

А.В. Петров
А.А. Алексеева

Крымский государственный
медицинский университет

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
эхокардиография,
гипертрофия левого
желудочка, криоглобулины,
антикардиолипиновые
антитела, белки теплового
шока, гидроксихлорохин.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ ГЕОМЕТРИИ МИОКАРДА И ЭКСПРЕССИЯ НЕКОТОРЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Резюме. В результате 12-месячного наблюдения 129 больных ревматоидным артритом (РА) и 32 практически здоровых лиц контрольной группы выявлены особенности изменений эхографических показателей структуры и функции миокарда левого желудочка и нарушений сердечного ритма при РА. Установлена взаимосвязь между формированием характерной для больных РА эксцентрической гипертрофии левого желудочка и повышением в крови концентрации криоглобулинов и титров антител к кардиолипину и белку теплового шока, ассоциированного с бактериальным эндотоксином, а также продемонстрирована возможность снижения продукции этих иммунных факторов при включении в комплекс терапии больных РА гидроксихлорохина в суточной дозе 400 мг.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание ревматологов привлечено к проблеме поражения сердечно-сосудистой системы при ревматоидном артрите (РА), что обусловлено превалированием в структуре смертности больных РА причин, связанных с нежелательными кардиоваскулярными событиями, а также сниженной продолжительностью жизни больных РА, которая в среднем оценивается на 10–15 лет ниже ожидаемой (Boers M. et al., 2004; Krishnan E. et al., 2004). Среди основных процессов, лежащих в основе поражения сердечно-сосудистой системы при РА, рассматриваются ускорение атеросклеротического процесса и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях значительно выраженного системного воспалительного процесса (Del Rincon I.D. et al., 2001; Nicola P.J. et al., 2005).

Поражение миокарда развивается у многих больных РА, иногда сопровождается минимально и умеренно выраженными повреждениями клапанного аппарата, протекает латентно на фоне сниженной физической активности пациентов, маскируется клинически более явными проявлениями суставного процесса и обычно клинически манифестируется в позднем периоде заболевания в виде явлений застойной сердечной недостаточности и нарушений ритма. Как отмечают некоторые исследователи, этот процесс слабо контролируется небиологическими базисными препаратами, а при применении блокаторов факторов некроза опухоли-альфа существует определенный риск обострения симптомов хронической сердечной недостаточности

(ХСН) (Wolfe F., Michaud K., 2004; Nicola P.J. et al., 2005; Jacobsson L.T. et al., 2007). В настоящее время не идентифицированы патогенетические иммунные механизмы поражения миокарда при РА, также остается неясным вопрос о возможности прогноза и предупреждения развития ХСН у больных РА.

В настоящей работе проведена оценка ранних проявлений структурно-функциональных нарушений миокарда у больных РА в сопоставлении с выраженностью экспрессии некоторых гуморальных иммунных факторов, обладающих определенным тропизмом к миокарду, в частности криоглобулинов (КГ), антикардиолипиновых антител (анти-КЛ) и антител к белкам теплового шока.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты обследования 129 больных с диагнозом РА, установленным согласно классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (Arnett F.C. et al., 1987) и 32 практически здоровых лиц, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с наблюдаемыми больными РА. Среди наблюдаемых больных РА женщины составляли 89,2%, мужчины — 10,8%. В исследование были включены пациенты в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст — 46,28 года). По длительности заболевания все обследованные разделились на три группы: с продолжительностью заболевания от 6 мес до 5 лет — 42 (32,6%), с длительностью заболевания от 5 лет

до 10 лет — 42 (32,6%), с длительностью заболевания более 10 лет — 45 (34,9%) пациентов. Все больные принимали стандартизированную терапию РА, включавшую метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой в еженедельной дозе от 5 до 20 мг (на протяжении 4 дней в неделю, кроме дней приема метотрексата), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по мере потребности в средних и низких суточных дозировках, часть больных принимали пероральные глюкокортикоиды (ГК) в дозах от 2,5 до 10 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). Активность воспалительного процесса у наблюдаемых пациентов соответствовала низкой и средней степени активности (индекс DAS28 не превышал 4). У большинства (71,3%) больных отмечали I степень активности, клинико-лабораторные показатели остальных (28,7%) участников исследования укладывались в рамки II степени активности воспалительного процесса. Большинство (80,6%) больных имели позитивный РФ и лишь у 19,4% наблюдался серонегативный вариант РА. Системные проявления РА отмечались у 63 (48,8%) пациентов в виде синдрома Рейно (36,4%), анемии (34,9%), миопатии (24,8%), лимфоаденопатии (18,6%), ревматоидных узелков (11,6%), нейропатии, включая туннельные синдромы (9,3%), перикардит (6,2%), синдром Шегрена (1,6%). Следует отметить, что перикардит, выявленный у 8 больных, являлся исключительно инструментальной находкой при проведении эхоКГ и не имел клинической симптоматики.

