

На правах рукописи

Фейсханова Люция Исхаковна

**РАННИЕ КАРДИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:
ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

3.1.18 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Абдулганиева Диана Ильдаровна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Подзолков Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Попкова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, начальник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой

Ребров Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «12» декабря 2023 года в 9.00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова д.49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте организации (<https://kazan-gmu.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

**Лапшина Светлана
Анатольевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность ранних признаков поражения сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях (РЗ), будучи ранее недооцененной, стала изучаться на протяжении последних лет.

Одними из наиболее распространенных представителей РЗ являются ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС). Частые кардиальные проявления РА: митральная и аортальная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, сердечная недостаточность, перикардит (Насонов Е.Л. и соавт., 2004; Ребров А. П., 2022). К кардиальным проявлениям АС относятся диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения проводимости, аортальная и митральная недостаточность, перикардит; частота их возникновения у пациентов с АС, по данным литературы, колеблется от 10 до 30% (Kaźmierczak J. и соавт., 2008).

Кардиальная патология, не связанная с поражением коронарных сосудов, может длительное время протекать бессимптомно, в дальнейшем приводя к сердечной недостаточности, аритмиям, внезапной смерти. Частота развития сердечной недостаточности у пациентов с РЗ выше по сравнению с общей популяцией, механизм ее развития может быть связан как с систолической, так и с диастолической дисфункцией (Попкова Т.В. и соавт., 2016). Наряду с электрофизиологическим и структурно-геометрическим ремоделированием, она характеризует процессы ремоделирования сердца, которые могут длительно протекать без клинической симптоматики (Бокерия Л.А., 2010).

Помимо раннего выявления доклинических кардиальных нарушений, большое значение имеет определение факторов, влияющих на их прогноз.

Таким образом, учитывая то, что поражение сердца при РЗ может длительное время протекать без клинических проявлений и связано с неблагоприятным прогнозом, важно выявить бессимптомные кардиальные нарушения и факторы, способные повлиять на их течение и прогноз, для своевременной профилактики развития и прогрессирования патологии сердца.

Степень разработанности проблемы

Имеющиеся в литературе публикации, касающиеся данных по ранним кардиальным нарушениям у пациентов с РЗ, часто являются результатами одномоментных исследований. Изучение электрофизиологических нарушений в научных публикациях в большинстве своем представлено анализом продолжительности или дисперсии интервала QT (QTd), проводилось на немногочисленных группах либо носило ретроспективный характер (Adlan A., 2015; Aladag N., 2022).

Структурно-геометрическое ремоделирование (СГР) миокарда у ревматологических пациентов не осталось без внимания исследователей (Myasoedova E., 2013; Pascale V., 2018; Кривотулова И.А., 2020). Однако его комплексного изучения вкупе с электрофизиологическими и функциональными нарушениями сердца ранее не проводилось.

Диастолической дисфункции (ДД) при РА и АС посвящено немало публикаций, но подавляющее большинство из них касаются проблем только левого желудочка (Поддубный Д.А., 2007; Cavazzana I., 2019; Анкудинов А.С., 2020). Немногочисленные работы, посвященные дисфункции правого желудочка, проводились без использования тканевой доплерографии (ТД) либо с участием ограниченной по своим характеристикам группы пациентов (Rexheraj N., 2006; Кириллова И.Г., 2019). В исследованиях систолической дисфункции у пациентов с РЗ авторы ограничивались оценкой функции левого желудочка (Amin A., 2016; Cioffi G., 2016).

Таким образом, в настоящий момент существует недостаток информации о структуре, особенностях течения и прогнозе ранних кардиальных нарушений у пациентов с РЗ, что определяет актуальность проблемы – установление и обоснование патогенетических, клинических и терапевтических подходов к выявлению ранних доклинических кардиальных нарушений, их течения и прогноза у пациентов с ревматическими заболеваниями, имеющей значение для диагностики, ведения, лечения внутренних болезней.

Цель исследования

Выявить особенности формирования и течения доклинических кардиальных нарушений у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом для их ранней диагностики и прогнозирования.

Задачи исследования

1. Определить особенности электрофизиологического и структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.
2. Выявить взаимосвязи между ранними кардиальными нарушениями и клиническими особенностями, лекарственной терапией у пациентов с ревматоидным артритом.
3. Установить взаимосвязи между ранними кардиальными нарушениями, течением заболевания и его лекарственной терапией у пациентов с анкилозирующим спондилитом.
4. Изучить содержание матриксной металлопротеиназы ММП-9, маркера ST2 и установить взаимосвязи между ними и особенностями ранних кардиальных нарушений у пациентов с ревматическими заболеваниями.

5. Определить влияние коморбидных состояний на развитие ранних кардиальных нарушений у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.
6. Провести сравнительный анализ ранних кардиальных нарушений у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.
7. Оценить в течение трехлетнего периода наблюдения динамику ранних кардиальных нарушений у пациентов с ревматоидным артритом и их прогноз.
8. Определить динамику ранних кардиальных нарушений в течение трехлетнего периода наблюдения у пациентов с анкилозирующим спондилитом и их прогноз.

Научная новизна

Впервые выявлена и проведена оценка взаимосвязи ранних бессимптомных кардиальных нарушений в виде структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка, электрофизиологических нарушений, снижения систолической и диастолической функции миокарда обоих желудочков у пациентов с РЗ.

Впервые установлено изолированное влияние лекарственной терапии РЗ на примере глюкокортикостероидов (ГКС), метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина, а также генно-инженерных препаратов на развитие электрофизиологических изменений сердца, формирование СГР левого желудочка, диастолической и систолической дисфункции обоих желудочков.

Впервые установлена значимость определения уровня сывороточных маркеров ST2 и матриксной металлопротеиназы (ММП)-9: у пациентов с РА диастолическая дисфункция миокарда сопровождается повышением ST2, а у пациентов с АС систолическая дисфункция левого желудочка ассоциируется с увеличением ММП-9.

Впервые показано дифференцированное влияние коморбидных состояний (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, анемия) на формирование электрофизиологического, структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка, систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков у пациентов с РА и АС.

Впервые проведен сравнительный анализ ранних кардиальных нарушений у пациентов с РА и АС, который показал, что пациенты с РА характеризовались более высоким уровнем и долей лиц с предикторами риска внезапной сердечной смерти (ВСС), более частым развитием СГР левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), снижением показателей систолической и диастолической функции обоих желудочков в отличие от пациентов с АС. В то

же время пациенты с АС отличались более выраженными электрофизиологическими нарушениями и высоким уровнем ММП-9.

Впервые проведено проспективное наблюдательное комплексное исследование структурных и функциональных нарушений миокарда у пациентов с РЗ. Установлены факторы, влияющие на течение и прогноз диастолической и систолической функции миокарда обоих желудочков у пациентов с РА и АС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа поддержана грантом Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации с темой «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

В ходе исследования установлены особенности течения РА и АС, при которых чаще развиваются доклинические признаки электрофизиологического, структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка, систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков, что позволяет персонализированно и своевременно их диагностировать.

Использование лекарственных препаратов и наличие коморбидных состояний обладают различной степенью влияния на развитие ранних кардиальных нарушений.

Выделенные в работе клинические, лабораторные и инструментальные предикторы прогрессирования диастолической дисфункции миокарда при РА и АС позволяют оптимизировать наблюдение и лечение больных. Практическое значение модели прогнозирования систолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с АС определяется не только его эффективностью, но и простотой применения в реальной клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранние кардиальные нарушения пациентов с ревматическими заболеваниями характеризуются структурно-геометрическим ремоделированием, снижением диастолической и систолической функции миокарда. Электрофизиологические нарушения у пациентов с РА сопровождаются структурно-геометрическими изменениями, а в группе с АС они ассоциируются со снижением систолической и диастолической функции.
2. Такие особенности течения РА, как стадия, активность, рентгенологические изменения, функциональная недостаточность, влияют на формирование ранних доклинических признаков систолической дисфункции левого желудочка и диастолической дисфункции обоих желудочков. Были определены особенности течения АС: длительность, активность, функциональная недостаточность, рентгенологическая стадия

сакроилиита, которые влияют на развитие ранних признаков ухудшения диастолической функции миокарда.

3. Наличие коморбидных состояний разнонаправленно влияет на формирование ранних кардиальных нарушений у пациентов с ревматическими заболеваниями. У пациентов с РА и АС на фоне артериальной гипертензии чаще выявляются структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка и диастолическая дисфункция миокарда обоих желудочков. Наличие ожирения при РА приводит к снижению систолической функции правого желудочка, а при АС – к снижению диастолической функции обоих желудочков. Наличие сахарного диабета у пациентов с РА и анемии у пациентов с АС способствует структурно-геометрическим и функциональным нарушениям миокарда обоих желудочков.
4. За время трехлетнего проспективного наблюдения у 68,6% пациентов с РА диастолическая функция миокарда не изменилась, улучшилась – у 18,4%, ухудшилась – у 13%. Установлены факторы, негативно влияющие на прогноз диастолической дисфункции – возраст, наличие ревматоидных узелков, криоглобулинемии, ожирения, сахарного диабета. Выявлены факторы, улучшающие прогноз диастолической дисфункции: отсутствие выраженных рентгенологических изменений, терапия ритуксимабом.
5. Среди пациентов с АС за период наблюдения увеличилась доля лиц со структурно-геометрическим ремоделированием левого желудочка. У 69,2% пациентов с АС диастолическая функция миокарда не изменилась, ухудшилась – у 17,3%, а улучшилась – у 13,5% пациентов. Прогноз диастолической дисфункции зависит от пола, рентгенологической стадии сакроилиита, проводимой медикаментозной терапии. На прогноз систолической дисфункции влияют уровень матриксной металлопротеиназы ММП-9, длительность, рентгенологическая стадия сакроилиита, внеаксиальные проявления АС.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации получены на большом клиническом материале (всего в исследовании наблюдались 434 пациента, из которых 281 – с РА и 153 – с АС); использовались современные диагностические методы, результаты подвергнуты статистическому анализу и сопоставлены с имеющимися в литературе данными.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность врачей консультативной поликлиники, ревматологического и кардиологического отделений ГАУЗ «Республиканская клиническая больница

МЗ РТ», городского ревматологического центра им. проф. И.Г. Салихова при ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, отделения терапии ГАУЗ «Клиника медицинского университета» г. Казани, терапевтического отделения ГАУЗ «Городская больница №2» г. Набережные Челны Республики Татарстан, в практику научной и учебной работы кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации были представлены на Всероссийской конференции «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке» (г. Казань, 2016), конгрессах с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2016, 2022), 9-м Ежегодном Международном кардиологическом конгрессе (ИСС) (Сингапур, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017), 27-й Европейской конференции по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (г. Милан, 2017), конгрессах Европейской антиревматической лиги EULAR (онлайн, 2020; г. Копенгаген, 2022), 17-м Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2022), конгрессе терапевтов Северо-Кавказского федерального округа «Диалоги о внутренней медицине» (г. Грозный, 2022), Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO) (онлайн, 2022), Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (г. Москва, 2022), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» и 62-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, 2022), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, включая 17 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (в том числе 4 публикации в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS), 1 свидетельство о регистрации базы данных и 1 патент на изобретение.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

В исследовании участвовало 434 пациента с РА (n=281) и АС (n=153), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» и городском ревматологическом центре им. проф. И.Г. Салихова на базе ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани. Продолжительность проспективного наблюдения составила 3 года. Пациенты с РА включены в исследование на основании классификационных критериев

ACR/EULAR, изложенных в Федеральных клинических рекомендациях МЗ РФ «Ревматоидный артрит» 2021 года. Пациенты с АС включены на основании соответствия модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС 1984г, изложенным в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита 2013 года.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз РА или АС; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: нарушения проводимости (атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, синдром слабости синусового узла, миграция водителя ритма); нарушения ритма (частые наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии, наджелудочковая и желудочковая тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий); артериальная гипертензия (АГ) 2-3 степени; ишемическая болезнь сердца; врожденные и приобретенные пороки сердца; хроническая сердечная недостаточность; перенесенный миоперикардит; острые воспалительные заболевания; терминальная стадия соматических заболеваний (хроническая болезнь почек 4-5 стадии, печеночная недостаточность); беременность, лактация; психические заболевания; отказ пациента от участия в исследовании.

Группу контроля составили добровольцы без РЗ (n=70), которые удовлетворяли тем же критериям включения (кроме наличия ревматического заболевания) и исключения, которые использовались для исследуемой группы. В группе контроля 38 женщин (54,3%) и 32 мужчин (45,7%). Средний возраст составил $48,3 \pm 9,5$ лет.

Активность РА оценивалась с помощью индекса DAS28 (Disease Activity Score 28). Активность АС определялась с использованием индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СОЭ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Функциональные нарушения у больных АС оценивались с помощью индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Содержание ММП-9 у пациентов с РА и АС определялось в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора «Human MMP9 ELISA BMS2016/2» (производство Bender MedSystems, Австрия). Количественное определение маркера сердечной недостаточности ST2 в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора «Presage® ST2 Assay» и набора контрольных материалов «Presage® ST2 Control Kit» (производство Critical Diagnostics, США). Количественное определения IgG-антител к модифицированному цитруллинированному виментину в сыворотке крови пациентов с РА методом

иммуноферментного анализа проводилось с помощью набора «ORGENTEC Anti-MCV» (производство ORGENTEC Diagnostika, Германия).

