

Диастолическая дисфункция желудочков у больных болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция на фоне приема противовоспалительной терапии

М.С. Елисеев^{✉1}, О.В. Желябина¹, И.Г. Кириллова¹, Ю.О. Корсакова¹, Е.В. Черемушкина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция (БДПК) может быть связана с наличием диастолической дисфункции (ДД).

Цель. Определить вариабельность эхокардиографических показателей у пациентов с БДПК, получающих противовоспалительную терапию. **Материалы и методы.** В исследование «случай-контроль» включены по 26 пациентов с БДПК и остеоартритом (ОА) от 18 до 65 лет. Всем пациентам выполнены эхокардиография, оценка лабораторных показателей исходно и через 6 мес. Пациенты с БДПК получали один из препаратов (метотрексат – МТ 15 мг/нед, гидроксихлорохин – ГХ 200 мг/сут или колхицин – КОЛ 1 мг/сут). ДД оценивали по данным эхокардиографии.

Результаты. ДД выявлена у 19 пациентов: 11 (42%) при БДПК и 8 (31%) – ОА ($p=0,39$). Уровень С-реактивного белка сыворотки оказался выше в группе БДПК ($p=0,03$). Завершили исследование 22 пациента с БДПК и 19 – с ОА. У получавших МТ выявлено: снижение Е/Е' левого желудочка (ЛЖ), повышение Е' ЛЖ, IVRT ЛЖ, Е/А правого желудочка (ПЖ); КОЛ – снижение конечного-диастолического объема, повышение Е/А ПЖ, ГХ – снижение А ЛЖ, ЛП; повышение ПЛ ПП сист., IVRT ЛЖ, Е/А ЛЖ. У пациентов с ОА значимых изменений показателей, отражающих диастолическую функцию желудочков, не отмечено.

Заключение. Терапия КОЛ, ГХ и МТ позитивно влияет на показатели диастолической функции у пациентов с БДПК.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция, остеоартрит, метотрексат, гидроксихлорохин, колхицин

Для цитирования: Елисеев М.С., Желябина О.В., Кириллова И.Г., Корсакова Ю.О., Черемушкина Е.В., Насонов Е.Л. Диастолическая дисфункция желудочков у больных болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция на фоне приема противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(5):386–391. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202202

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Diastolic dysfunction of ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease while receiving anti-inflammatory therapy

Maxim S. Eliseev^{✉1}, Olga V. Zheliabina¹, Irina G. Kirillova¹, Yulia O. Korsakova¹, Elena V. Cheremushkina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) may be associated with developing of diastolic dysfunction (DD).

Aim. To determine the variability of echocardiographic parameters in patients with CPPD receiving anti-inflammatory therapy.

Materials and methods. Twenty six patients with CPPD and osteoarthritis (OA) from 18 to 65 years old were included in the case-control study. All patients underwent echocardiography, laboratory parameters at baseline and after 6 months. Patients with CPPD received methotrexate 15 mg per week or hydroxychloroquine 200 mg once a day, or colchicine 1 mg per day. Diastolic function according to echocardiography was assessed.

Results. Diastolic dysfunction was detected in 19 patients: in 11 (42%) patients with CPPD and 8 (31%) patients with OA ($p=0.39$). The baseline serum CRP level was higher in the CPPD group ($p=0.03$), no differences were found for other indicators. Twenty-two patients with CPPD and 19 patients with OA completed the study. In patients with OA, there were no significant changes in indicators reflecting the diastolic function of ventricles.

Conclusion. CPPD therapy with colchicine, hydroxychloroquine and methotrexate has a positive effect on indicators of diastolic ventricular function.

Keywords: diastolic dysfunction, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, osteoarthritis, methotrexate, hydroxychloroquine, colchicine

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Kirillova IG, Korsakova YuO, Cheremushkina EV, Nasonov EL. Diastolic dysfunction of ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease while receiving anti-inflammatory therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):386–391. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202202

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Елисеев Максим Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. лаб. микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(903)590-98-49; e-mail: elicmax@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831

✉ **Maxim S. Eliseev.** E-mail: elicmax@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-5394-7869

Olga V. Zheliabina. ORCID: 0000-0002-5394-7869

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсСФВ) – синдром, характеризующийся изменением диастолической функции, частота которого увеличивается с возрастом [1]. Новая парадигма СНсСФВ идентифицирует вызванное сопутствующими заболеваниями системное воспаление как причину структурных и функциональных изменений миокарда. Предполагается, что одной из причин СН является воспаление [2], характерное для многих ревматических заболеваний, в том числе микрокристаллических артритов [3].