В исследование не включались пациенты, имеющие следующие состояния (заболевания): системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, онкологические и лимфо-пролиферативные процессы, сахарный диабет I и II типа (за исключением нарушенной толерантности к глюкозе при нормальной глюкозе крови натощак), высокую степень активности воспалительного процесса и активные системные проявления, требующие назначения или повышения доз ГК или изменения базисной терапии РА, тяжелые сопутствующие заболевания с клинически значимой функциональной недостаточностью внутренних органов, ХСН II функционального класса и более по NYHA, клинически манифестную ишемическую болезнь сердца, постоянный эктопический (несинусовый) ритм сердца по данным электрокардиограммы (ЭКГ), неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ) и гемодинамически значимые пороки сердца.

Кроме общепринятого клинического и лабораторного исследований, у всех больных проводили эхокардиографию (эхоКГ) и холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМЭКГ) и артериального давления (АД). Также определяли концентрации КГ в сыворотке крови по методике А.Е. Kalavidouris и R.L. Jonson в модификации Н.А. Константиновой (Kalavidouris A.E., Johnson R.L., 1978; Константинова Н.А., 1998), концентрации IgG- и IgM-анти-КЛ и IgG-, IgM- и IgA-антител к относящемуся к семейству белков тепло-

вого шока hsp60 эндотоксин-ассоциированному протеину клеточной стенки *E. coli* (анти-ЭП) иммуноферментным методом (Khalili A., Cooper R.C., 1991; Гордиенко А.И., 2000).

В исследовании применяли методы вариационной статистики, корреляционного анализа, для оценки достоверности различий между сравниваемыми средними значениями величин применяли непараметрический критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении эхоКГ у 70,2% больных РА выявлены различные структурные патологические изменения, среди которых наиболее часто наблюдались: гемодинамически незначимые повреждения клапанного аппарата (в 45,7% случаев) в виде уплотнения, фиброза, пролапса створок митрального и аортального клапанов с явлениями подклапанной регургитации; дополнительные хорды в левом желудочке (11,6%); субклинический перикардит в виде накопления свободной жидкости в полости перикарда (7,8%); уплотнение стенок восходящей части аорты (20,2%) и легочная гипертензия (2,3%). Как следует из данных, представленных в табл. 1. у больных РА по сравнению с контрольной группой определялось ($p < 0,05-0,01$) увеличение размеров полостей сердца, уменьшение фракции выброса (ФВ), нарушение диастолической функции левого желудочка (снижение скорости раннего диастолического наполнения, увеличение скорости потока А вследствие систолы предсердий, уменьшение величины отношения Е/А и удлинение периода изоволюмической релаксации), а также признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в виде утолщения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) сердца.

Среди наблюдавшихся больных РА ГЛЖ была диагностирована у 64,3% пациентов. При этом определялись следующие типы нарушения геометрии миокарда: эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГЛЖ) — у 47 (36,4%), концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ) — у 29 (22,5%), концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ) — у 4 (3,1%) пациентов.

Учитывая то, что среди наблюдавшихся больных РА у достаточно большей части пациентов отмечали повышение АД, было проведено изучение частоты типов нарушения геометрии миокарда левого желудочка в двух когортах пациентов: у 41 больного РА без сопутствующей АГ и 33 больных РА — с сопутствующей АГ. У больных РА без сопутствующей АГ в 58,5% случаев наблюдалась нормальная геометрия миокарда, частота ГЛЖ составила 41,5%, среди которой преобладал вариант ЭГЛЖ (у 34,2% больных), а КГЛЖ и КРЛЖ определялись в небольшом количестве случаев (4,9 и 2,4% соответственно). У 81,8% больных РА с сопутствующей АГ наблюдалась ГЛЖ. В этой категории пациентов чаще отмечалась КГЛЖ (54,55%), а ЭГЛЖ — у 24,2% пациентов. Полученные данные указывают на то, что

эксцентрический тип ГЛЖ, который наблюдался примерно у ¼ больных РА в сочетании с АГ и ½ — без сопутствующей АГ, является наиболее характерным для РА по сравнению с другими типами нарушения геометрии левого желудочка и, вероятно, связан с активным иммуновоспалительным процессом, не завися от наличия или отсутствия АГ.