Для вычисления QTd и альтернации зубца T был использован аппаратно-программный комплекс анализа электрокардиограмм "МИОКАРД-12". Для получения информации о состоянии электрической активности сердца использовалась векторкардиография (ВКГ) на аппарате CARDIOVIT CS-200 Standard, SCHILLER AG (Швейцария) с последующим анализом площади петель P, QRS, T, величины максимального вектора (МВ) QRS, максимального азимута (угол расхождения между направлением максимальных векторов) и максимального его подъема.

ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом сканере GE Vivid-E9 (США), в ходе которой оценивались конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), относительная толщина стенки (ОТС), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась, согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 г. По данным импульсно-волнового доплеровского исследования измерялись пик E – максимальная скорость раннего быстрого наполнения желудочка; пик A – максимальная скорость позднего предсердного наполнения желудочка; отношение E/A.

При проведении ТД оценивались скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана на его септальном (e'S) и латеральном концах (e'L), раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (e'R), соотношения E/e' правого и левого желудочков. Систолическая функция оценивалась по величине ФВ по Симпсону; в импульсно-волновом режиме тканевого доплера – по систолическим пикам движения латерального (S'L) и септального концов фиброзного кольца митрального клапана (S'S); по спекл-трекинг технологии – глобальной продольной систолической деформации миокарда (GLS).

В течение трех лет 253 пациента каждые полгода приглашались для проведения ЭхоКГ и ТД, во время которых фиксировались изменения в структурной геометрии ЛЖ, в диастолической и систолической функции сердца (Рисунок 1). Остальные 197 пациентов отказались от динамического наблюдения или были недоступны для связи с ними. По результатам проспективного наблюдения через 3 года наблюдения оценивались следующие исходы: развитие СГР ЛЖ, диастолической и систолической дисфункции обоих желудочков. Оценка исходов проводилась при осмотре больного с анализом медицинской документации, проведением ЭхоКГ и ТД.

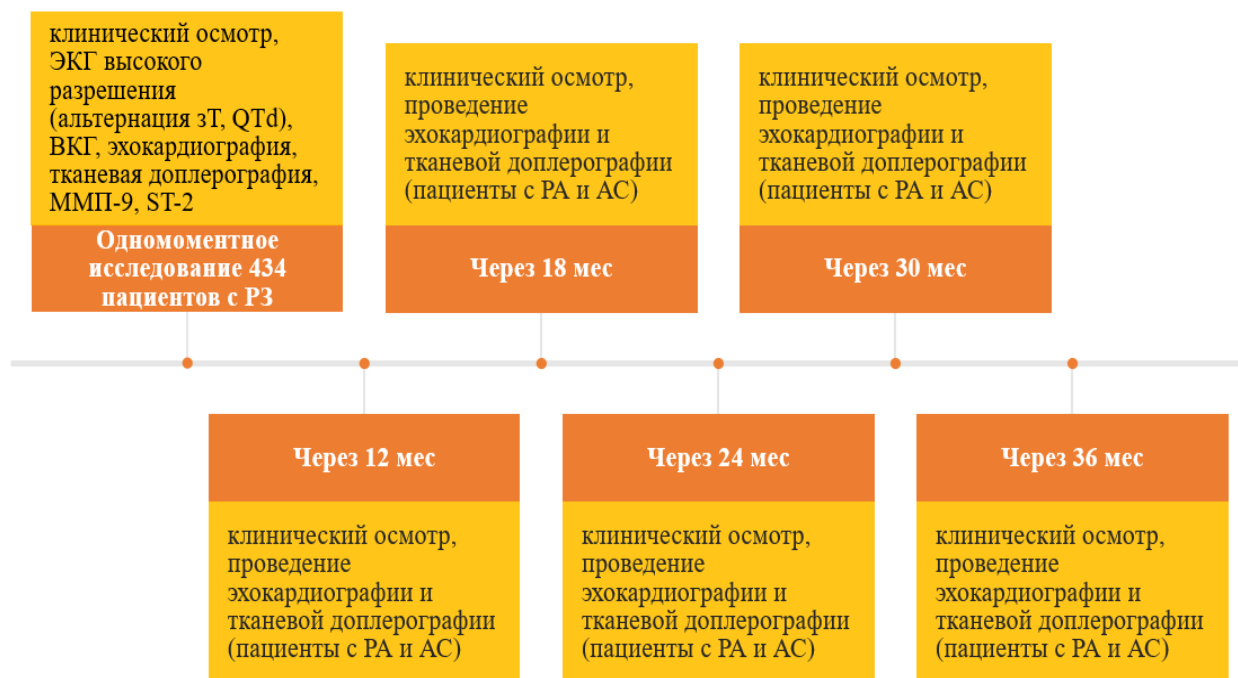


Рисунок 1 – Схема протокола исследования

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация были реализованы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. У категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия

Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Корреляционная связь между двумя количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. При сравнении количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона в зависимости от распределения. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включен 281 пациент с РА, из них 86,1% – женщины. Возраст составил 54 [47-60] года. DAS28 составил 5,42 [4,87-5,98]. Серопозитивность по ревматоидному фактору была выявлена у 84,8% лиц. У 64,1% лиц заболевание сопровождалось системными проявлениями: анемией, ревматоидными узелками, криоглобулинемией, серозитом, синдромом Шёгрена. В ходе исследования у части пациентов были впервые диагностированы АГ 1 степени, ее распространенность среди пациентов с РА - 52%. При обнаружении АГ 2-3 степени пациент исключался из исследования. У 8,2% пациентов был выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, у 8,5% пациентов – аутоиммунный тиреоидит (АИТ). 192 человека (68,3%) принимало метотрексат. ГКС были назначены 70,5% пациентов.

В исследовании участвовали 153 пациента с АС, большинство из которых – мужчины (72,5%). Средний возраст – $43,3 \pm 11$ лет. Среди исследуемых преобладали лица с умеренной и высокой степенью активности (28,8 и 55,6%, соответственно). 89,6% пациентов являлись носителями антигена HLA (human leukocytic antigen)-B27. Среди пациентов с АС у 39,2% была обнаружена АГ 1 степени, у 20,9% - анемия, у 7,2% - ожирение. У 52,3% пациентов имелись

внеаксиальные проявления, у 24,2% – внескелетные проявления АС. 39,2% пациентов принимали сульфасалазин, 11,1% – ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α .

Результаты исследования и их обсуждение

Структурно-геометрическое и электрофизиологическое ремоделирование сердца, их взаимосвязь у пациентов с РА и АС

Среди пациентов с РА нормальная геометрия ЛЖ обнаружена в 28,5% случаев, концентрическое ремоделирование – у 21%, эксцентрическая гипертрофия – у 34,9% пациентов. Реже встречалась концентрическая гипертрофия ЛЖ – в 15,7% случаев.

У большинства пациентов с АС наблюдалась нормальная геометрия (НГ) ЛЖ (56,9%). Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) выявлена в 22,9%, концентрическая гипертрофия (КГ) – в 13,1% случаев, концентрическое ремоделирование (КР) – у 7,2% пациентов.

Проведен сравнительный анализ параметров ВКГ в зависимости от типов СГР миокарда у пациентов с РА (Таблица 1).

Таблица 1 – Параметры ВКГ в зависимости от типов СГР у пациентов с РА

Параметр ВКГ	Типы СГР миокарда, М \pm SD / Ме (95% ДИ / Q ₁ -Q ₃)			
	НГ	КР	КГ	ЭГ
S петли Р (мВ)	9,0 [5,9-13,2]	10,3 [6,0-16,6]	9,4 [7,5-13,9]	10 [7,1-15,5]
S петли QRS (мВ)	824,3 [607,2-1069,5]	822 [591-1142,8]	736,1 [539,2-1068,1]	880,3 [655,4-1215,2]
S петли Т (мВ)	47,4 [30,5-66,2]	47 [32,8-69]	50,5 [35,2-73,6]	47,7 [29,8-78,7]
МВ петли QRS (мкВ)	1462,1 \pm 398,7 (1372,3-1552)	1563,6 \pm 533,1 (1420,9-1706,4)	1405,5 \pm 457,6 (1264,6-1546,3) *	1654,3 \pm 547,1 (1544,6-1763,9) **
МВ-азимут, °	69 [64-81]	76 [69,5-84]	77 [68,5-82]	75,5 [66-82]
МВ-подъем, °	62,5 [54-76,8]	68,5 [60-78,2]	69 [57-80]	70 [61-76]

Примечание: * – $p < 0,05$; ** - различия показателей по сравнению с лицами с концентрической гипертрофией $p < 0,05$

Установлено, что МВ петли QRS является тем показателем ВКГ, который наиболее изменчив при различных типах геометрии сердца, особенно среди лиц с ЭГ, у которых наблюдалось наибольшее значение этого показателя. МВ петли QRS в группе с ЭГ выше, чем у пациентов с КГ ЛЖ ($p < 0,05$).

У пациентов с наличием альтернации зубца Т параметр QTd был выше, чем у пациентов без нее ($p < 0,001$), что свидетельствует о взаимосвязи этих предикторов высокого риска ВСС между собой у лиц с РА (Рисунок 2)

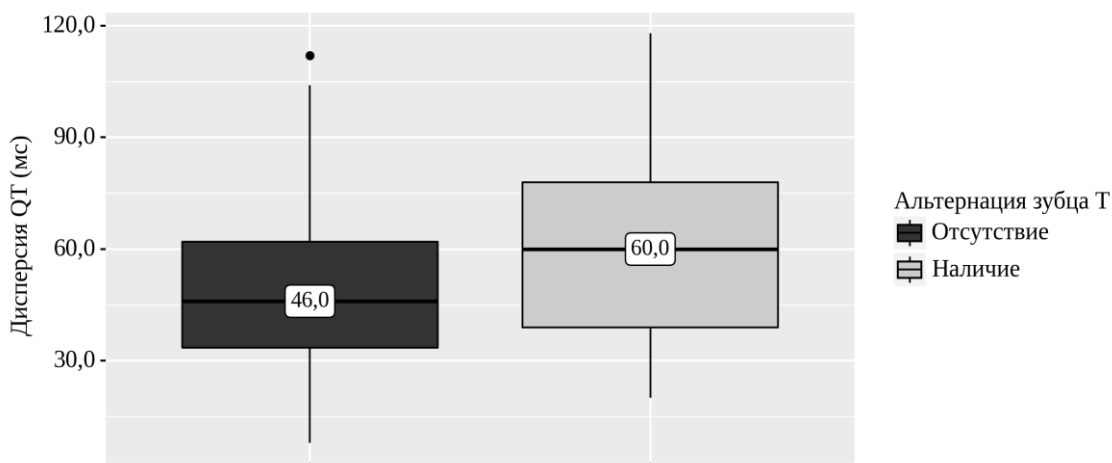


Рисунок 2 – Значение QTd в зависимости от наличия альтернации зубца Т у пациентов с РА

У пациентов с АС установлена обратная связь между МВ-азимутом и Е/А митрального кровотока ($\rho = -0,196$, $p < 0,05$), МВ-азимутом и Е/А трикуспидального кровотока ($\rho = -0,21$, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что МВ-азимут, являющийся показателем электрической нестабильности миокарда, увеличивался при ухудшении диастолической функции миокарда обоих желудочков. При наличии альтернации зубца Т Е/А митрального кровотока составило 0,9 [0,72-1,22] и было ниже, чем у лиц без альтернации зубца Т - 1,28 [0,99-1,53] ($p < 0,005$). ФВ ЛЖ у пациентов с АС и высокой QTd была ниже, чем у пациентов с нормальной QTd: 63 [61-65]% и 65,5 [62,8-69,2]%, соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи предикторов риска ВСС со снижением диастолической и систолической функциями миокарда левого желудочка.

Взаимосвязь между течением РЗ, лекарственной терапией и ранними кардиальными нарушениями

Помимо электрофизиологического ремоделирования и СГР, были проанализированы параметры систолической и диастолической функции обоих желудочков.

У 48,4% пациентов с РА установлена диастолическая дисфункция миокарда по данным ЭхоКГ и ТД (Рисунок 3).

