \pm 5,81$
Длительность заболевания, годы	$84 \pm 74,5$	$84 \pm 68,9$	4 ± 1
Системность	18 (66,6%)	29 (82,85%)	0
РФ	26 (96,3%)	29 (82,85%)	8 (88,8%)
ИБС	6 (22,2%)	12 (34,3%)	0
ГБ	14 (51,85%)	13 (37,14%)	0
ХСН	5 (18,5%)	7 (20%)	0

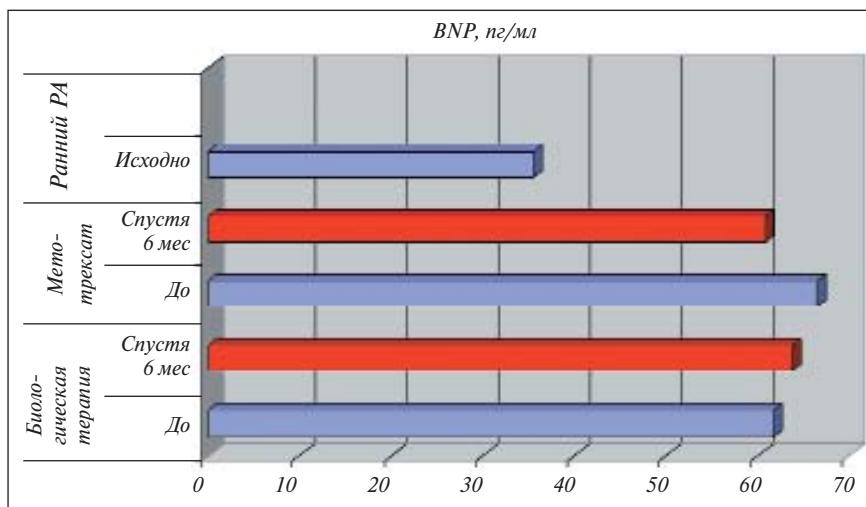


Рис. 1. Характеристика средних показателей BNP в группах

Данные ЭхоКГ на момент рандомизации и спустя 6 мес наблюдения представлены в табл. 2. Следует отметить отсутствие отрицательной динамики показателей жизнеспособности миокарда в 1-й и 2-й группах спустя 6 мес наблюдения.

По данным МРТ сердца с контрастированием у пациентов 1, 2 и 3-й групп без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы количественные показатели массы миокарда, объемов желудочков оставались в пределах нормальных значений. ФВ также оставалась в пределах нормы. Регистрировалось увеличение массы миокарда у пациентов с гипертонической болезнью, а также снижение ФВ до нижней границы нормы у пациентов с ИБС, которое соответствовало данным ЭхоКГ. Однако при отсроченном сканировании в раннюю и позднюю фазу после введения 20 мл дотарема у 24 пациентов из 1-й группы и у 30 пациентов из 2-й группы определялось диффузное интрамуральное накопление контрастного вещества в различных отделах миокарда ЛЖ с поражением от 1 до 4–5 сегментов, преимущественно в области перегородки и в базальном отделе, свидетельствующее о нарушении перфузии или увеличении объема внеклеточного пространства (рис. 2).

При повторном исследовании через 6 мес отмечено диффузное интрамуральное накопление контрастного вещества в тех же сегментах. В группе с ранним РА у 8 пациентов таких изменений не выявлено. Степень выявлен-

Таблица 2

Данные ЭхоКГ по группам, $M \pm SD$

Параметры	Группа 1		Группа 2		Группа 3 до
	до	спустя 6 мес	до	спустя 6 мес	
КДР ЛЖ, см	4,8±0,47	4,8±0,34	4,8±0,45	4,8±0,43	4,5±0,42
КСР ЛЖ, см	2,9±0,32	3±0,31	3±0,52	3±0,52	2,8±0,2
УО ЛЖ, мл	71±9,3	71±8,4	69±10,4	70±11,1	67±4,8
ФВ ЛЖ, %	67±4,2	66±4,1	64±7,9	64±7,9	67±3,2
ФУ ЛЖ, %	36±3,1	36±3,1	35±5,7	36±5,9	37±2,4
ТЗС ЛЖ диаст., мм	1,1±0,11	1,1±0,12	1,1±0,15	1,1±0,11	1,0±0,06
ТМЖП ЛЖ, мм	1,0±0,13	1,1±0,13	1,1±0,16	1,1±0,12	1,0±0,1
ЛП, см	3,6±0,41	3,8±0,38	3,4±0,45	3,5±0,37	3,3±0,48
КДР ПЖ, см	2,8±0,25	2,8±0,24	2,6±0,23	2,7±0,18	2,8±0,28
КДР ПП, см	3,8±0,34	3,9±0,35	3,9±0,48	3,8±0,39	3,8±0,34
Е/А	1±0,31	0,87±0,27	1±0,29	1±0,23	1,3±0,21

Примечание. ФУ ЛЖ — фракция укорочения левого желудочка. Остальные обозначения см. в тексте.