При проведении анализа изменений эхоКГ-показателей в зависимости от длительности РА установлено (табл. 2), что признаки ЭГЛЖ у больных РА во все периоды заболевания выявлялись достоверно чаще по сравнению с контрольной группой. Частота этого вида ГЛЖ была примерно одинаковой как в ранних, так и в поздних стадиях заболевания, в то время как распространенность концентрических типов ремоделирования миокарда левого желудочка росла по мере увеличения длительности заболевания.

Развитие ГЛЖ как по эксцентрическому, так и по концентрическому типу сопровождалось у больных РА достоверным повышением частоты выявления большинства видов нарушения сердечного ритма и проводимости при проведении ХМЭКГ (табл. 3). В то же время при ЭГЛЖ достоверно чаще наблюдались ранние желудочковые экстрасистолы (43,5% против 20,7% при КГЛЖ; $p < 0,05$) и случаи удлинения интервала P–Q (43,5% против 20,7% при КГЛЖ; $p < 0,05$).

При изучении содержания в крови изучаемых гуморальных факторов иммунитета у больных РА установлено повышение концентрации КГ в сыворотке

крови ($98,78 \pm 5,81$ мкг/мл против $48,72 \pm 2,09$ в контрольной группе; $p < 0,01$), IgM- и IgG-анти-КЛ (соответственно $5,81 \pm 0,43$ и $6,13 \pm 0,51$ ЕД/мл против $2,17 \pm 0,19$ и $2,44 \pm 0,22$ ЕД/мл; $p < 0,01$), и IgM- и IgG-анти-ЭП (соответственно $0,288 \pm 0,016$ и $0,658 \pm 0,032$ ед. опт. пл. против $0,215 \pm 0,02$ и $0,364 \pm 0,031$ ед. опт. пл.; $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

При определении зависимости между степенью изменений гуморальных факторов иммунитета и морфофункциональными показателями миокарда у больных РА были применены два подхода: изучение корреляционной связи между изменением отдельных показателей с помощью многофакторного регрессионного анализа и сравнение иммунных показателей среди групп пациентов с различными типами нарушения геометрии левого желудочка.

При проведении многофакторного анализа корреляционные связи с абсолютными значениями силы $r > 5$ выявлены между величиной ОТС и уровнем КГ ($r = 0,718854$; $p = 0,003767$); величиной E/A и сывороточными концентрациями IgG-анти-ЭП ($r = -0,6575$; $p = 0,011$), IgM- анти-КЛ ($r = -0,5786$; $p = 0,030$) и КГ ($r = -0,5544$; $p = 0,040$); удлинением периода изоволюмической релаксации и сывороточным уровнем КГ ($r = 0,68579$; $p = 0,006778$); удлинением времени раннедиастолического потока и концентрацией КГ ($r = 0,6644$; $p = 0,010$); концентрацией IgM- анти-КЛ и суправентрикулярной одиночной экстрасистолией (ЭС, $r = 0,50$; $p = 0,000456$), ранними желудочковыми ЭС ($r = 0,525240$; $p = 0,000178$) и удлинением интервала P–Q ($r = 0,519647$; $p = 0,030353$);

Таблица 1

ЭхоКГ-показатели у больных РА		
Показатель	Больные РА (n=129)	Контрольная группа (n=32)
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	4,92±0,03	4,82±0,06
Конечно-диастолический объем левого желудочка, см	114±1,84*	109,21±3,08*
Конечно-систолический размер левого желудочка, мл	3,24±0,04*	3,09±0,07*
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	43,03±1,11*	38,45±2,0*
Ударный объем, мл	71,72±1,10	70,75±2,00
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,98±0,01**	0,87±0,02**
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,01±0,01**	0,88±0,02**
Масса миокарда левого желудочка, г	209,30±4,82**	167,55±7,14**
ИММ ЛЖ	119,94±2,50**	94,41±3,40**
ОТС ЛЖ	0,41±0,01**	0,36±0,01**
Фракция выброса, %	63,64±0,53*	66,56±0,78*
Диаметр аорты, см	3,07±0,03*	2,93±0,04*
Диаметр левого предсердия, см	3,70±0,03*	3,55±0,03*
Диаметр правого желудочка, см	2,27±0,03**	2,03±0,05**
Пиковая скорость трансмитрального потока E, м/с	0,74±0,01**	0,83±0,01**
Пиковая скорость трансмитрального потока A, м/с	0,72±0,01**	0,57±0,01**
E/A	1,06±0,03**	1,45±0,01**
Время изоволюмического расслабления, мс	91,16±1,91**	77,86±0,87**
Время замедления пика E, мс	165,03±2,08**	144,42±1,05**