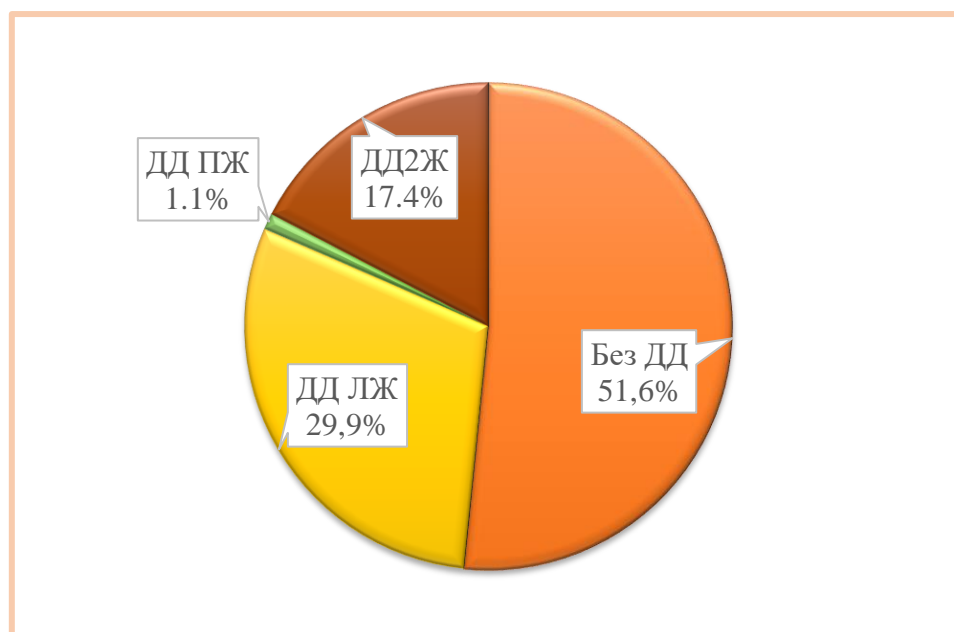


Рисунок 3 – Пациенты с РА и диастолической дисфункцией миокарда

С повышением активности РА снижались пик Е трикуспидального кровотока ($p < 0,05$) и Е/А митрального кровотока ($p < 0,005$), в большей степени за счет пика А митрального кровотока ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Параметры ЭхоКГ в зависимости от активности РА

Параметр ЭхоКГ, М±SD/ Ме (95% ДИ/ Q ₁ –Q ₃)	Активность РА		
	Низкая	Умеренная	Высокая
ИММЛЖ (г/м ²)	86,4 [81-93]	96,5 [83,4-114,2]	101 [82-118]
ОТС	0,4 [0,4-0,4]	0,4 [0,3-0,4]	0,4 [0,4-0,5]
Е/А _{митр}	1,5 [1,3-1,77]	1,08 [0,8-1,23]	0,86 [0,71-1,2] **
Е _{митр} (см/с)	70 [70-82]	74 [62,2-83]	67 [56,2-80,8]
А _{митр} (см/с)	39 [37-47]	71 [60,5-89]	76 [64-89] *
Е/А _{трикусп}	1,4 [1,1-1,8]	1,2 [1,1-1,4]	1,2 [1-1,4]
Е _{трикусп} (см/с)	62 [61-63]	52 [48-60]	50 [45-57] *
А _{трикусп} (см/с)	37 [36-38,5]	43 [38,5-49]	44 [38-52]
КДР ЛЖ (см)	4,5±0,5 (3,9-5,2)	4,7±0,6 (4,6-4,8)	4,6±0,6 (4,5-4,7)
ФВ ЛЖ (%)	65 [62-68]	64 [62-67]	66 [62-69]

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

Увеличение функциональной недостаточности вело к увеличению пика А митрального кровотока (60,5 [57,2-84,8]; 77,5 [64-90]; 73 [60,5-83,8]; 118 [117-

119] см/с, соответственно, $p < 0,05$), снижению E/A митрального кровотока (1,3 [1,14-1,39]; 0,87 [0,74-1,21]; 0,87 [0,75-1,25]; 0,78 [0,73-0,82], соответственно, $p < 0,05$). Следовательно, нарастание активности и функциональной недостаточности сопровождалось ухудшением диастолической функции обоих желудочков у пациентов с РА.

В отличие от пациентов в ранней стадии РА, у пациентов в развернутой и поздней стадиях наступало снижение $e'L$ (13 [10-13,2]; 10 [8-11]; 9 [8-10,8] см/с, соответственно, $p < 0,001$), $e'S$ (10,5 [8,8-12]; 7 [6-8,2]; 7 [6-9] см/с, соответственно, $p < 0,005$), $e'R$ (13,8±2,3 (12,6-15); 11,5±2,6 (10,7-12,4); 11,6±3 (10,7-12,6) см/с, соответственно, $p < 0,05$), $S'L$ (10 [9,8-11]; 8,5 [8-10]; 9 [7,2-10] см/с, соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствовало об ухудшении диастолической функции обоих желудочков и систолической функции ЛЖ.

При анализе $S'R$ в зависимости от активности заболевания, было выявлено ее снижение при умеренной и высокой активности РА (16 [14,5-17,5]; 13 [12,5-14,5]; 12 [11-14] см/с, соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении систолической функции правого желудочка (ПЖ).

При увеличении рентгенологической стадии РА снижались $e'L$ (11,5 [10,2-12,8]; 12 [8,5-13]; 9,9 [8-10,1]; 9 [8-10,2] см/с, соответственно, $p < 0,01$), $e'S$ (11,5 [8-12]; 9 [6,5-11]; 7 [6-8]; 7 [6,8-9] см/с, соответственно, $p < 0,05$) и $e'R$ (14,2±2,5 (11,6-16,8); 12,6±2,3 (11,8-13,5); 11±3 (9,9-12,1); 12±2,9 (10,9-13,2) см/с, соответственно, $p < 0,05$), что говорит об ухудшении диастолической функции обоих желудочков. Помимо этого, прогрессирование рентгенологической стадии РА сопровождалось снижением GLS ЛЖ, особенно у лиц с 3-й рентгенологической стадией РА (-20,8±2,5 (-23,4 – -18,2); -19,9±2,5 (-20,8 – -19); -18,5±2,9 (-19,6 – -17,5); -20,7±2,3 (-21,6 – -19,8)%, соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении систолической функции ЛЖ.

Анализ влияния лекарственной терапии на развитие ранних кардиальных нарушений показал, что у пациентов, находящихся на терапии лефлуномидом, QTd была выше, чем у пациентов, не принимавших его ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что прием лефлуномида сопровождался электрофизиологическим нарушением, повышающим риск ВСС.

Значение GLS ЛЖ оказалось ниже у лиц, получавших терапию ГКС и метотрексатом (-19,2±2,9 (-20 – -18,4) и -19,3±2,8 (-20 – -18,6)%, соответственно), чем у пациентов, не принимавших эти препараты (-20,3±2,4 (-21,1 – -19,6) и -20,5±2,4 (-21,4 – -19,7)%, соответственно) ($p < 0,05$). Следовательно, применение ГКС и/или метотрексата сопровождалось снижением глобальной деформации миокарда, а значит, и систолической функции ЛЖ.

Прием ритуксимаба сопровождался более высокими показателями ЭхоКГ и ТД по сравнению с пациентами, получающими иную терапию: E/A

митрального кровотока (1,29 [1,03-1,53] и 0,86 [0,74-1,19], соответственно, $p < 0,001$), Е/А трикуспидального кровотока (1,4 [1,2-1,6] и 1,2 [1-1,4], соответственно, $p < 0,005$), ФВ ЛЖ (68 [64,8-70] и 65 [62-68]%, соответственно, $p < 0,005$), $e'R$ (15 [14-16] и 12 [10-14] см/с, соответственно, $p < 0,05$) и GLS ЛЖ ($-22,2 \pm 1,8$ ($-23,6 - -20,8$) и $-19,5 \pm 2,7$ ($-20,0 - -18,9$)%, соответственно, $p < 0,005$), что свидетельствует об улучшении диастолической функции обоих желудочков и систолической функции ЛЖ у этих пациентов.

У пациентов с АС установлена прямая связь между длительностью АС и QTd ($\rho = 0,35$, $p < 0,001$) (Рисунок 4).

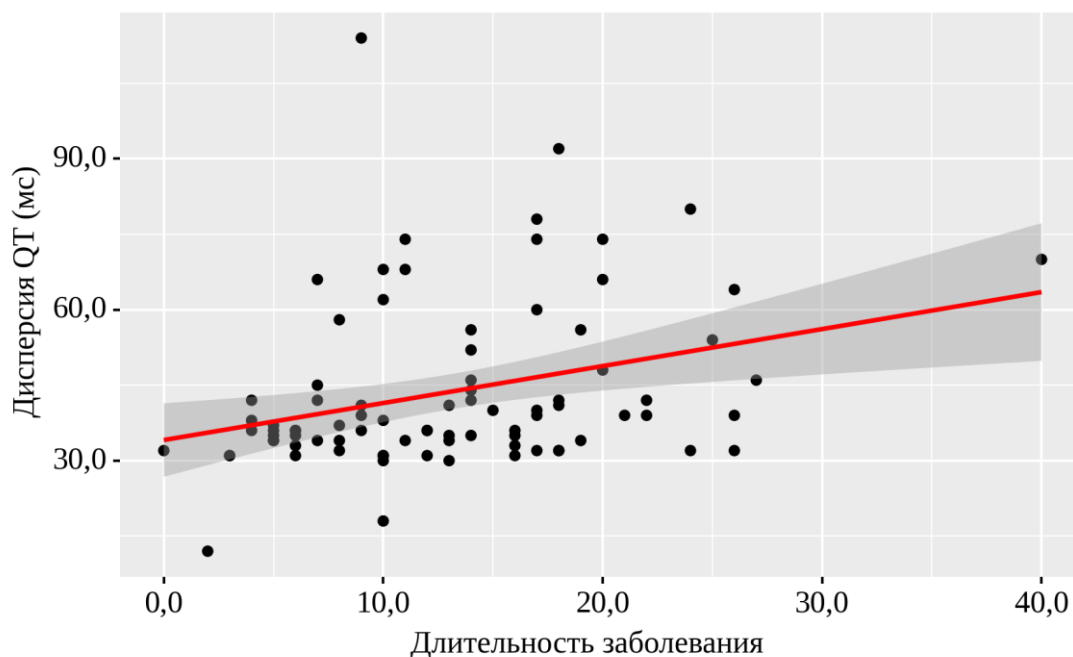


Рисунок 4 – Зависимость QTd от длительности заболевания у пациентов с АС

Диастолическая дисфункция у пациентов с АС выявлена в 32,7% случаев (Рисунок 5).

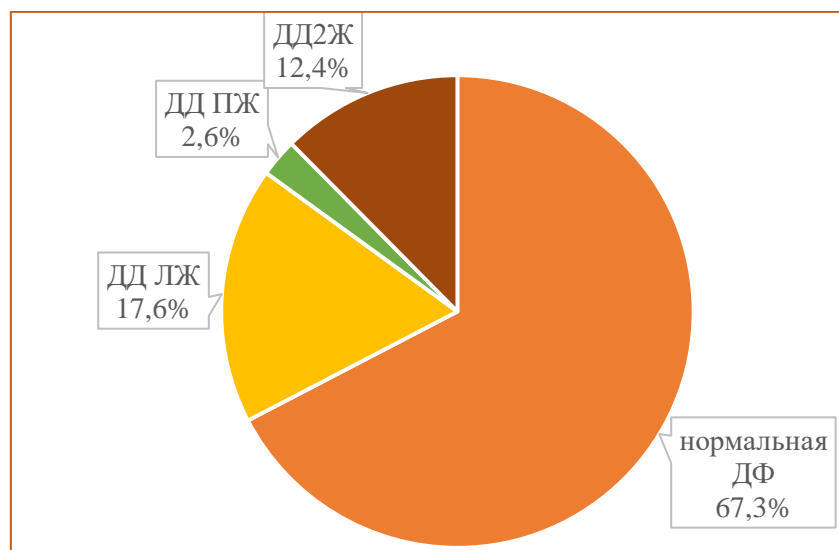


Рисунок 5 – Пациенты с АС и диастолической дисфункцией миокарда

Длительность АС была выше у пациентов с наличием ДД, чем у пациентов с нормальной диастолической функцией: 16 [10-18] и 12 [7-16] лет, соответственно ($p < 0,05$). Установлено наличие обратной связи между Е/А митрального кровотока и индексом BASDAI ($\rho = -0,183$, $p < 0,05$), между Е/А митрального кровотока и BASFI ($\rho = -0,252$, $p < 0,005$), между Е/А трикуспидального кровотока и BASFI ($\rho = -0,209$, $p < 0,05$).

При оценке Е/А митрального кровотока в зависимости от рентгенологической стадии сакроилиита установлены существенные различия: чем выше стадия, тем ниже оказалось соотношение Е/А ($p < 0,05$). При оценке связи Е/А митрального кровотока и длительности заболевания была установлена обратная связь ($\rho = -0,21$, $p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с АС при нарастании активности, функциональной недостаточности, рентгенологической стадии сакроилиита обнаружено снижение диастолической функции левого желудочка.

Был проведен анализ параметров ВКГ в зависимости от наличия внеаксиальных проявлений (периферический артрит, энтезиты/энтезопатии, дактилит и т.д.) (Таблица 3).

Таблица 3 – Параметры ВКГ в зависимости от наличия внеаксиальных проявлений АС

Внеакс	Параметры ВКГ, М±SD / Ме (95% ДИ / Q ₁ – Q ₃)					
	S петли Р, мВ	S петли QRS, мВ	S петли Т, мВ	МВ петли QRS, мкВ	МВ-азимут, °	МВ-подъем, °
-	12,7 [7,5-26,4]	915,3 [570,2-1639,2]	73,1±42,1 (62,4-83,8)	1840,5 [1391-2285,2]	74 [56-82]	59,1±19,2 (54,2-63,9)
+	20,7 [10,9-40,6] *	1004,8 [552,8-1883,1]	64±35,2 (55,1-72,9)	2129 [1605,5-2537]	62 [32-78,5] *	55,2±24,2 (49,1-61,2)

Примечание: * $p < 0,01$

В группе лиц с внеаксиальными проявлениями АС площадь петли Р оказалась выше, а МВ-азимут ниже, чем в группе без таковых проявлений ($p < 0,01$).

У пациентов с внескелетными проявлениями АС (псориаз, увеит, воспалительные заболевания кишечника и т.д.) альтернатива зубца Т встречалась чаще (44%), чем у пациентов без таковых (23,4%) ($p < 0,05$).