ных при контрастной МРТ изменений миокарда коррелировала с активностью заболевания и наличием внесуставных проявлений.

Полученные с помощью МРТ высокого разрешения и отсроченного контрастирования данные не позволяют однозначно утверждать, что локальные нарушения перфузии вызваны иммуновоспалительными механизмами РА. В связи с тем что большинство пациентов 1-й и 2-й групп имели заболевания сердечно-сосудистой системы, можно говорить о смешанном генезе их происхождения, что подтверждается данными, полученными в 3-й группе, в которой не было зафиксировано сердечно-сосудистых заболеваний и изменений в миокарде при выполнении МРТ.

На основании полученных данных можно предполагать, что выявленные изменения миокарда обусловлены как системными проявлениями РА, так и течением сопутствующей заболеваний, в первую очередь ИБС и гипертонической болезни. Таким образом, как цитокиновая модель, так и теория атеротромбоза вносят существенный вклад в формирование вышеописанных изменений.

Говорить о большей или меньшей степени кардиотоксичности ИФ или МТ также не представляется возможным в связи со схожестью изменений.

Следует отметить, что в группе больных, получающих ГИБП, нами не было зарегистрировано ухудшения течения СН, но также не зафиксировано ни одного случая улучшения показателей жизнеспособности миокарда, хотя, согласно цитокиновой теории, при применении ИФ должен снижаться уровень ФНО α и, соответственно, наблюдаться положительное влияние на сократительную функцию миокарда по данным клинического и инструментального исследования.

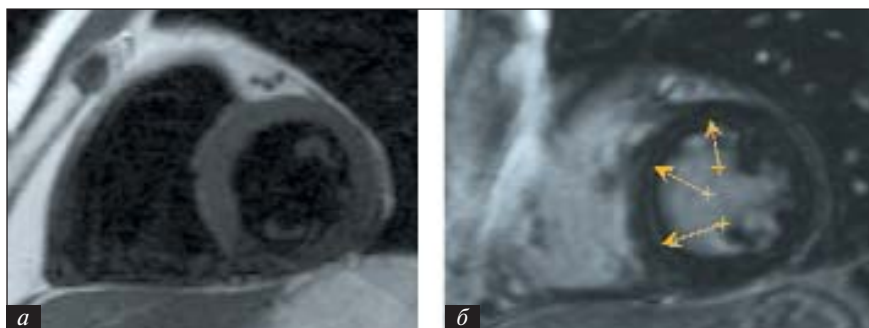


Рис. 2. Изображение сердца по короткой оси у пациента на фоне терапии инфликсимабом, полученное методом МРТ. а — без усиления; б — после усиления дотаремом

Сходные результаты получены профессором В.Ю. Маревым и соавт. [47]. Основываясь на цитокиновой теории, согласно которой высокий уровень ФНО α приводит к декомпенсации ХСН, автор предложил использовать пентоксифиллин (ПОФ). В связи с тем что ПОФ способен снижать уровень ФНО α и тем самым уменьшать его биологические эффекты, было обследовано 40 пациентов с ИБС и дилатационной кардиомиопатией, имеющих I—III ФК ХСН. За период наблюдения регистрировалось значимое снижение концентрации рецепторов ФНО α в группе получающих ПОФ, однако клинического улучшения течения ХСН не получено.

Результаты, полученные в нашей работе, не совпадают с данными исследования АПТАСН. По данным авторов, негативные клинические проявления, связанные с применением высоких доз ИФ, регистрировались не только во время его применения, но и спустя несколько месяцев после отмены препарата. Мы считаем, что декомпенсация ХСН в данном случае — не результат отрицательного воздействия ИФ на миокард, а проявление иммуносупрессии с развитием инфекционно-воспалительного процесса в миокарде, приводящего к ухудшению течения ХСН.