Достоверность различий в значении показателя между группами: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$.

Таблица 2

Частота различных типов геометрии миокарда у больных РА с различной длительностью заболевания				
Тип нарушения геометрии	Больные с длительностью РА < 5 лет (n=42)	Больные с длительностью РА 5–10 лет (n=42)	Больные с длительностью РА > 10 лет (n=45)	Контрольная группа (n=32)
ЭГЛЖ, %	38,1*	40,5*	33,2*	12,5
КГЛЖ, %	9,5*	19,1*	37,8**	0,0
КРЛЖ, %	0,0	1,8	6,7*	0,0
Нормальная геометрия, %	52,4	38,1*	24,4*	87,5

Достоверность различий в значении показателя в группе по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$.

Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных РА

Вид аритмии	Больные с нормальной геометрией миокарда левого желудочка (n=50)	Больные с КГЛЖ (n=29)	Больные с ЭГЛЖ (n=46)	Контрольная группа (n=32)
Суправентрикулярная экстрасистолия (ЭС-единичная), %	54,0	69,0	89,1	56,3
Суправентрикулярная ЭС (частая – 100–1000/24 ч)	12,0*	20,7*	30,4***	6,3
Наджелудочковая тахикардия, %	0,0	3,5	6,5**	0,0
Желудочковая ЭС (единичная), %	62,0*	82,8*	91,3*	25,0
Желудочковая ЭС (частая – свыше 30/ч), %	4,0	17,2**	17,4**	0,0
Желудочковая ЭС – бигеминия, %	4,0	10,3**	8,7**	0,0
Желудочковая ЭС – тригеминия, %	0,0	13,8**	10,9**	0,0
Политропная желудочковая ЭС, %	0,0	6,9^	2,2	3,1
Групповая желудочковая ЭС, %	0,0	17,3***	17,4***	0,0
Парная желудочковая ЭС, %	6,0*	20,7***	21,7***	0,0
Желудочковая ЭС типа R on T, %	6,0*	20,7***	43,5***	0,0
Пароксизм желудочковой тахикардии, %	0,0	6,9**	2,2	0,0
Блокада правой ножки пучка Гиса, %	0,0	0,0	4,4	0,0
Блокада левой ножки передней ветви пучка Гиса, %	2,0	0,0	4,4	0,0
AV-блокада IP степени, %	2,0	3,5	8,7**	0,0

Достоверность различий в значении показателя в группе по сравнению с контрольной: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$; достоверность различий в значении показателя в группе по сравнению с группой больных РА с нормальной геометрией миокарда левого желудочка: ^ $p < 0,05$ и ^^ $p < 0,01$.

концентрацией IgG- анти-КЛ и ранними желудочковыми ЭС ($r=0,607806$; $p=0,00007$); уровнем КГ и ранними желудочковыми ЭС ($r=0,778046$; $p=0,000$). Затем был проведен сравнительный анализ сывороточных концентраций изучаемых гуморальных иммунных факторов у больных с ЭГЛЖ, КГЛЖ и нормальной геометрией миокарда левого желудочка, который показал, что в наибольшей степени уровень продукции большинства гуморальных факторов иммунитета был повышен у больных РА с ЭГЛЖ (табл. 4). У больных РА с ЭГЛЖ было достоверно ($p < 0,05$) выше содержание в сыворотке крови КГ по сравнению с пациентами с нормальной геометрией левого желудочка, IgM- и IgG-анти-КЛ по сравнению с больными с нормальной геометрией левого желудочка и КГЛЖ и IgM- и IgG-анти-ЭП по сравнению с пациентами с КГЛЖ. Интересным представляется тот факт, что такие широко применяемые у больных РА серологические тесты, как ревматоидный фактор (РФ) и С-реактивный белок (СРБ), достоверно не отличались у пациентов с различными типами геометрии левого желудочка, также, как и сила корреляционной связи между повышением их титров и отдельными морфофункциональными эхоКГ-показателями и частотой различных видов нарушения сердечного ритма и проводимости не превышала значения 0,4.