Был проведен анализ параметров ТД в зависимости от наличия внескелетных проявлений АС – псориаза и увеита (Таблица 4). Параметр S'R у лиц с внескелетными проявлениями АС был ниже, чем у лиц без внескелетных

проявлений ($p < 0,05$), что указывает на снижение систолической функции правого желудочка у пациентов с псориазом и/или увеитом при АС. Также стоит отметить, что у пациентов с увеитом $e'R$ был ниже, чем в группе без увеита ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Параметры ТД в зависимости от наличия внескелетных проявлений у пациентов с АС

Параметр ТД, Ме ($Q_1 - Q_3$)	Внескелетные проявления			
	псориаз		увеит	
	+	-	+	-
$e'L$ (см/с)	10,9 [9-14]	10,5 [9,4-13,8]	9,7 [7,6-11,6]	10,9 [9,4-14]
$e'S$ (см/с)	7,2 [6,1-9]	8,6 [7,9-11]	7,6 [6,1-8,1]	8,6 [7,9-11,2]
$e'R$ (см/с)	12,3 [11,2-13,7]	12,6 [12,2-14,5]	12 [11,5-12,2] *	12,6 [12,2-15]
$S'L$ (см/с)	9,5 [9,2-9,8]	11,5 [10-13,6]	16 [15,9-16,1]	11 [10-13]
$S'S$ (см/с)	8,5 [8,2-8,8]	10 [9-11]	15 [14,9-15,1]	10 [8,5-10,5]
$S'R$ (см/с)	11,5 [11,2-11,8] *	15 [15-16]	9 [9-9,1] *	15 [14,5-16]
E/e' ЛЖ	6,5 [6,2-6,8]	6,2 [6-7]	6 [5-6,5]	6,3 [6-7]
E/e' ПЖ	4 [3,6-4,5]	4 [3,7-5]	2,8 [2,7-2,9]	4 [3,7-5]
GLS ЛЖ (%)	-21,6 [-22,6 -- 20,6]	-19,1 [-21,3 -- 17,3]	-17,3 [-17,2 -- 17,4]	-19,5 [-21,5 -- 17,9]

Примечание: * $p < 0,05$

Прием ингибиторов ФНО- α при АС охарактеризовался снижением МВ-азимута по сравнению с теми, кто получал иную терапию: 41 [29-62] $^\circ$ и 69,5 [42-81,2] $^\circ$, соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии на электрическую нестабильность миокарда. В группе, принимавшей ингибиторы ФНО- α , показатель $S'R$ был ниже, чем в группе, не принимавшей эти препараты: 11,5 [10,5-12,5] и 15 [15-16,2] см/с, соответственно ($p < 0,01$), что свидетельствует о снижении систолической функции правого желудочка на фоне ингибиторов ФНО- α .

У пациентов, принимавших секукинумаб, показатель $e'S$ оказался выше, чем у лиц без этой терапии: 11 [9,5-11] и 8,1 [7,2-11] см/с, соответственно

($p < 0,05$), что говорит о положительном влиянии препарата на диастолическую функцию левого желудочка.

У лиц, принимавших сульфасалазин и/или ГКС, ИММЛЖ был выше по сравнению с теми, кто их не принимал ($p < 0,05$).

У 69,6% пациентов, принимавших метотрексат, выявлено СГР левого желудочка, что чаще, чем в отсутствие его приема – 38,5% ($p < 0,05$).

Взаимосвязь между уровнем ММП-9 и кардиальными нарушениями у пациентов с РЗ

Среди пациентов с РА, которым провели исследование на содержание сывороточных маркеров, 26,6% имели повышенный уровень ММП-9, и 43,9% - уровень ST2. Повышение обоих сывороточных маркеров фиброза в сыворотке крови имели 13% пациентов.

При изучении уровня ST2 в зависимости от наличия ДД при РА было обнаружено, что у совокупной группы с диастолической дисфункцией левого, правого или обоих желудочков он составил 63,9 [40,7-89,7] нг/мл, что оказалось выше, чем среди лиц без ДД, где он составил 47,7 [32,4-66,5] нг/мл ($p < 0,05$). Следовательно, без наличия клинических симптомов сердечной недостаточности у лиц с РА и ДД наблюдался подъем уровня ST2, являющегося ранним маркером хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с РА обнаружена прямая связь между площадью петли Р и содержанием ST2 в крови ($r = 0,478$, $p < 0,001$) (Рисунок 6). Это свидетельствует о раннем вовлечении предсердий в процесс дисфункции миокарда с возможным дальнейшим развитием сердечной недостаточности.

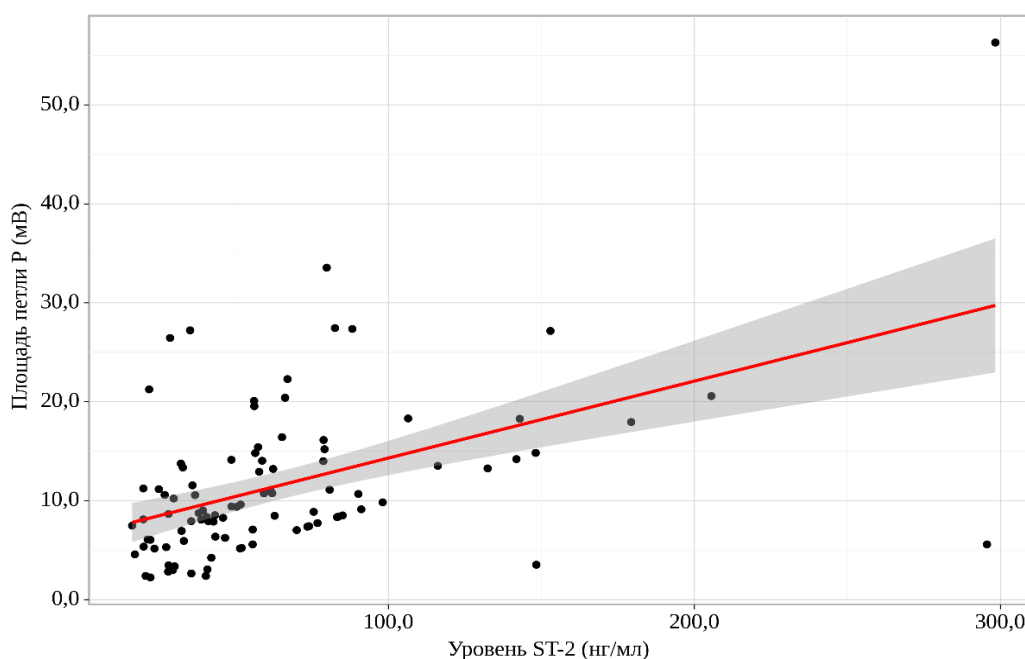


Рисунок 6 – Зависимость площади петли Р от уровня ST2 у пациентов с РА

У лиц с повышенным уровнем ММП-9 и ST2 площадь петли Р (и площадь петли Т в случае с ММП-9) была больше, чем у лиц с нормальным уровнем ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно) (Таблица 5).

При оценке связи уровня ММП-9 с показателями ТД была установлена обратная связь между ним и $e'R$ ($\rho = -0,254$, $p < 0,05$), между E/e' ЛЖ и уровнем ММП-9 ($\rho = -0,293$, $p < 0,01$). Эти результаты свидетельствуют о том, что повышение концентрации ММП-9 ассоциировалось с ухудшением диастолической функции обоих желудочков.

Таблица 5 – Параметры ВКГ у лиц с различным уровнем ММП-9 и ST2 при РА

Параметр ВКГ, $M \pm SD$ / Me (95% ДИ / Q_1-Q_3)	Повышенный уровень			
	ММП-9		ST2	
	+	-	+	-
S петли Р (мВ)	11 [7,9-14,8] *	8,7 [5,6-13,9]	13,2 [9-18,1] **	7,9 [5,2-10,5]
S петли QRS (мВ)	748,2 [663,6- 1107,5]	764 [588,4- 1142,8]	818,8 [608,4- 1144,3]	748,2 [600,7- 1074,7]
S петли Т (мВ)	56,4 [44,7- 93,9] *	49 [32,1-62]	54,7 [32,8- 68,3]	46,4 [33,3- 59,8]
МВ петли QRS (мкВ)	1372 [1111- 1986]	1462,5 [1170- 1739,2]	1402 [1132,5- 1739]	1458 [1149- 1727]
МВ-азимут, °	76 [67-84]	73 [64-81]	73 [65-82]	73 [64-81]
МВ-подъем, °	$67,5 \pm 12,9$ (62,2-72,8)	$65,6 \pm 13,7$ (62,2-69,1)	$67 \pm 13,1$ [62,9-71]	$65,3 \pm 13,6$ [61,6-69,1]

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

У пациентов с АС наличие внеаксиальных проявлений, особенно энтезитов/ энтезопатий, сопровождалось снижением уровня ММП-9 по сравнению с лицами без таких проявлений (137,5 [117,5-188,7] и 178,8 [139,8-190,7] нг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с накоплением ММП-9 в тканях энтезисов при их воспалении.

При высокой QTd уровень ММП-9 оказался больше, чем у лиц с нормальной QTd (медиана составила 190,4 и 160,5 нг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

У пациентов с АС и повышенным уровнем ММП-9 показатель GLS ЛЖ оказался ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем ММП-9 ($-18,4 \pm -2,6$ ($-16,7 - -20$) и $-20,8 \pm -2,1$ ($-19 - -22,5$)%, соответственно) ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении у них систолической функции левого желудочка.

Влияние коморбидных состояний на развитие ранних кардиальных нарушений у пациентов с ревматическими заболеваниями

В ходе исследования у части пациентов с РА были выявлены коморбидные состояния: АГ 1-й степени (при 2-3-й степени пациенты выбывали из исследования) у 52%, ожирение – у 19,2%, АИТ – у 8,5%, СД 2-го типа – у 8,2%.

У пациентов с РА и АГ преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда (42,5%) в отличие от пациентов с РА без АГ, у которых чаще наблюдалась нормальная геометрия сердца (46,7%) ($p < 0,001$). Среди пациентов с РА без АГ преобладала нормальная диастолическая функция сердца (66,7%), тогда как среди лиц с АГ примерно с одинаковой частотой встречалась как нормальная диастолическая функция (37,7%), так и ДД ЛЖ (38,4%) ($p < 0,001$). У лиц с РА и АГ средние значения $e'L$, $e'S$ и $e'R$ были ниже, чем у пациентов без АГ, что свидетельствовало об ухудшении диастолической функции не только левого, но и правого желудочков (Рисунок 7).

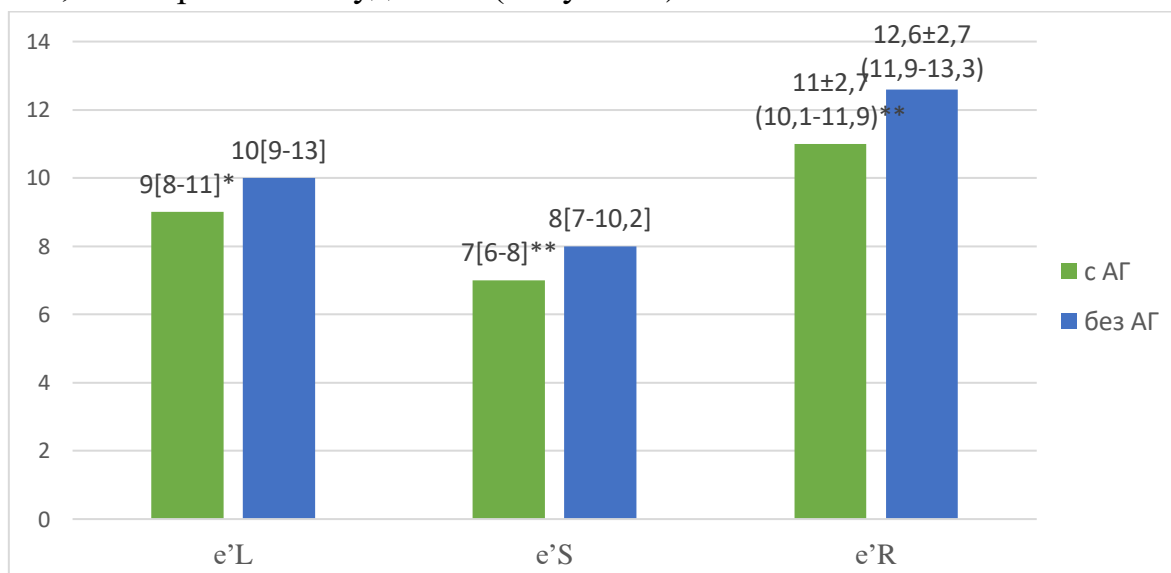


Рисунок 7 – Параметры ТД у пациентов с РА в зависимости от наличия АГ

*Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$*

Был проведен сравнительный анализ параметров, свидетельствующих о ранних кардиальных нарушениях, внутри группы пациентов с РА и АГ. В этой группе у пациентов с альтернативой зубца Т дисперсия QT составила $60,2 \pm 22,7$ (53,9-66,6) мс и была выше, чем в отсутствие альтернации зубца Т, где этот параметр достигал $50,6 \pm 20,7$ (46,1-55,2) мс ($p < 0,05$). У пациентов с РА и АГ, имеющих альтернацию зубца Т, Е/А трикуспидального кровотока было ниже, чем у пациентов без альтернации зубца Т: 1,1 [0,8-1,3] и 1,2 [1,1-1,4], соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с РА и АГ, имеющих высокую QTd, обнаружено увеличение МВ петли QRS ($1680,7 \pm 572,9$ (1544,1-1817,3) мкВ) по сравнению с теми, у кого QTd была в норме ($1482,6 \pm 478,4$ (1363,1-1602,1) мкВ) ($p < 0,05$). Таким образом, среди пациентов с РА и АГ выявлена взаимосвязь

между параметрами электрофизиологического ремоделирования, в том числе предикторами риска ВСС, и признаками нарушения диастолической функции правого желудочка.