Что касается противопоказаний к применению ИФ у больных с ХСН III и IV ФК, по нашему мнению, вопрос не требует дискуссии и дополнительных исследований. Время дожития у больных с ХСН III и IV ФК в среднем составляет 5—7 лет, что гораздо меньше времени дожития при РА, в связи с чем назначение длительной и дорогостоящей биологической терапии нецелесообразно.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании у больных РА как на фоне терапии МТ, так и на фоне терапии ИФ по данным МРТ сердца были выявлены схожие изменения, не влияющие на кинетику миокарда и фракцию выброса. У пациентов с ранним РА без сердечно-сосуди-

стых заболеваний таких изменений не выявлено, что говорит в пользу цитокиновой теории и теории атеротромбоза в формировании описанных выше изменений. Однако отдать главенствующую роль какой-либо из них не представляется возможным. Для выявления субклинических изменений в миокарде нам потребовались высокоточные дорогостоящие методы диагностики, такие как МРТ, которые не всегда представлены в медицинских учреждениях. Однако ЭхоКГ с последующим количественным определением уровня VNP, отражающего ФК ХСН, может быть выполнена практически на любом этапе обследования и является необходимой для исключения осложнений базисной терапии МТ или биологической терапии ИФ.

ЛИТЕРАТУРА

- Lindqvist E., Saxne T., Geborek P. et al. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1055—9.
- Turesson C., Eberhardt K., Jacobsson L.T.H. et al. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1543—4.
- Turesson C., Jacobsson L.T.H. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;334:65—72.
- Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62—7.
- Baecklund E., Iliadou A., Askling J. et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:692—701.
- Hannawi S., Haluska B., Marwick T.N. et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthr Res Ther* 2007;9:116.
- Jonsson T. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:372—5.
- Voskuyl A.E., Zwinderman A.H., Westedt M.L. et al. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:266—71.
- Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестн РАМН* 2003;7:6—10.
- Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthr Rheum* 2002;46:2010—9.
- Kaplan M.J. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2006;18(3):289—97.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296(13):1633—44.
- Pasceri V., Yeh E.T.H. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124—6.
- Aikawa R., Nitta-Komatsubara Y., Kudoh S. et al. Reactive oxygen species induce cardiomyocyte apoptosis partly through TNF-alpha. *Cytokine* 2002;18:179—83.
- Bozkurt B., Torre-Aminore G., Smith Warren M. et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044—7.
- Bradham W.S., Bozkurt B., Guanasinghe H. et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002;53:822—30.
- Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. ATTACH Investigators 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.
- Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J. et al. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6753—7.
- Gunasinghe H.R., Coker M.L., Thorp A.J. et al. Increased matrix metalloproteinase plasma levels in patients with congestive heart failure: relation to cytokine activation. *Circulation* 2000;102:403.
- Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236—41.
- Packer M. Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure: a historical and philosophical perspective. *Circulation* 1990;82(Suppl.):1—6.
- Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Amer Coll Cardiol* 1996;27:1201—6.
- Torre-Amione G., Voelkel M.T., Farmer J.A. Role of tumor necrosis factor-alpha in the progression of heart failure: therapeutic implications. *Drugs* 2000;59:745—51.
- Yokoyama T., Vaca L., Rossen R.D. et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303—12.
- Firestein G.S. Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999;103:3—4.
- Maini R.N., St. Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:932—9.
- Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Юшук Е.Н. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. *Рац фарм в кардиол* 2006;4:63—70.
- Manzi S., Wasko M.C. Inflammation-mediated rheumatic disease and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321—5.
- Moulton K.S., Heller E., Konerding M.A. et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999;99:1726—32.
- Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957—63.
- Oppenheimer-Marks N., Lipsky P.E. Adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998;20:95—114.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflam-