Таким образом, при РА повышение сывороточных уровней целого ряда гуморальных иммунных факторов (антикардиолипидных антител, криоглобулинов, антител к белкам теплового шока) ассоциируется с развитием ЭГЛЖ, которая не зависит от сопутствующей АГ и связана с иммуновоспалительным процессом и сопровождается патологическими изменениями целого ряда эхоКГ-морфофункциональных показателей и нарушений ритма, что свидетельствует о патогенетической роли этих гуморальных факторов в формировании ревматоидной кардиопатии, прогрессировании дезадаптивного типа нарушения геометрии сердца с тенденцией к расширению его камер и нару-

шению систолической и диастолической функций миокарда.

С целью изучения возможности коррекции продукции указанных гуморальных иммунных факторов было проведено изучение влияния гидроксихлорохина (ГХ) на показатели гуморального иммунитета и динамику морфофункциональных показателей миокарда у больных РА. Для этого из числа обследованных нами была отобрана группа больных, состоящая из 42 пациентов, имеющих высокие титры анти-КЛ и КГ, а также признаки ЭГЛЖ, которые были разделены на две группы. В лечение 1-й группы больных (23 пациента) был включен ГХ в суточной дозе 400 мг при сохранении неизменной схемы применения метотрексата, фолиевой кислоты, НПВП и ГК в низких дозах. Результаты лечения 1-й группы больных сравнивались со 2-й группой, состоявшей из 19 пациентов, которые не имели достоверных различий в уровне изучаемых гуморальных факторов иммунитета, СРБ, РФ, а также были сопоставимы по основным морфофункциональным показателям миокарда. Всем больным РА спустя 12 мес наблюдения повторно проводили исследование РФ, СРБ, КГ, анти-КЛ и анти-АП, эхоКГ и ХМЭКГ.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, в результате применения ГХ у больных 1-й группы отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания в сыворотке крови многих изучаемых иммунных гуморальных факторов: КГ, IgM-анти-КЛ и IgG-, IgM- и IgA-анти-АП, в то время как тенденция к снижению титров РФ и СРБ была статистически не значимой. У больных 2-й группы, напротив, несмотря на замедление СОЭ и отсутствие изменения уровней СРБ и РФ в течение 12-месячного периода наблюдалось достоверное ($< 0,05-0,01$) повышение IgM- и IgG-анти-КЛ и IgA-анти-АП.

Применение ГХ в комбинации с метотрексатом у пациентов 1-й клинической группы не привело к значимой достоверной динамике структурно-функциональных величин миокарда, за исключением некоторых положительных

Зависимость сывороточных концентраций гуморальных факторов иммунитета у больных с различными типами нарушения геометрии миокарда левого желудочка

Иммунные показатели	Больные с ЭГЛЖ (n=46)	Больные с КГЛЖ (n=29)	Больные с нормальной геометрией миокарда левого желудочка (n=50)	Контрольная группа (n=32)
IgM-анти-КЛ, ЕД/мл	7,05±0,81***^z	5,19±0,57**	4,89±0,68*	2,17±0,19
IgG-анти-КЛ, ЕД/мл	7,34±1,19***^z	5,3±0,59**	5,21±0,59*	2,44±0,22
КГ, мкг/мл	111,63±9,86*^z	101,26±12,29*	84,74±8,98*	48,72±2,09
IgA-анти-ЭП, ед. опт. пл.	0,286±0,022	0,295±0,023	0,284±0,022	0,235±0,026
IgM-анти-ЭП, ед. опт. пл.	0,320±0,031*^z	0,251±0,03*	0,284±0,024*	0,215±0,02
IgG-анти-ЭП, ед. опт. пл.	0,710±0,055**	0,592±0,056**	0,677±0,055*	0,364±0,031
РФ, ЕД/мл	138,4±28,9**	94,5±22,5**	94,2±15,1**	9,0±0,7
СРБ, мг/л	32,3±4,2**	28,5± 2,8**	28,1±3,3**	3,8±0,5

Достоверность различий в значении показателя в группе по сравнению с контрольной группой: *p<0,05 и **p<0,01; достоверность различий в значении показателя в группе по сравнению с группой больных РА с нормальной геометрией миокарда левого желудочка: ^p<0,05; достоверность различий в значении показателя в группах больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ: *p<0,05.