Учитывая то, что АГ внесла свой вклад в развитие кардиальных нарушений, была выделена группа пациентов с РА без АГ. В ней при наличии ДД ЛЖ значение МВ-азимута было выше, чем у пациентов с нормальной диастолической функцией сердца: $79 [70,5-82]^\circ$ и $70 [63,5-77,2]^\circ$, соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует об электрической гетерогенности миокарда у пациентов с РА с ДД ЛЖ, развившейся в отсутствие АГ.

При ожирении, коморбидном с РА, концентрическое ремоделирование миокарда (33,3%) встречалось чаще, чем у пациентов без ожирения (18,1%) ($p < 0,05$). По данным ЭхоКГ у пациентов с ожирением выявлено снижение ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без него: $64 [61-67]\%$ и $66 [63-68,5]\%$ ($p < 0,05$). Было выполнено сравнение параметров ТД в зависимости от наличия ожирения. Обнаружено статистически значимое различие значений GLS ПЖ. У пациентов с РА и ожирением оно было ниже, чем у лиц без ожирения: $-15,9 \pm 5,9 (-19,3 - -12,5)\%$ и $-19 \pm 5 (-20,3 - -17,7)\%$, соответственно ($p < 0,05$). Снижение глобального продольного стрейна свидетельствует о снижении систолической функции правого желудочка при ожирении у пациентов с РА.

В группе пациентов с РА и АИТ корреляционный анализ показал наличие сильной прямой связи между площадью петли Р и уровнем ST2 ($r_{xy} = 0,915$, $p < 0,05$), а также между площадью петли Т и уровнем ММП-9 ($r_{xy} = 0,816$, $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи электрофизиологического ремоделирования с процессом фиброза сердца, что отражалось в значительном вкладе поражения предсердий в развитие сердечной недостаточности у пациентов с РА и АИТ. Кроме того, у этих пациентов фибротический процесс в большей степени вел к нарушению реполяризации.

У пациентов с РА и СД в отличие от пациентов без СД было выявлено повышение ИММЛЖ ($116 [95,2-136,4]$ и $96,14 [81-114,5]$ г/м², соответственно, $p < 0,05$) и пика А трикуспидального клапана ($48 [44-57,5]$ и $43 [38-50,2]$ см/с, соответственно, $p < 0,05$), а также снижение Е/А митрального кровотока ($0,73 [0,68-1,13]$ и $0,91 [0,76-1,23]$, соответственно, $p < 0,05$) и Е/А трикуспидального кровотока ($1,1 [0,9-1,2]$ и $1,3 [1,1-1,4]$, соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами без СД. Полученные результаты подтверждают склонность к увеличению массы миокарда левого желудочка и ухудшение диастолической функции обоих желудочков у лиц с РА и СД.

У обследованных пациентов с АС были выявлены такие коморбидные состояния, как АГ (39,2%), анемия (20,9%) и ожирение (7,2%). Среди женщин,

страдающих АС, анемия встречалась чаще, чем среди мужчин: 40,5 и 13,5%, соответственно ($p < 0,001$).

Среди лиц с АГ и анемией нарушение структурной геометрии сердца выявлялось чаще, чем среди пациентов без соответствующих состояний ($p < 0,05$) (Рисунок 8).

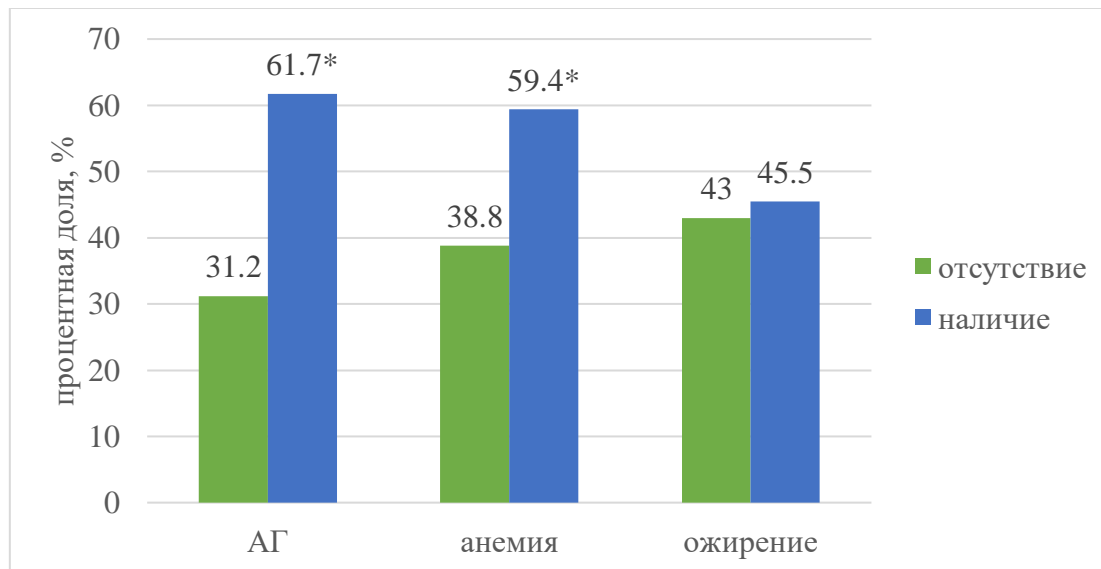


Рисунок 8 – Доли лиц с СГР левого желудочка в зависимости от наличия коморбидных состояний у пациентов с АС

Примечание: * $p < 0,05$

У пациентов с АГ и ожирением чаще выявлялась ДД по сравнению с пациентами без АГ (46,7 и 23,7%, соответственно, $p < 0,05$) или ожирения (63,6 и 30,3%, соответственно, $p < 0,05$).

При оценке ИММЛЖ, ОТС, Е/А митрального и трикуспидального кровотока в зависимости от АГ были установлены статистически значимые различия. У пациентов с АС на фоне АГ регистрировалось повышение ИММЛЖ ($117,44 [101,44-133,01] \text{ г/м}^2$) и ОТС ($0,4 \pm 0,1 (0,4-0,4)$) по сравнению с пациентами без АГ ($95,13 [84-112,05] \text{ г/м}^2$ и $0,4 \pm 0,05 (0,3-0,4)$), соответственно, $p < 0,001$), что подтверждено данными о СГР левого желудочка среди них. Также у пациентов с АС на фоне АГ по сравнению с пациентами без АГ наблюдалось снижение Е/А митрального кровотока ($1,15 [0,78-1,33]$ и $1,35 [1,04-1,6]$), соответственно, $p < 0,001$) и Е/А трикуспидального кровотока ($1,3 [0,9-1,4]$ и $1,4 [1,2-1,6]$), соответственно, $p < 0,005$). Кроме того, $e'L$ при АГ составила $9,6 [9-10,9] \text{ см/с}$, $e'S$ – $8 [7,1-8,6] \text{ см/с}$, что было ниже, чем в отсутствие АГ: $11,4 [9,4-14]$ и $9 [7,9-12] \text{ см/с}$, соответственно, $p < 0,05$). Эти результаты подтверждают, что наличие АГ при АС сопровождалось ухудшением диастолической функции обоих желудочков.

При сопоставлении $S'L$ в зависимости от анемии при АС были выявлены статистически значимые различия: у лиц с анемией он оказался ниже, чем у

пациентов без анемии ($9,2 \pm 1$ (7,7-10,8) и $12,5 \pm 2,8$ (11,2-13,7) см/с, соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении систолической функции левого желудочка при наличии анемии.

Е/А митрального кровотока у пациентов с АС и ожирением было ниже, чем у пациентов без ожирения: $0,9$ [0,8-1,14] и $1,25$ [0,93-1,52], соответственно, $p < 0,05$. Также Е/А трикуспидального кровотока у пациентов с АС и ожирением было ниже, чем у пациентов с нормальным или избыточным весом: $1,2$ [0,8-1,2] и $1,4$ [1,2-1,5], соответственно, $p < 0,01$. Полученные результаты демонстрируют признаки ухудшения диастолической функции обоих желудочков у пациентов с ожирением и АС.

Сравнительный анализ ранних кардиальных нарушений у пациентов с РА и АС

Проведен сравнительный анализ параметров электрофизиологического ремоделирования, СГР, предикторов ВСС, дисфункции сердца между группами РА и АС. У пациентов с АС по сравнению с пациентами с РА были увеличены площадь петли Р ($15,7$ [9,6-32,9] и $9,8$ [6,9-14,9] мВ, соответственно, $p < 0,001$), площадь петли QRS ($963,2$ [557,2-1789,7] и $829,9$ [607,8-1137,2] мВ, соответственно, $p < 0,05$), МВ петли QRS (1913 [1412-2510] и 1481 [1186-1814] мкВ, соответственно, $p < 0,001$) и снижен МВ-подъем (61 [42-74] и 68 [57-77]°, соответственно, $p < 0,001$). Все указанные различия были подтверждены методом линейной регрессии, который доказал влияние нозологии на их формирование. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном электрофизиологическом ремоделировании у пациентов с АС по сравнению с РА.

При сопоставлении QTd в зависимости от нозологии выявлено, что она была выше у пациентов с РА и составила 50 [36-70] мс, а у пациентов с АС – $37,5$ [34-46,5] мс ($p < 0,001$). Эти данные подтверждены и сопоставлением долей лиц с повышенной QTd: в группе с РА она составила $49,2\%$, а в группе с АС – $24,1\%$ ($p < 0,001$). Альтернация зубца Т среди пациентов с РА встречалась у $41,1\%$, а среди пациентов с АС – у $28,4\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты с РА характеризовались более высоким уровнем и долей лиц с предикторами риска ВСС.

У пациентов с РА СГР левого желудочка встречалось чаще, чем у пациентов с АС: $71,5$ и $43,1\%$, соответственно ($p < 0,001$).

Среди пациентов с РА доля лиц с диастолической дисфункцией была выше, чем среди пациентов с АС: $48,4$ и $32,7\%$, соответственно ($p < 0,01$). Полученная при регрессионном анализе модель выявила связь предикторов с вероятностью выявления диастолической дисфункции, которая свидетельствует

о независимом влиянии не только возраста и АГ на диастолическую дисфункцию, но и ревматического заболевания.

В группе с РА параметры ТД, характеризующие диастолическую и систолическую функции, составили: $e'S - 7,5 [6-10]$ см/с, $S'L - 9 [8-10]$ см/с, $S'S - 7 [7-8]$ см/с, $S'R - 13 [12-14]$ см/с, что оказалось ниже, чем в группе с АС: $e'S - 8,6 [7,2-11]$ см/с ($p < 0,05$), $S'L - 11 [10-13,2]$ см/с ($p < 0,001$), $S'S - 10 [8,8-11]$ см/с ($p < 0,001$), $S'R - 15 [13,5-16]$ см/с ($p < 0,001$). Это доказывает, что пациенты с РА отличались более значимым снижением показателей систолической и диастолической функции по данным ТД в отличие от пациентов с АС.

У пациентов с АС уровень ММП-9 оказался выше, чем у пациентов с РА: $176,3 [134,9-190,3]$ и $104,6 [64,8-151,2]$ нг/мл, соответственно ($p < 0,001$).

Учитывая влияние АГ на формирование СГР левого желудочка и диастолической дисфункции, а также принимая во внимание различие исследуемых групп по количеству пациентов с АГ, был проведен сравнительный анализ пациентов в зависимости от нозологии (АС и РА) без АГ (Рисунок 9).

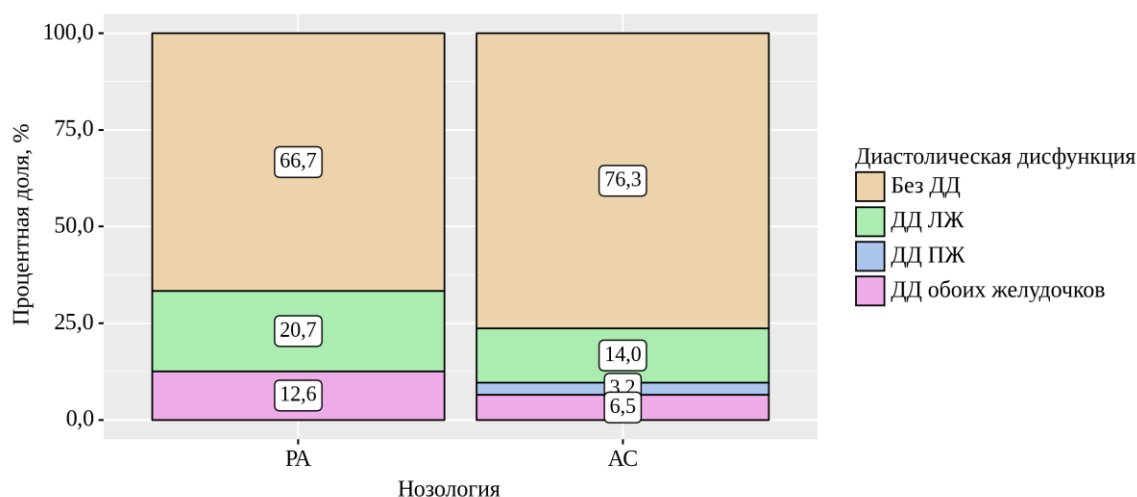


Рисунок 9 – Доли лиц с различными формами диастолической дисфункции среди пациентов с РА и АС без АГ

Установлено наличие существенных различий при сравнении долей лиц со СГР левого желудочка в зависимости от нозологии в отсутствие АГ. В группе с РА эта доля составила 53,3%, а в группе с АС – 31,2% ($p < 0,001$). Также проведен сравнительный анализ долей лиц с диастолической дисфункцией, который показал, что доли лиц с нормальной диастолической функцией сердца существенно не различались (66,7% при РА и 76,3% при АС). Однако детальное изучение форм диастолической дисфункции в зависимости от пораженного желудочка показало наличие статистически значимых различий между группами ($p < 0,05$) (см. Рисунок 9).