Хотя на сегодняшний день данных о распространенности данного типа СН у пациентов с болезнью депоирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) и остеоартритом (ОА) нет, можно предположить, что именно хронический воспалительный процесс может быть фактором, предрасполагающим к развитию при этих заболеваниях диастолической дисфункции (ДД) и далее – СН [4].

ДД – это раннее субклиническое и обратимое поражение сердца. В связи с этим благодаря растущему пониманию биологических процессов, лежащих в основе сосудистого воспаления, рассматриваются возможности лекарственного противодействия развитию ДД [5]. Среди таких препаратов – колхицин (КОЛ), гидроксихлорохин (ГХ) и метотрексат (МТ), назначаемые пациентам с БДПК для купирования и профилактики артрита.

Цель исследования – определить вариабельность показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с БДПК, получающих противовоспалительную терапию (КОЛ, ГХ, МТ).

Материалы и методы

В исследовании «случай-контроль» участвовали по 26 пациентов с БДПК и ОА коленных суставов, сопоставимых по возрасту и полу, обследованных в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 01.2019 по 05.2021. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения: возраст >18 и <65 лет, диагноз БДПК для основной группы и ОА коленных суставов – для группы сравнения; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие другого ревматического заболевания, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); онкопатологии; сахарного диабета, скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², высокого или очень высокого риска ССЗ по шкале SCORE.

Диагноз БДПК выставлялся на основании критериев McCarthy [6], ОА – клинических рекомендаций [7].

Определялись сывороточные уровни липидов, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), паратгормона, магния.

Исходно и через 6 мес выполнялась ЭхоКГ в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson), расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – по R. Devereux. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и ИММЛЖ >95 г/м² – у женщин [8].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением 3 видов наполнения ЛЖ по данным трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I – при E/A <1, II – при E/A = 1–2, III – при E/A >2 [9]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию.

Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения боковой части митрального и трикуспидального клапанов, отношение E'/A'. Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана и трикуспидального клапана (ТК) по данным тканевой доплерографии.

Пациентам с БДПК на усмотрение врача назначался МТ 15 мг 1 раз в неделю подкожно или ГХ 200 мг по 1 таблетке в сутки или КОЛ 0,5 мг 2 раза в сутки. Все могли принимать нестероидные противовоспалительные препараты при наличии болей.

Статистическая обработка производилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде средних значений или медианы (Me) [25; 75 перцентили]. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна–Уитни.

Результаты

Характеристика пациентов с БДПК и ОА показала, что уровень СРБ сыворотки оказался в 2 раза выше в группе БДПК ($p=0,03$); **табл. 1**; других различий не выявлено.

В группе БДПК отмечены выше, чем у пациентов с ОА, средние значения E/E' ЛЖ ($6,1 \pm 1,1$ и $5,8 \pm 1,16$ соответственно; $p=0,02$), IVRT ЛЖ ($80,8 \pm 21,6$ и $89,1 \pm 28,9$; $p=0,06$) и ДТ

Информация об авторах / Information about the authors

Кириллова Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1003-2087

Корсакова Юлия Олеговна – врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-3052-7466

Черемушкина Елена Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4383-9872

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1598-8360

Irina G. Kirillova. ORCID: 0000-0002-1003-2087

Yulia O. Korsakova. ORCID: 0000-0002-3052-7466

Elena V. Cheremushkina. ORCID: 0000-0002-4383-9872

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

ЛЖ (231,6±39,9 и 218,8±41,4; $p=0,03$), ИММЛЖ (80,5±17,9 и 78,2±19,9; $p=0,04$).

Средние значения остальных параметров (АО, ЛП, Е ЛЖ, А ЛЖ, Е/А ЛЖ, Е' ЛЖ, ММ ЛЖ, ДТ ПЖ, Пл ПЖ диаст., Пл ПП сист., Е ПЖ, А ПЖ, Е/А ПЖ, Е' ПЖ, Е/Е' ПЖ, задняя стенка ЛЖ – ЗСЛЖ, конечный диастолический объем, межжелудочковая перегородка – МЖП, индекс конечно-систолического объема) не различались.