Таблиця 5

Динамика содержания гуморальных иммунных факторов в течение 12-месячной терапии ГХ больных РА

Иммунный показатель	1-я группа (n=23)		2-я группа (n=19)	
	До лечения ГХ	После лечения ГХ	В начале наблюдения	Через 12 мес
IgM-анти-КЛ, ЕД/мл	8,5±1,3	6,4±0,8*	5,8±0,9	7,6±0,5**
IgG-анти-КЛ, ЕД/мл.	9,8±2,2	7,7±1,2	5,2±0,8	6,3±0,9
КГ, мкг/мл.	113,4±13,5	79,4±8,7*	113,5±15,7	98,4±8,4
IgA-анти-ЭП, ед. опт. пл.	0,31±0,01	0,24±0,02*	0,24±0,03	0,31±0,02**
IgM-анти-ЭП, ед. опт. пл.	0,37±0,04	0,34±0,03	0,26±0,04	0,24±0,03
IgG-анти-ЭП, ед. опт. пл.	0,67±0,05	0,60±0,04*	0,79±0,10	0,68±0,06
РФ, ЕД/мл	114,1±254,0	108,1±18,9	82,5±17,3	76,1±13,7
СРБ, мг/л	35,1±7,2	30,3±3,8	29,5±4,1	28,0±4,7

Достоверность различий значений показателей в группах больных в начале 12-месячного периода наблюдения и в конце периода наблюдения: *p<0,05 и **p<0,01.

ных изменений параметров диастолической функции миокарда: увеличение скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка — $0,84 \pm 0,02$ м/с (по сравнению с $0,80 \pm 0,02$ м/с до лечения; $p < 0,01$) и уменьшение периода изоволюмической релаксации — $83,04 \pm 1,4$ мс (по сравнению с $86,21 \pm 1,86$ мс до лечения; $p < 0,05$). В то же время у больных 2-й группы спустя 12 мес были выявлены отрицательные изменения показателей эхоКГ, отражающие естественное прогрессирование явлений ЭГЛЖ. У этих пациентов за 12-месячный период произошло повышение ИММ ЛЖ в 1,1 раза ($p < 0,01$) и ОТС — в 1,1 раза ($p < 0,01$), что сопровождалось снижением соотношения E/A на 10,62% ($p < 0,01$) и увеличением времени изоволюмического расслабления и замедления пика E (соответственно на 12,0 и 6,7%; $p < 0,01$), а также увеличением диаметра левого предсердия ($3,9 \pm 0,1$ см против $3,7 \pm 0,1$ см в начале 12-месячного периода наблюдения; $p < 0,01$).

Полученные данные демонстрируют возможность коррекции выявленных нарушений гуморального звена иммунной системы у больных РА. Добавление ГХ к базисной терапии метотрексатом способствовало снижению продукции изучаемых гуморальных иммунных факторов и сопровождалось замедлением эхоКГ-оцениваемых признаков прогрессирования ЭГЛЖ.

ВЫВОДЫ

Системные проявления РА в настоящее время рассматриваются как патогенетически гетерогенные синдромы, течение и прогноз которых не всег-

да зависит от степени остроты воспалительного процесса в суставах (Коваленко В.Н. и соавт., 2001). В самом деле, если развитие ревматоидного полиартрита связывается с преимущественной активацией Т-клеточно-макрофагального звена иммунитета, то круг иммунопатологических механизмов при системных проявлениях РА гораздо шире (Dorner T., 2006; Toh M.L., Miossec P., 2007). В настоящем исследовании продемонстрировано, что ассоциированное с РА поражение миокарда сопровождается более выраженной активацией отдельных компонентов В-клеточного звена. Характерный для всех временных периодов РА и не зависящий от факта наличия сопутствующей АГ, эксцентрический тип ГЛЖ ассоциируется с повышенной экспрессией некоторых потенциально агрессивных для сосудистой стенки и миокарда аутоиммунных агентов: КГ, анти-КЛ и антител к белку теплового шока hsp60. Между тем, как оказалось, корреляционная связь между эхоКГ-показателями, характеризующими состояние миокарда левого желудочка, и такими общепринятыми маркерами ревматоидного воспаления и сосудистого риска, как РФ и СРБ, не является статистически значимой.