Течение кардиальных нарушений у пациентов с РА и АС по результатам 3-летнего проспективного наблюдения

С целью определения течения кардиальных нарушений и их прогноза было проведено трехлетнее наблюдение за пациентами с РА (185 из 281 пациентов) и АС (68 из 153 пациентов). Периодически и по истечении этого срока им были выполнены ЭхоКГ и ТД, проведена оценка долей лиц со СГР и ДД.

Среди пациентов с РА, прошедших трехлетнее наблюдение, лишь 24,9% исходно имели нормальную геометрию сердца. Перераспределение долей лиц со СГР и с нормальной геометрией миокарда ЛЖ за трехлетний период представлено на Рисунке 10.

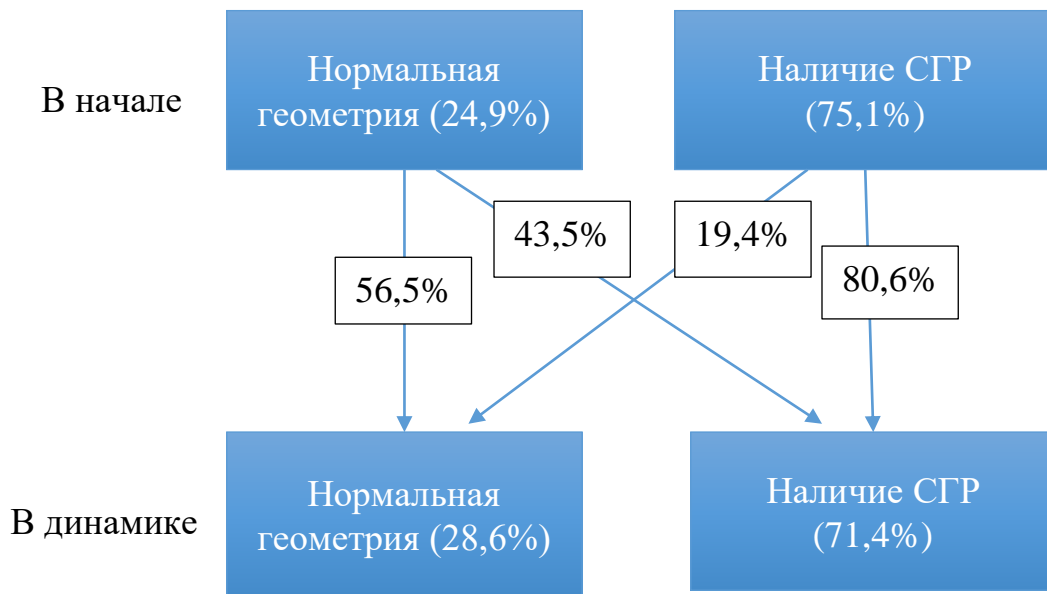


Рисунок 10 – Перераспределение долей лиц с нормальной геометрией и СГР ЛЖ среди пациентов с РА за 3-летний период

Среди пациентов с нормальной геометрией у 43,5% через 3 года формировалось СГР ЛЖ. А среди лиц с исходным СГР подавляющее большинство (80,6%) сохранили его и в динамике.

Среди пациентов с АС у 38,9% лиц с нормальной геометрией сердца в течение 3 лет произошло ремоделирование миокарда. Нормализация геометрии сердца среди тех, у кого исходно было СГР левого желудочка, произошла у 18,8% пациентов (Рисунок 11).

Помимо оценки СГР левого желудочка и параметров ЭхоКГ, было изучено перераспределение долей лиц с нормальной и сниженной диастолической функцией сердца. Большая часть пациентов с РА сохранила исходное состояние диастолической функции (ДФ) и через 3 года (Рисунок 12).

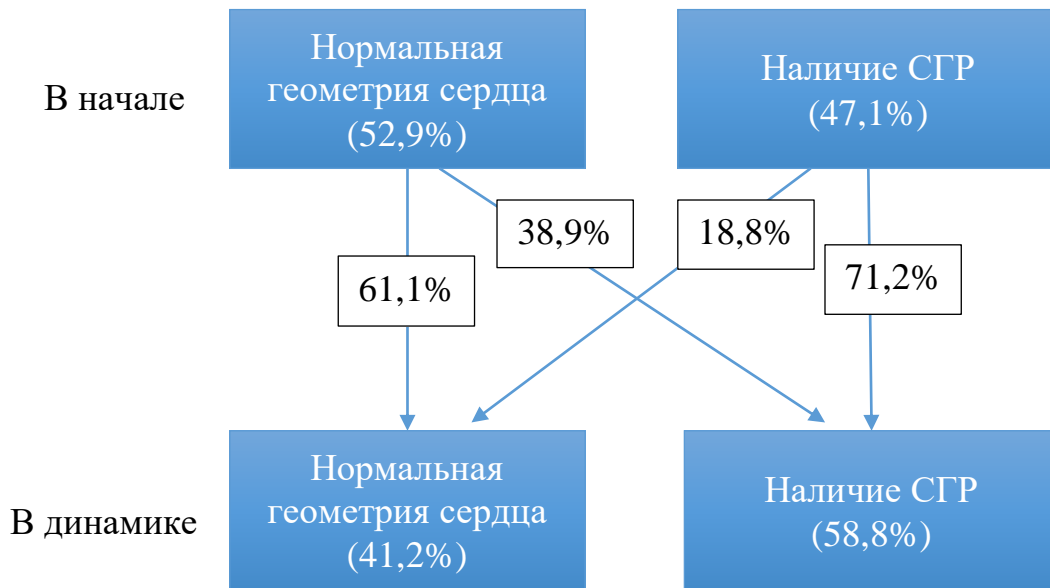


Рисунок 11 – Перераспределение долей лиц с нормальной геометрией сердца и СГР ЛЖ среди пациентов с АС за 3-летний период

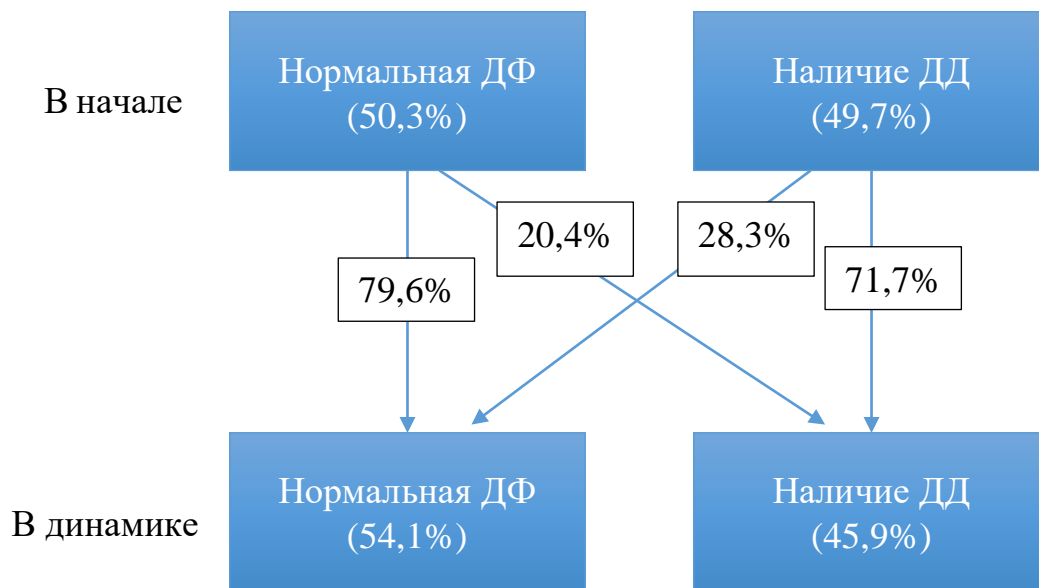


Рисунок 12 – Перераспределение долей лиц с нормальной и сниженной диастолической функцией сердца среди пациентов с РА за 3-летний период наблюдения

Анализ динамики параметров ТД у пациентов с РА показал повышение $e'L$: в начале исследования $9,7 \pm 2,6$ (8,8-10,5) см/с, через три года – $10,8 \pm 3,2$ (9,8-11,9) см/с ($p < 0,05$); $S'L$: в начале исследования 9 [8-10] см/с, через три года - 10,3 [9,5-12,6] см/с ($p < 0,001$); $S'S$: в начале исследования 7 [7-8], через три года 8,2 [7,7-9,6] см/с ($p < 0,001$); $S'R$: в начале исследования 13 [12-14] см/с, через три года – 14 [12,3-16,1] см/с ($p < 0,01$).

Был проведен анализ различных вариантов изменений диастолической функции миокарда за период наблюдения у пациентов с РА. Было принято, что нормальная диастолическая функция могла ухудшиться или остаться без изменения, ДД обоих желудочков могла нормализоваться или остаться без изменений, а диастолическая дисфункция одного из желудочков могла в дальнейшем трансформироваться в ДД обоих желудочков, остаться без изменений или перейти в нормальную диастолическую функцию миокарда.

Установлено, что у 68,6% пациентов с РА диастолическая функция миокарда не изменилась, ухудшилась – у 13%, улучшилась – у 18,4%.

Для выявления предикторов и определения вероятности развития ДД у пациентов с РА и исходно нормальной диастолической функцией была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии в зависимости от возраста, рентгенологической стадии РА, эндопротезирования суставов, ревматоидных узелков, криоглобулинемии, ожирения, сахарного диабета (Рисунок 13).

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$\text{где } z = -5,002 + 0,076X_{\text{возраст}} - 1,948X_{\text{II}} - 2,166X_{\text{III}} - 0,889X_{\text{IV}} - 2,983X_{\text{эндопротез}} + \\ + 1,732X_{\text{ревм. узелки}} + 1,93X_{\text{криоглоб}} + 1,785X_{\text{ожирение}} + 2,691X_{\text{сд}}$$

где P – вероятность ухудшения диастолической функции,

$X_{\text{возраст}}$ – возраст (лет);

X_{II} – рентгенологическая стадия РА (0 – I, 1 – II);

X_{III} – рентгенологическая стадия РА (0 – I, 1 – III);

X_{IV} – рентгенологическая стадия РА (0 – I, 1 – IV);

$X_{\text{эндопротез}}$ – эндопротезирование суставов (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{ревм. узелки}}$ – ревматоидные узелки (0 – РА без ревматоидных узелков, 1 – РА с ревматоидными узелками);

$X_{\text{криоглоб}}$ – криоглобулинемия (0 – РА без криоглобулинемии, 1 – РА с криоглобулинемией),

$X_{\text{ожирение}}$ – ожирение (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{сд}}$ – сахарный диабет (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Рисунок 13 – Прогностическая модель вероятности развития диастолической дисфункции у пациентов с РА и исходно нормальной диастолической функцией

Для выявления предикторов и определения вероятности развития улучшения диастолической функции у лиц с РА и имеющейся дисфункцией была разработана прогностическая модель, которая описывается уравнением (Рисунок 14).

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$\text{где } z = 4,108 - 0,07X_{\text{Пик А митр}} - 2,682X_{\text{ревм. узелки}} + 2,394X_{\text{II}} - 1,083X_{\text{III}} + \\ + 2,797X_{\text{IV}} + 4,37X_{\text{ритуксимаб}}$$

где P – вероятность улучшения диастолической функции;

$X_{\text{Пик А митр}}$ – показатель пика А митрального кровотока по данным ЭхоКГ;

$X_{\text{ревм. узелки}}$ – ревматоидные узелки (0 – РА без ревматоидных узелков, 1 – РА с ревматоидными узелками);

X_{II} – рентгенологическая стадия РА (0 – I, 1 – II);

X_{III} – рентгенологическая стадия РА (0 – I, 1 – III);

X_{IV} – рентгенологическая стадия РА (0 – I, 1 – IV);

$X_{\text{ритуксимаб}}$ – использование ритуксимаба в терапии (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Рисунок 14 – Прогностическая модель вероятности развития улучшения диастолической функции у лиц с РА

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости. За событие принималось ухудшение диастолической функции миокарда, наступившее в период трехлетнего наблюдения у всех 185 пациентов с РА, независимо от состояния диастолической функции в начале исследования. Получены достоверные результаты при анализе бессобытийной выживаемости у исследуемых в зависимости от следующих показателей: активность РА, системные проявления (синдром Шёгрена), площадь петли P на ВКГ и уровень ST2. При оценке взаимосвязи бессобытийной выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (Рисунок 15).

Изучение процесса перераспределения долей лиц с нормальной диастолической функцией и ДД за период наблюдения у пациентов с АС показал, что у трети пациентов с нормальной функцией она ухудшилась, а у 30% исследуемых с ДД она нормализовалась (Рисунок 16).