Завершили исследование 22 пациента с БДПК и 19 с ОА, у них сравнивали показатели ЭхоКГ в динамике (табл. 2). Из-за невки выбыли 4 пациента с БДПК и 7 – с ОА.

В динамике достоверно увеличились Е/Е' ЛЖ и IVRT ЛЖ, уменьшились – ММЛЖ у пациентов с БДПК и ОА; увеличились Е' ЛЖ у пациентов с БДПК и ЗСЛЖ и МЖП у пациентов с ОА.

Динамика характеризующих ДД показателей ЭхоКГ и СРБ у пациентов с БДПК в зависимости от проводимой терапии (табл. 3) показала, что у получавших МТ отмечалось снижение Е/Е' ЛЖ, повышение Е' ЛЖ, IVRT ЛЖ, Е/А ПЖ. У получавших КОЛ – снижение КДО, повышение Е/А ПЖ. У получавших ГХ – снижение А ЛЖ, ЛП; повышение ПлПП сист., IVRT ЛЖ, Е/А ЛЖ.

Обсуждение

Более 1/2 пациентов имеют СНсФВ [10], и их выживаемость схожа с таковой при СН со сниженной ФВ [11]. Патогенез СН до конца не изучен, и стратегии решения этой проблемы ограничены. Воспаление миокарда, оксидативный стресс и коронарная эндотелиальная дисфункция приводят к жесткости и гипертрофии кардиомиоцитов, миокардиальному фиброзу и считаются основными механизмами развития СНсФВ [10–12]. В теории молекулы, ингибирующие развитие воспаления, могут быть эффективны при СНсФВ. Так, ранее нами получены данные о благоприятном влиянии у пациентов с БДПК КОЛ, МТ и ГХ на толщину комплекса интима–медиа сонных артерий [13]. Настоящее исследование – первое, где оценивалось влияние терапии на показатели ЭхоКГ, отражающие наличие ДД у пациентов с БДПК.

Исходно выявлено по ~30% пациентов в группах, имеющих ДД ЛЖ и/или ПЖ, что, учитывая возраст <65 лет и низкий риск ССЗ по SCORE, позволило расценивать частоту ДД в исследуемых когортах как высокую.

БДПК отождествляется с синтезом интерлейкина (ИЛ)-1, обуславливая развитие воспаления [14], высоким риском ССЗ по сравнению со здоровым контролем и сопоставимым с таковым при РА и подагре [15]. Можно предположить, что даже небольшого системного воспаления (СРБ>2 мг/дл) достаточно для повышения риска ССЗ, а применение противовоспалительных препаратов его редуцирует [5].

Если рассматривать терапию каждым из применяемых препаратов, то наиболее впечатляющие изменения получены при применении МТ. Так, у пациентов с БДПК, получавших МТ, отмечалось снижение Е/Е' ЛЖ, повышение Е' ЛЖ, IVRT ЛЖ, Е/А ПЖ. Это соответствует данным, что добавление МТ к терапии пациентам с СН улучшает функциональный класс по NYHA, дистанцию теста 6-минутной ходьбы и качество жизни [16]. МТ подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, стимулирует секрецию адипонектина, снижает секрецию VCAM-1 и поддерживает эндотелий-зависимую релаксацию [17].

При ревматоидном артрите (РА) уровень СРБ связан с риском СН, а использование МТ – с его редукцией [18]. В целом у больных ранним РА с СН на фоне противоревматической терапии отмечается улучшение течения СН и ДД

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с БДПК и ОА

Table 1. Comparative clinical characteristics of patients with calcium pyrophosphate crystals deposit (CPPD) disease and osteoarthritis

Параметры	БДПК (n=26)	ОА (n=26)
Возраст, лет	55,5±5,7	54,2±8,4
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	6 (23)/20 (77)	7 (27)/19 (73)
Курение, абс. (%)	4 (15)	5 (19)
АГ, абс. (%)	12 (46)	10 (38)
Ожирение, абс. (%)	12 (46)	11 (42)
Низкий/умеренный риск по SCORE, n	14/12	10/16
ХС, ммоль/л	5,3±1,2	5,6±1,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,4	1,5±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,2	3,6±1,2
ТГ, ммоль/л	1,3±0,6	1,5±0,5
Креатинин, мкмоль/л	73,2±17,2	76,4±14,2
МК, мкмоль/л	293,4±78,1	264,7±70,6
Магний, ммоль/л	0,85±0,01	0,87±0,01
СРБ, мг/л	2,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]*
Паратгормон, пг/мл	34,7±12,7	37,2±16,9

Примечание. АГ – артериальная гипертония, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липо-протеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, МК – мочевая кислота; * $p<0,05$.