Другой стороной проблемы поражения сердца при РА является отсутствие патогенетически обоснованных подходов к лечению ревматоидной кардиопатии и профилактики формирования ХСН, связанных с воздействием на лежащий в ее основе иммуновоспалительный процесс. В этой связи определенный интерес представляют данные настоящего исследования, в котором применение ГХ

в течение 12 мес привело к ограничению продукции КГ, антикардиолипиновых антител и антител к белку теплового шока. Подобное воздействие на гуморальный иммунитет сопровождалось тенденцией к замедлению прогрессирования ЭГЛЖ у больных РА, что требует подтверждения в дальнейших более масштабных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. (2000) Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, IgA человека. Иммунология та алергологія, 1: 12–15.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. (2001) Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение. МОРИОН, Киев, 272 с.

Константинова Н.А. (1999). Криоглобулины и патология. Медицина, Москва, 176 с.

Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. (1998) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 31: 315–324.

Boers M., Dijkmans B., Gabriel S. et al. (2004) Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. Arthritis Rheum., 50: 1734–1739.

Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum., 44: 2737–2745.

Dorner T. (2006) Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. J. Rheumatol. Suppl., 77: 3–11.

Jacobsson L.T. et al. (2007) Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 66: 670–675.

Kalovidouris A.E., Johnson R.L. (1978) Rapid cryoglobulin screening an aid to the clinician. Ann. Rheum. Dis., 37 (5): 444–448.

Khalili A., Cooper R.C. (1991) A study of immune responses to Myelin and Cardioliolin in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Clin. Exp. Immunol., 85: 365–372.

Krishnan E., Lingala V.B., Singh G. (2004) Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. Circulation., 110: 1774–1779.

Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L. et al. (2005) The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. Arthritis Rheum., 52: 412–420.

Toh M.L., Miossec P. (2007) The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. Curr. Opin. Rheumatol., 19: 284–288.

Wolfe F., Michaud K. (2004) Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. Am. J. Med., 116: 305–311.

ЕХОКАРДИОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ ПОРУШЕННЯ ГЕОМЕТРІЇ МІОКАРДА ТА ЕКСПРЕСІЯ ДЕЯКИХ ГУМОРАЛЬНИХ ІМУННИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

А.В. Петров, Г.А. Алексєєва

Резюме. В результаті 12-місячного спостереження 129 хворих на ревматоїдний артрит

(РА) і 32 практично здорових осіб контрольної групи виявлено особливості змін ехографічних показників структури та функції міокарда лівого шлуночка і порушень серцевого ритму при РА. Встановлено взаємозв'язок між формуванням характерної для хворих на РА ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка і підвищенням у крові концентрації криоглобулінів і титрів антитіл до кардіоліпіну і білка теплового шоку, асоційованого з бактеріальним ендотоксином, а також продемонстрована можливість зниження продукції цих імунних факторів при включенні до комплексу терапії хворих на РА гідроксихлорохіну в добовій дозі 400 мг.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ехокардіографія, гіпертрофія лівого шлуночка, криоглобуліни, антикардіоліпінові антитіла, білки теплового шоку, гідроксихлорохін.

ECHOGRAPHIC SIGNS OF MIOCARDIAL GEOMETRY DISTURBANCES AND EXPRESSION OF SOME HUMORAL IMMUNE FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.V. Petrov, H.A. Alekseeva

Summary. The peculiarities of changes of echographic indices of left ventricular myocardium structure and function and heart rhythm in Rheumatoid Arthritis (RA) were revealed as a result of 12-month observation under 129 patients with RA and 32 practically healthy persons of control group. The connection between development of excentric left ventricular hypertrophy typical for RA and increase of cryoglobulines concentration and levels of antibodies to cardioliolin and heart chock protein associated with bacterial endotoxin in blood has been determined and the possibility to decrease production of these immune factors by adduction of hydrochloroquine in daily dose of 400 mg in treatment complex of patients with RA has been demonstrated.

Key words: rheumatoid arthritis, echocardiography, left ventricular hypertrophy, heart chock proteins, antibody to cardioliolin, heart chock protein associated, hydroxychloroquine.

Адрес для переписки:

Петров Андрей Владимирович
АР Крым, 95050, Симферополь,
ул. Киевская, 131, кв. 41