Был проведен анализ динамики параметров ТД у пациентов с АС, который показал снижение $e'S$: в начале исследования он составил $11,4 \pm 3,9$ (9-13,9) см/с, через 3 года - $8,7 \pm 1,1$ (8-9,3) см/с ($p < 0,05$). Также снизился $e'R$: в начале исследования он составил $13,7 \pm 2,3$ (12,2-15,2) см/с, через 3 года - $11,6 \pm 1,5$ (10,6-12,7) см/с ($p < 0,05$).

У большинства пациентов с АС диастолическая функция миокарда не изменилась (69,2%), при этом ухудшилась – у 17,3%, улучшилась – у 13,5% пациентов с АС.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp (1,499 \times X_{\text{Синдром Шёгрена}} - 4,112 \times X_{\text{Умеренная активность РА}} - 3,298 \times X_{\text{Высокая активность РА}} + 0,012 \times X_{\text{уровень ST2}} - 0,132 \times X_{\text{S петли P}}),$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск ухудшения диастолической функции для i -того элемента наблюдения (в %),

$h_0(t)$ – базовый риск ухудшения диастолической функции за определенный временной период t (в %),

$X_{\text{Синдром Шёгрена}}$ – синдром Шёгрена (при его наличии X равен 1, в отсутствие – 0);

$X_{\text{Умеренная активность РА}}$ – умеренная активность РА (при ее наличии X равен 1, в отсутствие – 0);

$X_{\text{Высокая активность РА}}$ – высокая активность РА (при ее наличии X равен 1, в отсутствие – 0);

$X_{\text{уровень ST2}}$ – уровень ST2 (нг/мл);

$X_{\text{S петли P}}$ – площадь петли P (мВ).

Рисунок 15 – Анализ бессобытийной выживаемости у пациентов с РА за трехлетний период наблюдения

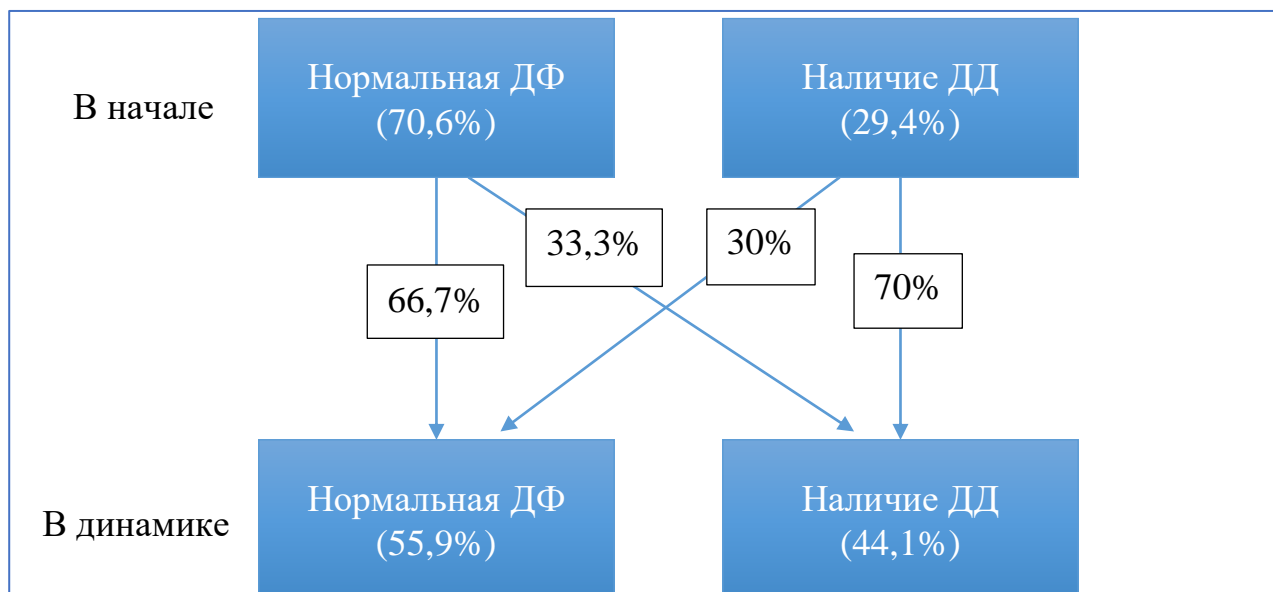


Рисунок 16 – Перераспределение долей лиц с нормальной и сниженной диастолической функцией сердца среди пациентов с АС за 3-летний период

Была выполнена оценка бессобытийной выживаемости, где за событие принималось ухудшение диастолической функции. При оценке взаимосвязи бессобытийной выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (Рисунок 17).

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp (-1,11 \times X_{\text{BASDAI}} - 3,984 \times X_{\text{муж}} + 4,053 \times X_{\text{III R-стадия сакроилиита}} + 3,149 \times X_{\text{IV R-стадия сакроилиита}} + 2,563 \times X_{\text{сульфасалазин}}),$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск ухудшения ДФ для i -того элемента наблюдения (в %),

$h_0(t)$ – базовый риск ухудшения ДФ за определенный временной период t (в %),

X_{BASDAI} – индекс BASDAI,

$X_{\text{муж}}$ – пол: мужчины,

$X_{\text{III R-стадия сакроилиита}}$ – III рентгенологическая стадия сакроилиита,

$X_{\text{IV R-стадия сакроилиита}}$ – IV рентгенологическая стадия сакроилиита,

$X_{\text{сульфасалазин}}$ – терапия сульфасалазином.

Рисунок 17 – Анализ бессобытийной выживаемости у пациентов с АС за трехлетний период наблюдения

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с АС и повышенным содержанием ММП-9 имеется весьма высокая обратная связь между уровнем ММП-9 и ФВ в динамике через три года ($r=-0,96$, $p=0,0001$), а также обратная заметная связь между уровнем ММП-9 и S'L ($r=-0,62$, $p=0,041$), ММП-9 и S'S ($r=-0,58$, $p=0,038$). Иными словами, у пациентов с высоким содержанием ММП-9 в динамике следует ожидать снижение систолической функции левого желудочка.

Для выделения когорты лиц, которым необходимо проведение измерения уровня ММП-9, была построена бинарная логистическая регрессия ($p=0,00004$), в которой зависимой переменной был уровень ММП-9 (0 – норма, 1 – выше нормы), а независимыми переменными были длительность заболевания (годы), рентгенологическая стадия сакроилиита (от 1 до 4), наличие или отсутствие внеаксиальных проявлений заболевания (0 – отсутствие, 1 – наличие). В результате логистического регрессионного анализа было получено следующее уравнение (Рисунок 18). Учитывая высокую корреляционную связь между уровнем ММП-9 и эхокардиографическими параметрами среди лиц с повышенным содержанием ММП-9, следует ожидать, что у этой когорты лиц в динамике через три года произойдет ухудшение систолической функции левого желудочка.

$$p = 1 / (1 + e^{-y}),$$

$$\text{где } y = 6,11 + 0,24X^1 - 2,2X^2 - 2,97X^3$$

где p – вероятность возникновения повышенного уровня ММП-9;

e – основание натуральных логарифмов 2,71... (число Эйлера);

X^1 – значение предиктора, соответствующее длительности заболевания в годах;

X^2 – значение предиктора, соответствующее рентгенологической стадии сакроилиита (от 1 до 4);

X^3 – значение предиктора, соответствующее наличию или отсутствию внеаксиальных проявлений (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Рисунок 18 – Прогностическая модель вероятности возникновения повышенного уровня ММП-9 у пациентов с АС

Таким образом, зная длительность заболевания, стадию сакроилиита и наличие внеаксиальных проявлений, можно спрогнозировать будет ли у пациента повышение уровня ММП-9. Если оно повышено, такому пациенту необходимо проводить более углубленное обследование на предмет выявления ранних признаков систолической дисфункции, в частности, использовать тканевую доплерографию.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка среди пациентов с РА составляет 71,5%, а с АС – 43,1%. Распространенность диастолической дисфункции в группе с РА составляет 48,4%, в группе с АС – 32,7%. Установлено, что при РА электрическая нестабильность миокарда ассоциируется со структурно-геометрическими изменениями, а при АС – с ранними доклиническими признаками сердечной недостаточности в виде снижения систолической и диастолической функции.
2. По мере прогрессирования РА, повышения его активности, рентгенологической стадии и функциональной недостаточности формируются ранние доклинические признаки систолической дисфункции левого желудочка и диастолической дисфункции обоих желудочков у пациентов (снижение $e'L$, $e'S$, $e'R$, $S'L$ по данным тканевой доплерографии). Лекарственная терапия влияет на диастолическую функцию обоих желудочков, систолическую функцию левого желудочка и риск внезапной сердечной смерти.

3. На ухудшение диастолической функции миокарда по данным ЭхоКГ у пациентов с АС влияют повышение активности заболевания, функциональной недостаточности, рентгенологической стадии сакроилиита, увеличение длительности заболевания, причем последнее сопровождается повышением дисперсии интервала QT. Лекарственная терапия влияет на индекс массы миокарда левого желудочка, систолическую функцию правого желудочка и диастолическую функцию обоих желудочков. У пациентов с внескелетными проявлениями АС отмечается ослабление систолической функции правого желудочка (снижение S'R), ухудшение диастолической функции правого желудочка (снижение e'R) и повышение риска ВСС по сравнению с пациентами без внескелетных проявлений.
4. Ранние кардиальные нарушения в виде снижения диастолической функции миокарда у пациентов с РА ассоциируются с повышением уровня раннего маркера сердечной недостаточности ST2 и сывороточного маркера фиброза ММП-9. У пациентов с АС доклиническое снижение сократительной способности миокарда левого желудочка сопровождается повышением уровня ММП-9.
5. У лиц с ревматическими заболеваниями наличие коморбидных состояний влияет на формирование ранних кардиальных нарушений:
 - У пациентов с РА в сочетании с АГ чаще развивается эксцентрическая гипертрофия миокарда, сопровождающаяся диастолической дисфункцией миокарда, чем в отсутствие АГ. При ожирении чаще развивается концентрическое ремоделирование левого желудочка и снижается систолическая функция правого желудочка, чем у лиц с РА и без ожирения. У лиц с сахарным диабетом выявляются увеличение индекса массы миокарда левого желудочка и ранние признаки ухудшения диастолической функции обоих желудочков.
 - У пациентов с АС при наличии АГ так же, как и у пациентов с РА, чаще формируются нарушение структурной геометрии сердца и диастолическая дисфункция миокарда, чем в отсутствие АГ
 - Ожирение у пациентов с АС, в отличие от пациентов с РА, способствует развитию диастолической дисфункции миокарда.
6. Различия между группами пациентов с РА и АС заключаются в том, что пациенты с РА характеризуются более высоким уровнем и долей лиц с предикторами риска внезапной сердечной смерти, высокой частотой развития структурно-геометрического ремоделирования миокарда левого желудочка, значимым снижением показателей систолической и

диастолической функции. В то же время у пациентов с АС выявлены более выраженные электрофизиологические нарушения и высокий уровень ММП-9.

7. За период трехлетнего наблюдения у 68,6% пациентов с РА диастолическая функция миокарда не изменилась, улучшилась – у 18,4%, ухудшилась – у 13%. У 20,4% лиц с нормальной диастолической функцией наступила диастолическая дисфункция. На ухудшение диастолической функции у пациентов с изначально нормальной диастолической функцией влияют возраст, наличие ревматоидных узелков, криоглобулинемии, ожирения, сахарного диабета. Факторами, благоприятно влияющими на диастолическую функцию, являются терапия ритуксимабом и отсутствие выраженных рентгенологических изменений.
8. За период наблюдения в течение трех лет среди пациентов с АС увеличилась доля лиц со структурно-геометрическим ремоделированием левого желудочка с 47,1% до 58,8%. У 69,2% пациентов с АС диастолическая функция миокарда не изменилась, при этом ухудшилась – у 17,3%, улучшилась – у 13,5% пациентов. Увеличилась доля лиц с диастолической дисфункцией с 29,4 до 44,1%, при этом у 33,3% пациентов с нормальной диастолической функцией она ухудшилась. Риск ухудшения диастолической функции миокарда повышается в зависимости от пола (женский пол), рентгенологической стадии сакроилиита, проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с РА без верифицированной сердечно-сосудистой патологии при увеличении рентгенологической стадии и функциональной недостаточности, повышении активности заболевания целесообразно, помимо ЭхоКГ, проводить тканевую доплерографию для своевременного выявления систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков с целью профилактики развития сердечной недостаточности.
2. Пациентам с АС без верифицированной сердечно-сосудистой патологии при наличии внескелетных проявлений необходимо проводить оценку систолической и диастолической функции правого желудочка с помощью ЭхоКГ и тканевой доплерографии. При снижении глобального продольного стрейна у пациентов с АС необходимо измерять дисперсию интервала QT, повышение которой является предиктором риска внезапной сердечной смерти.

3. У пациентов с РА и нормальной диастолической функцией при наличии ревматоидных узелков, криоглобулинемии, ожирения, сахарного диабета следует регулярно проводить динамическое наблюдение с использованием ЭхоКГ и тканевой доплерографии для раннего выявления ухудшения диастолической функции миокарда.
4. У пациентов с АС, особенно женщин, при повышении рентгенологической стадии сакроилиита, помимо стандартной ЭхоКГ, следует регулярно проводить динамическое наблюдение с использованием ЭхоКГ и тканевой доплерографии для своевременного выявления ухудшения диастолической функции миокарда.
5. С целью прогнозирования развития систолической дисфункции у пациентов с АС без сердечно-сосудистой патологии при наличии внеаксиальных проявлений и повышении рентгенологической стадии сакроилиита необходимо определить уровень ММП-9, при увеличении которого следует использовать ЭхоКГ и тканевую доплерографию для оценки систолической функции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование позволило выявить и оценить взаимосвязь ранних кардиальных нарушений у пациентов с РА и АС; определить наиболее значимые факторы, влияющие на их течение и прогноз.