- matory disease. N Engl J Med 1999;340:115–26.
33. Van der Wal A.C., Piek J.J., de Boer O.J. et al. Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. Heart 1998;80:14–8.
34. Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994;89:36–44.
35. 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.
36. Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthr Res Ther 2006;8(5):151–6.
37. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;9:1173–7.
38. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. et al. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthr Rheum 2006;55:531–6.
39. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:3790–8.
40. Johnsen S.P., Larsson H., Tarone R.E. et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2005;165:978–84.
41. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative metaanalysis. Lancet 2004;364:2021–9.
42. McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX) - 2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:272–7.
43. Kumeda Y., Inaba M., Goto H. et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2002;46:1489–97.
44. Maxwell S.R., Moots R.J., Kendall M.J. et al. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? Postgrad Med J 1994;70:863–70.
45. Boers M., Nurmahamed M.T., Doelman C.J.A. et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:842–5.
46. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. Arch Intern Med 1994;154:97–101.
47. Сычев А.В., Мареев В.Ю. Влияние пентоксифиллина на жизнеспособность миокарда у больных ХСН на основании результатов добутаминовой стресс-эхокардиографии. Сердечная недостаточность 2010;2(58):97–102.

О.А. Румянцева¹, А.Г. Бочкова¹, К.Х. Кузикянц¹, А.В. Левшакова², Ш.Ф. Эрдес¹, Е.Л. Насонов¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва,

²Научный центр неврологии РАМН, Москва

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Контакты: Оксана Алексеевна Румянцева oxi-69@mail.ru

Цель. Длительность непрерывного применения инфликсимаба (ИФ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) составляет более 8 лет. Эффективность ИФ у большинства больных сохраняется на протяжении длительной регулярной терапии. Целью нашего наблюдения была оценка эффективности и безопасности длительной терапии ИФ у больных АС, особенно у больных с перерывами в лечении ≥ 16 нед, анализ влияния препарата на различные клинические проявления АС.

Материал и методы. В наблюдение включено 62 больных с достоверным диагнозом АС (Нью-Йоркские критерии 1984 г.), у которых проводилось длительное (≥ 1 года) регулярное лечение ИФ в кабинете антицитокиновой терапии НИИР РАМН. Доза ИФ составляла 5 мг/кг. У всех пациентов исходно и перед каждой инфузией оценивались следующие показатели: индексы BASDAI, BASFI, глобальная оценка активности АС, число воспаленных суставов, энтезисов, СОЭ. Улучшение определялось по критериям ASAS. Эффективность определялась по максимальному улучшению по критериям ASAS, которое наблюдалось не менее чем на 75% визитов. Учитывались следующие клинические проявления АС: спондилит, периферический артрит, коксит, дактилит, энтезит пяток, увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника. Отдельно из основной группы была выделена подгруппа из 17 больных, у которых имелось вынужденное увеличение интервалов между инфузиями ИФ от 16 нед до 3 лет.

Результаты. Средний возраст всех пациентов составил 32,7 года, средняя длительность АС — 13,4 года, средняя длительность лечения — 2,5 года. Более 3 лет терапия проводилась у 13 больных, более 5 лет — у 22 больных. В зависимости от ответа на терапию все пациенты были разделены на 3 группы: 1) с улучшением ASAS 40; 2) с частичной ремиссией; 3) с вторичной неэффективностью. Частичная ремиссия наблюдалась у 35 (57%) больных, улучшение ASAS 40 — у 15 (24%), вторичная неэффективность развилась у 12 (19%) больных. В группе пациентов, достигших частичной ремиссии, достоверно реже наблюдался периферический артрит по сравнению с пациентами, достигшими 40% улучшения, и с пациентами, у которых развилась вторичная неэффективность ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Причинами временного перерыва в терапии ИФ были: отсутствие препарата ($n=11$), вираж пробы Манту ($n=2$), беременность ($n=2$), нежелательные явления ($n=2$). Средняя длительность перерыва терапии составила 20,7 (16–144) нед. После возобновления терапии у всех больных сохранялась стабильная эффективность ИФ. При проведении первой инфузии после перерыва всем пациентам назначалась премедикация блокатором H1-гистаминовых рецепторов — цитеризином — в дозе 10 мг/сут, у 10 пациентов дополнительно проводилась премедикация глюкокортикоидами (ГК). Инфузионные реакции наблюдались у 4 (24%) больных во время проведения второй (после перерыва) инфузии без проведения премедикации ГК. ИФ был отменен из-за инфузионных реакций у 2 (12%) из этих больных.

Выводы. У большинства больных АС на фоне длительной терапии ИФ удалось достичь стойкой частичной ремиссии. У больных с периферическим артритом чаще наступала вторичная неэффективность ИФ. При вынужденном перерыве в лечении эффективность ИФ после возобновления терапии не снижалась, а переносимость несколько ухудшалась — инфузионные реакции на-