ЛЖ [19]. Если при РА благоприятное влияние препарата на вероятность неблагоприятных исходов ССЗ не вызывает сомнений [20], то на популяционном уровне применение МТ к искомому результату не привело [21]. Отличия можно объяснить тем, что противовоспалительный эффект МТ при хронических воспалительных заболеваниях, к коим следует отнести и микрористаллические артриты, реализуется именно исходя из наличия системного воспаления, которое на популяционном уровне может отсутствовать.

При приеме пациентами с БДПК ГХ также отмечено положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: снижение А ЛЖ; повышение Пл ПП сист., IVRT ЛЖ, Е/А ЛЖ. Ранее оценка влияния приема ГХ на ДД при БДПК не проводилась, но у пациентов с системной красной волчанкой, что вторит нашим результатам, прием ГХ в сравнении с плацебо отождествлялся с уменьшением толщины ЗСЛЖ и значением Е/А [22].

Нами выявлено положительное влияние на диастолическую функцию ПЖ КОЛ. Результат отчасти ожидаем, учитывая данные, демонстрирующие его эффективность в снижении риска ССЗ и смертности [23]. Однако в клинических исследованиях КОЛ не смог улучшить сердечную функцию у пациентов с СН и сниженной ФВ [24]. Возможно, эффект препарата при СН реализуется именно при СНсФВ, когда роль воспаления в генезе СН может быть приоритетной.

Y. Higashikuni и соавт. продемонстрировали, что гипертрофические изменения сердечных клеток индуцируются NLRP3- и ИЛ-1 β -зависимым образом [25].

M. Silvis и соавт. выявили, что *in vitro* стимуляция NLRP3 приводит к повышению уровня белка EV NLRP3, а

Таблица 2. Сравнение динамики показателей ЭхоКГ у пациентов с БДПК и ОА**Table 2. Comparison of EchoCG in patients with CPPD and osteoarthritis**

Показатели	БДПК		p	ОА		p
	исходно (n=26)	через 6 мес (n=22)		исходно (n=26)	через 6 мес (n=19)	
АО, мм	32,2±3,2	28,4±4,7	0,06	31,6±2,6	31,4±2,4	0,2
ЛП, мм	36±3,9	35,3±4,3	0,23	36,3±5,6	37,1±6,9	0,11
Е ЛЖ, м/с	0,7±0,2	0,8±0,1	0,13	0,7±0,2	0,8±0,2	0,46
Е/Е' ЛЖ	6,1±1,1	6,8±1,2	0,04	5,8±1,16	7,7±1,4	0,0001
А ЛЖ, м/с	0,7±0,16	0,7±0,2	1	0,7±0,14	0,8±0,2	0,78
Е/А ЛЖ	1,1±0,3	1,2±0,3	0,22	1,13±0,3	1,2±0,5	0,75
Е' ЛЖ, м/с	0,11 [0,1; 0,13]	0,13 [0,1; 0,16]	0,002	0,12 [0,3; 0,15]	0,11 [0,06; 0,14]	0,17
ММ ЛЖ, г	152,8±38,2	144,5±45	0,003	151,0±50,7	140,3±46,7	0,006
ИММ ЛЖ, г/м ²	80,5±17,9	80,3±16,4	0,78	78,2±19,9	77,9±21,1	0,96
ДТ ЛЖ, мс	231,6±39,9	230,6±44,1	0,15	218,8±41,4	225,6±27,8	0,07
IVRT ЛЖ, мс	80,8±21,6	89,3±11,1	0,002	89,1±28,9	101,8±31,6	0,0001
ДТ ПЖ, мс	263,9±45,4	266,8±41,6	0,12	273,8±60,2	280,3±51,6	0,16
Пл ПЖ диаст., см ²	18,3±3,8	18,7±5,5	0,44	20,7±6,1	18,2±6,7	0,68
ПлПП сист., см ²	16,5±3,4	16,4±5,3	0,12	17,3±3,2	16,7±2,9	0,46
Е ПЖ, м/с	0,5±0,1	0,5±0,1	0,35	0,4±0,1	0,6±0,1	0,55
А ПЖ, м/с	0,4±0,1	0,4±0,1	0,77	0,4±0,1	0,4±0,1	0,81
Е/А ПЖ	1,3 [1,2; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	1	1,3 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,4]	1
Е' ПЖ, м/с	0,13 [0,11; 0,14]	0,13 [0,10; 0,14]	0,75	0,13 [0,12; 0,14]	0,13 [0,11; 0,14]	0,99
Е/Е' ПЖ	4,7±0,7	4,5±0,4	0,94	4,8±1,2	4,8±0,9	0,84
ЗС ЛЖ, мм	8,5±1,3	8,5±1,2	0,66	8,3±1,4	8,6±1,1	0,004
МЖП, мм	9,3±1,5	9,1±1,1	0,44	9,2±1,6	9,6±2,5	0,002
ИКСО, мл/м ²	30,5±5,9	29,4±9,3	0,13	34,1±6,6	33,4±9,4	0,77