Наиболее перспективной задачей дальнейших исследований является изучение факторов риска прогрессирования кардиальной патологии при различных аутоиммунных заболеваниях, не ограничиваясь ревматическими.

Целесообразным представляется разработка алгоритмов ведения пациентов с аутоиммунными заболеваниями с учетом клинических особенностей, проводимой лекарственной терапии и наличия коморбидных состояний для снижения риска развития кардиальной патологии при сохранении высокого качества и продолжительности жизни пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Случай тяжелого осложненного анкилозирующего спондилита / А. А. Нигматьянова, Л. И. Фейсханова, Р. З. Абдракипов, Р. М. Хасанов // Практическая медицина. – 2016. – № 4-2(96). – С. 82-84. (Перечень ВАК, К1)**
2. **Фейсханова, Л. И. Редкий вариант поражения клапанного аппарата сердца при ревматоидном артрите / Л. И. Фейсханова, Г. А. Низамова, Р. З. Абдракипов // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 6-7. – С. 42-43. (Перечень ВАК, К2)**

3. Гендерные особенности развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л. И. Фейсханова, А. А. Нигматьянова, Ю. М. Бойчук [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 144-146. (Перечень ВАК, К1)
4. Сравнительные особенности электрофизиологического ремоделирования миокарда у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / Л. И. Фейсханова, Н. Р. Харисова, Ю. М. Бойчук, Э. К. Гутиева // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 147-149. (Перечень ВАК, К1)
5. Фейсханова, Л. И. Роль матриксной металлопротеиназы в развитии перикардального выпота у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, И. Х. Валеева, А. К. Фейсханов // Практическая медицина. – 2018. – № 7-2. – С. 99-101. (Перечень ВАК, К1)
6. Фейсханова, Л. И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 600-602. (Перечень ВАК, К1)
7. Акрамова, Э. Г. Эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом / Э. Г. Акрамова, Л. И. Фейсханова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 18-24. (Перечень ВАК, К1)
8. Ожирение как предиктор кардиоваскулярной патологии у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, С. А. Лапшина, А. Р. Курбанов [и др.] // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 8 (34). – С. 67-73. (Перечень ВАК, К1)
9. Фейсханова, Л. И. Взаимосвязь между анемией и поражением сердца у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, Е. В. Сухорукова, А. И. Ахметзянова // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 432-435. (Перечень ВАК, К2)
10. Фейсханова, Л. И. Взаимосвязь альтернации зубца Т с особенностями кардиальной патологии у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, Р. С. Сурхаев, А. Ш. Абубакаров // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6-1. – С. 57-60. (Перечень ВАК, К1)
11. Фейсханова, Л. И. Диастолическая дисфункция миокарда у пациентов с различными клинико-лабораторными особенностями течения ревматоидного артрита / Л. И. Фейсханова, А. Р. Юсупова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6-1. – С. 54-56. (Перечень ВАК, К1)

12. Фейсханова, Л. И. Влияние длительности заболевания на развитие кардиальной патологии при анкилозирующем спондилите / Л. И. Фейсханова, Э. Г. Акрамова, А. А. Нигматьянова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 21-23. (Перечень ВАК, К2)
13. Фейсханова, Л. И. Особенности кардиальной патологии у пациентов со вторичным остеоартрозом на фоне ревматоидного артрита / Л. И. Фейсханова, Л. Г. Ибрагимова, Ю. В. Тютюгина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 61-66. (Перечень ВАК, К2)
14. Фейсханова, Л. И. Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л. И. Фейсханова, С. А. Лапшина // Русский медицинский журнал. – 2020. – Т. 28, № 11. – С. 49-53. (Перечень ВАК, К1)
15. Фейсханова, Л. И. Предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, Д. И. Абдулганиева // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 2 (44). – С. 94-99. (Перечень ВАК, К1)
16. Метаболический синдром при ревматоидном артрите как критерий кардиоваскулярного риска / С. А. Лапшина, Л. И. Фейсханова, А. Р. Гараева, А. Р. Курбанов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 40-44. (Перечень ВАК, К2)
17. Особенности патологии миокарда у пациентов с внеаксиальными проявлениями анкилозирующего спондилита / Л. И. Фейсханова, Р. З. Абдракипов, А. А. Виволанец [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 7. – С. 27–32. (Перечень ВАК, К1)

Публикации в других изданиях

18. Электрофизиологические особенности ремоделирования миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом / А. А. Нигматьянова, Л. И. Фейсханова, М. М. Мангушева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № S1 – С. 122-123.
19. Features of electrophysiological remodeling of the heart in patients with rheumatoid arthritis and hypertension / L. Feiskhanova, N. Kharisova, Y. Voichuk, A. Nigmatianova // Medicina. – 2017. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 33.
20. Нигматьянова, А. А. Ранние признаки электрофизиологического ремоделирования миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом / А. А. Нигматьянова, Л. И. Фейсханова // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2016 : Сборник тезисов конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 15–17 сентября 2016 года. – Санкт-Петербург : Санкт-

- Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2016. – С. 159-161.
21. Эффективность и безопасность длительной анальгетической терапии эторикоксибом у пациентов с анкилозирующим спондилитом / С. А. Лапшина, Т. Ю. Афанасьева, М. А. Афанасьева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № S1. – С. 119.
 22. **Feiskhanova, L.** Remodeling of the heart in patients with rheumatoid arthritis and prehypertension / L. Feiskhanova, E. Gutieva // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol 35, e-Supplement 2. – Pp. 205-206. – URL: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2017/09002/_PP_14_35__REMODELING_OF_THE_HEART_IN_PATIENTS.598.aspx
 23. Особенности электрофизиологического ремоделирования миокарда у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / **Л. И. Фейсханова**, Н. Р. Харисова, Ю. М. Бойчук, Л. Р. Халиуллина // Российский национальный конгресс кардиологов : Материалы конгресса, Санкт-Петербург, 24–27 октября 2017 года. – Санкт-Петербург: Российское кардиологическое общество, 2017. – С. 622.
 24. **Feiskhanova, L. I.** Electrophysiological remodeling of the heart in patients with rheumatoid arthritis and hypertension / L. I. Feiskhanova // Abstracts of BIT's 9th Annual International Congress of Cardiology-2017 (ICC-2017). – Singapore, 2017. – P. 143.
 25. **Feiskhanova, L. I.** Influence of rituximab on diastolic function in patients with rheumatoid arthritis / L. Feiskhanova, S. Lapshina, O. Rybakova // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. – Vol. 79, Suppl 1. – P. 982.
 26. **Фейсханова, Л. И.** Поражение сердца при некоторых ревматических заболеваниях / Л. И. Фейсханова, Л. Р. Халиуллина // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 597-603.
 27. **Feiskhanova, L. I.** Relationship between anemia and heart disease in patients with rheumatoid arthritis / L. I. Feiskhanova // Cir Card Mex. – 2019. – № 4(3). – Pp. 76-78.
 28. **Фейсханова, Л. И.** Влияние ритуксимаба на развитие диастолической дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, С. А. Лапшина // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 53-56.
 29. **Фейсханова, Л. И.** Ранние признаки дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом / Л. И. Фейсханова, Д. И. Абдулганиева // Клиницист. – 2020. – Т. 14, № 3-4. – С. 36-42.

30. **Feiskhanova, L. I.** Tissue dopplerography as a diagnostic tool for myocardial dysfunction in patients with rheumatic diseases / L. I. Feiskhanova // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – № 81. – P. 1036.
31. **Feiskhanova, L. I.** Features of cardiac pathology in patients with secondary osteoarthritis on the background of rheumatoid arthritis / L. I. Feiskhanova, D. I. Abdulganieva // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – № 81. – P. 1260.
32. **Feiskhanova, L. I.** Identification of predictors of sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis / L. I. Feiskhanova, D. I. Abdulganieva // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – № 81. – P. 575.
33. **Feiskhanova, L. I.** The relationship between systemic manifestations of rheumatoid arthritis and the structural geometry of the myocardium / L. I. Feiskhanova, D. I. Abdulganieva // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – № 81. – P. 574.
34. **Feiskhanova, L. I.** The significance of determining the level of the ST2 marker of heart failure in patients with rheumatoid arthritis / L. I. Feiskhanova // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – № 81. – P. 574.
35. **Feiskhanova, L. I.** Cardiac disorders in patients with secondary osteoarthritis on the background of rheumatoid arthritis / L. I. Feiskhanova // *Aging Clin Exp Res*. – 2022. – Vol. 34, Suppl 1. – P. 434.
36. **Feiskhanova, L. I.** Relationship between the severity of secondary osteoarthritis and the features of the course of rheumatoid arthritis / L. I. Feiskhanova // *Aging Clin Exp Res*. – 2022. – Vol. 34, Suppl 1. – P. 431.
37. **Фейсханова, Л. И.** Предикторы внезапной смерти у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова // *Профилактическая медицина*. – 2022. – Т. 25, № 5-2. – С. 20.
38. **Фейсханова, Л. И.** Оценка уровня маркера сердечной недостаточности ST2 у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова // *Профилактическая медицина*. – 2022. – Т. 25, № 5-2. – С. 35.
39. **Фейсханова, Л. И.** Взаимосвязь между системными проявлениями ревматоидного артрита и структурной геометрией миокарда / Л. И. Фейсханова // *Боткинские чтения: Сборник тезисов. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022 года*. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 218-219.
40. **Фейсханова, Л. И.** Взаимосвязь ремоделирования миокарда и предикторов внезапной смерти у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова // *Боткинские чтения: Сборник тезисов. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022*

года. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 219.

41. **Фейсханова, Л. И.** Оценка дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом / Л. И. Фейсханова // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2-2. – С. 115.
42. **Фейсханова, Л. И.** Влияние глюкокортикоидной терапии на функцию миокарда у пациентов с ревматоидным артритом: результаты 3-х летнего наблюдения / Л. И. Фейсханова // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2022 : Всероссийский Конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 20–21 октября 2022 года. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 147-148.
43. **Фейсханова, Л. И.** Прогноз развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л. И. Фейсханова // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2022 : Всероссийский Конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 20–21 октября 2022 года. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 146-147.
44. **Фейсханова, Л. И.** Особенности формирования типов ремоделирования миокарда у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова // Терапия. – 2022. – № S1. – С. 95.
45. **Фейсханова, Л. И.** Оценка риска внезапной смерти у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова // Терапия. – 2022. – № S1. – С. 95-96.
46. **Фейсханова, Л. И.** Ранняя диагностика дисфункции миокарда у пациентов с ревматическими заболеваниями / Л. И. Фейсханова // Терапия. – 2022. – № S1. – С. 96.
47. Кардиальная патология у пациентов с внеаксиальными проявлениями анкилозирующего спондилита / **Л. И. Фейсханова**, Д. И. Абдулганиева, Р. З. Абдракипов, Е. В. Сухорукова // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S10. – С. 25-27.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621431 Российская Федерация. База клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных пациентов с ревматическими заболеваниями: № 2022621264: заявл. 02.06.2022: опубл. 17.06.2022 / **Л. И. Фейсханова**; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Патент № 2790770 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, А61В 5/00. Способ прогнозирования развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с анкилозирующим спондилитом: № 2022120743: заявл. 28.07.2022: опубл. 28.02.2023 / Д. И. Абдулганиева, Л. И. Фейсханова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АИТ – аутоиммунный тиреоидит
 АС – анкилозирующий спондилит
 ВКГ – векторкардиография
 ВСС – внезапная сердечная смерть
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДД – диастолическая дисфункция
 ДИ – доверительный интервал
 ДФ – диастолическая функция
 Е/А_{митр} – Е/А митрального кровотока
 Е/А_{трикусп} – Е/А трикуспидального кровотока
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КГ – концентрическая гипертрофия
 КДР – конечный диастолический размер
 КР – концентрическое ремоделирование
 ЛЖ – левый желудочек
 МВ – максимальный вектор
 ММП – матриксная металлопротеиназа
 НГ – нормальная геометрия
 ОТС – относительная толщина стенки
 ПЖ – правый желудочек
 Пик А_{митр} – пик А митрального кровотока
 Пик А_{трикусп} – пик А трикуспидального кровотока
 Пик Е_{митр} – пик Е митрального кровотока
 Пик Е_{трикусп} – пик Е трикуспидального кровотока
 РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматические заболевания

СГР – структурно-геометрическое ремоделирование

СД – сахарный диабет

ТД – тканевая доплерография

ФВ – фракция выброса

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

ЭхоКГ – эхокардиография

ASDAS-COЭ – ankylosing spondylitis disease activity score, индекс активности анкилозирующего спондилита, определенный с применением скорости оседания эритроцитов

BASDAI – bath ankylosing spondylitis disease activity index, индекс активности анкилозирующего спондилита

BASFI – bath ankylosing spondylitis functional index, индекс функционального состояния пациента

DAS28 – disease activity score 28, индекс активности ревматоидного артрита

GLS – global longitudinal strain, глобальная продольная деформация

HLA – human leukocytic antigen, антиген гистосовместимости

QTd – дисперсия интервала QT