Примечание. ИКСО – индекс конечно-диастолического объема.

Таблица 3. Динамика характеризующих диастолическую функцию показателей ЭхоКГ у пациентов с БДПК в зависимости от терапии**Table 3. Dynamics characterizing the diastolic function of EchoCG indices in patients with CPPD depending on the therapy**

Препарат	МТ (n=7)		КОЛ (n=9)		ГХ (n=6)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
СРБ>2 мг/л, абс. (%)	2 (29)	0	4 (44)	1 (11)	3 (50)	1 (17)
Е ЛЖ, м/с	0,7±0,2	0,68±0,03	0,69±0,09	0,68±0,8	0,7±0,2	0,7±0,01
Е/Е' ЛЖ	6,1±1,1	5,9±1,2*	6,2±1,2	6,1±1,2	6,4±0,6	5,8±0,1***
А ЛЖ, м/с	0,7±0,16	0,68±0,11	0,7±0,2	0,68±0,3	0,71±0,3	0,58±0,2***
Е/А ЛЖ	1,1±0,3	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,2	1,0±0,1	1,4±0,1***
Е' ЛЖ, м/с	0,11 [0,1; 0,13]	0,15 [0,1; 0,17]*	0,11 [0,1; 0,12]	0,11 [0,1; 0,13]	0,11 [0,2; 0,13]	0,11 [0,1; 0,13]
ДТ ЛЖ, мс	231,6±39,9	236,6±29,7	238,1±22,7	246,6±11,8**	234,4±17,1	235,4±19,1
IVRT ЛЖ, мс	80,8±21,6	83,7±20,5*	81,1±14,7	82,1±16,3	82,3±19,1	84,7±81,4***
ДТ ПЖ, мс	263,9±45,4	266,4±44,4	259,11±3	260,1±19,1	261,1±14,6	261,5±19,7
Е ПЖ, м/с	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,2	0,5±0,1
А ПЖ, м/с	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Е/А ПЖ	1,3 [1,2; 1,4]	1,5 [1,2; 1,8]*	1,4 [1,1; 1,6]	1,6 [1,2; 1,8]**	1,3 [1; 1,4]	1,4 [1; 1,4]
Е' ПЖ, м/с	0,13 [0,11; 0,14]	0,14 [0,11; 0,15]	0,13 [0,09; 0,14]	0,12 [0,11; 0,14]	0,13 [0,12; 0,14]	0,13 [0,11; 0,14]
Е/Е' ПЖ	4,7±0,7	4,6±0,4	4,3±0,4	4,5±0,6	4,6±0,2	4,7±0,1

*МТ, **ГХ, ***КОЛ (p<0,05).

in vivo КОЛ снижает EV NLRP3, СРБ и ИЛ-6 сыворотки в сравнении с плацебо [26].

Единственное исследование по оценке эффективности КОЛ при СНсСФВ выполнено на модели крыс, где его применение увеличивало выживаемость, ослабляло ДД, снижая Е/А, выраженность фиброза и ремоделирования желудочков, улучшало переносимость нагрузки параллельно подавлению окислительного стресса и экспрессии провоспалительных белков [27].

Полученные результаты демонстрируют, что МТ, ГХ и КОЛ могут обладать клиническим потенциалом у пациентов с БДПК и СНсСФВ, благоприятно влияя на диастолическую функцию, предопределяя необходимость дальнейших исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование подготовлено в рамках фундаментальной темы № 1021051403074-2.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This study was prepared as a part of the fundamental scientific theme № 1021051403074-2.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» №5 от 27.02.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Protocol 5 by 27.02.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция
ГХ – гидроксихлорохин
ДД – диастолическая дисфункция
ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИЛ – интерлейкин
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
КОЛ – колхицин
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – мочевая кислота
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МТ – метотрексат
ОА – остеоартрит
ПЖ – правый желудочек
Пл ПЖ диаст. – площадь правого желудочка (диаст.)
Пл ПП сист. – площадь правого предсердия (сист.)
ПП – правое предсердие
РА – ревматоидный артрит

СН – сердечная недостаточность
СНсСФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТК – трикуспидальный клапан
ЭхоКГ – эхокардиография
А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения
А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу
Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения
Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А)
Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана)
Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу
IVRT – время изоволюмической релаксации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15. DOI:10.1038/nrcardio.2014.83
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res.* 2016;119(1):159-76. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308030
- Reuss-Borst M, Tausche AK. Gicht und Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie („Pseudogicht“) – ein Update [Update on Gout and Calcium pyrophosphate deposition (CPPD)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(16):1157-66 (in German). DOI:10.1055/a-0504-5684
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 2021;42(1):113-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa099
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):563-70. DOI:10.1136/ard.2010.139105
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Rheumatologia: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN EL Nasonova. 2-ye izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].

8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014
9. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-8. DOI:10.1161/01.cir.55.4.613
10. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598-617. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
11. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355(3):260-9. DOI:10.1056/NEJMoa051530
12. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol.* 2019;10:1347. DOI:10.3389/fphys.2019.01347
13. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., и др. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):708-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, et al. The effect of therapy on subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study). *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):708-14 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-708-714
14. Dalbeth NHD. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann RLSHJ, Becker MA, Ryan LM, eds. *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout, and Apatite-Associated Syndromes.* New York, 2006; p. 239.
15. Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В., и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал АТР III и Reynolds Risk Score. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):512-9 [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATP III and Reynolds Risk Score. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):512-9 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-512-519
16. Gong K, Zhang Z, Sun X, et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(1):62-8. DOI:10.1016/j.ahj.2005.02.040
17. Quan A, Pan Y, Singh KK, et al. Cardiovascular inflammation is reduced with methotrexate in diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2017;432(1-2):159-67. DOI:10.1007/s11010-017-3006-0
18. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(10):e014661. DOI:10.1161/JAHA.119.014661
19. Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., и др. Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(5):400-9 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the background of antirheumatic therapy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):400-9 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-056
20. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):122-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-122-128
21. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380(8):752-62. DOI:10.1056/NEJMoa1809798
22. Meng J, Lu Y, Dong X, Liu H. Long-term effects of hydroxychloroquine on metabolism of serum lipids and left ventricular structure and function in patients of systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94(13):965-8. DOI:10.1136/lupus-2017-000215.261
23. Casula M, Andreis A, Avondo S, et al. Colchicine for cardiovascular medicine: a systematic review and meta-analysis. *Future Cardiol.* 2022;18(8):647-59. DOI:10.2217/fca-2020-0206
24. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation.* 2015;132(15):1395-403. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
25. Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 Inflammasome Activation Through Heart-Brain Interaction Initiates Cardiac Inflammation and Hypertrophy During Pressure Overload. *Circulation.* 2023;147(4):338-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060860
26. Silvis MJM, Fiolet ATL, Opstal TSJ, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease: A LoDoCo2 biomarker substudy. *Atherosclerosis.* 2021;334:93-100. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005
27. Shen S, Duan J, Hu J, et al. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction. *Eur J Pharmacol.* 2022;929:175126. DOI:10.1016/j.ejphar.2022.175126

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2022