

## **ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

В процессе комбинированной терапии с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией у 98 больных РА изучены показатели диастолической функции левого желудочка методом доплерэхокардиографии. Установлено, что даже при отсутствии клинических проявлений поражения миокарда при ультразвуковом исследовании выявляются признаки вовлечения миокарда в патологический процесс. В результате применения комбинированной терапии у больных РА выявлена нормализация диастолической функции левого желудочка.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, диастолическая функция левого желудочка, доплерэхокардиография, криоплазмаферез с плазмосорбцией.

In process of combined therapy including cryoplasmapheresis with plasmosorption we studied diastolic function of the left ventricle with the method Doppler echocardiography in 98 patients with rheumatoid arthritis. It is revealed that even in the absence of clinical symptoms of myocardial damage we can see the sings of its involvement in the pathological process. As a result of combined therapy we revealed the improvement of the left ventricle diastolic function in patients with rheumatoid arthritis. Key words: rheumatoid arthritis, diastolic function of the left ventricle, Doppler echocardiography, cryoplasmapheresis with plasmosorption.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита с частыми внесуставными проявлениями, среди которых поражение сердца по данным разных авторов встречается от 20 до 100% случаев и протекает по типу ревматоидного кардита, то есть с поражением перикарда, миокарда, эндокарда (9,12). В исходе ревматоидных узелков, появляющихся в миокарде, перикарде и в эндокарде митрального и аортального клапанов, в области фиброзного кольца, развивается склероз, вызывающий формирование подклапанной дисфункции или недостаточности клапанов.

Клинические симптомы даже морфологически доказанного поражения сердца у больных РА чаще всего бывают слабо выраженными или протекают латентно. Это затрудняет диагностику кардиальной патологии. Возможно, этим объясняется причина значительного расхождения статистических данных о частоте поражения сердца у больных РА между клиницистами (20% – 40%) и морфологами (44% - 84%) (12,14,23). Клинический опыт свидетельствует, что распознавание ревматоидного поражения сердца прямо связано с глубиной клинико-инструментального обследования, в связи с чем представляется необходимым выбор наиболее информативных методов исследования с целью прижизненного выявления поражения сердца у больных РА. В диагностике скрыто протекающего поражения миокарда важное место занимает эхокардиография, которая позволяет оценить не только структуру, но и функциональные показатели сердца (5,6,8,10,22).

Получены убедительные доказательства (2,21,24,25) того, что показатели диастолической функции в большей степени, чем сократимость миокарда, коррелируют с клиническими и инструментальными маркерами декомпенсации, ответственны за выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности и, кроме того, являются во многих случаях первыми, доклиническими маркерами возникающей миокардиальной недостаточности, предшествуя снижению насосной функции левого желудочка (ЛЖ). Диастолические маркеры достовернее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его способность к выполнению нагрузки, а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки эффективности лечебных мероприятий (13,19,20).

Изучение трансмитрального диастолического потока, получаемого при импульсно-волновом Допплеровском исследовании является высокоинформативным неинвазивным методом оценки диастолической функции ЛЖ, то есть способности ЛЖ «принимать» в себя количество крови, необходимое для поддержания сердечного выброса при среднем венозном легочном давлении, не превышающем 12 мм рт. ст. (18).

Поиск новых методов лечения больных РА обусловлен не только особенностями течения и системностью патологического процесса, а так же достаточно частым развитием резистентности к традиционной медикаментозной терапии, отсутствием эффекта от адекватных доз глюкокортикостероидных гормонов, формированием гормональной зависимости, развитием осложнений вследствие базисной терапии и поливалентной аллергии. На базе республиканских центров (экстракорпоральных методов детоксикации и ревматологии) разработан и внедрен в клиническую практику лечения больных РА оптимальный метод лечебного плазмафереза с максимальным сохранением в процессе манипуляций основного транспортного белка плазмы крови — альбумина — криоплазмаферез (КПА) с плазмосорбцией (ПС) (4,7). Результаты применения КПА с ПС показали достоверную эффективность его у больных с высокой степенью активности воспалительного процесса, с системными проявлениями, а также с сопутствующей патологией, не позволяющей применение препаратов базисной терапии, глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов.

#### Материалы и методы

На базе республиканского центра ревматологии Республики Беларусь (9-я клиническая больница г. Минска) под нашим наблюдением в процессе стационарного лечения находились 98 больных РА, для постановки диагноза у которых использовались международные диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации. Соотношение «женщины : мужчины» составило 10,1 : 1. Средний возраст больных составил 40,2±3,8 года, продолжительность заболевания на момент начала наблюдения -6,91±0,88 года.

Все больные РА были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрасту, полу, продолжительности заболевания, активности процесса, степени рентгенологического поражения суставов, длительности приема и дозам медленно действующих (базисных) препаратов, глюкокортикостероидных гормонов, нестероидных противовоспалительных средств, методам физиотерапевтического воздействия.

Первую группу (КПАс) составили больные РА с системными проявлениями (24 пациента - 24,5%), получавшие комбинированную терапию с включением КПА с ПС,

вторую группу (КПАбс) больные РА без системных проявлений (27 пациентов), также получавшие комбинированную терапию.

Третью группу (МТс) составили 24 больных РА с системными проявлениями, получавшие только медикаментозную терапию. В четвертой группе (МТбс) наблюдалось 23 больных без системных проявлений с сопоставимой медикаментозной терапией. Кроме того, в качестве контроля были обследованы 28 доноров.

При выполнении данной работы были использованы как общепринятые методы клинично-лабораторного исследования больных РА, так и эхокардиография в трех режимах (ЭхоКГ) на аппарате SL-450. Применение в качестве одного из контролирующих методов ЭхоКГ с изучением диастолической функции ЛЖ позволило наблюдать динамику выявленных изменений в процессе комбинированной терапии больных РА с включением КПА с ПС и при применении только медикаментозной терапии.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали, получая из апикального доступа четырехкамерное изображение сердца, добиваясь хорошей визуализации створок митрального клапана. Для получения скоростного спектра трансмитрального потока «контролируемый объем» импульсно-волнового Доплеровского режима помещался над местом смыкания створок митрального клапана. Для оценки диастолической функции ЛЖ (1,3,12,15,16,17,18) использовались следующие четыре показателя трансмитрального потока:

- Максимальная скорость предсердной систолы E, отражающая изменения градиента давлений между левым предсердием (ЛП) и ЛЖ в период раннего диастолического наполнения ЛЖ и характеризующая давление в ЛП в момент открытия митрального клапана, а также скорость и степень релаксации ЛЖ.

- Максимальная скорость предсердной систолы A, величина которой зависит от преднагрузки ЛП (его наполнения к моменту предсердного сокращения) и жесткости миокарда ЛЖ.

- Соотношение E/A, которое в зависимости от выраженности диастолических нарушений позволяет выделить различные варианты трансмитрального диастолического потока: с нарушенным расслаблением ЛЖ; «псевдонормальный» рестриктивный (11). Выявление этих вариантов трансмитрального потока указывает на выраженные диастолические расстройства и на необходимость их медикаментозной коррекции.

- Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ -  $t_d$ , представляющее собой временной интервал от момента достижения максимума скорости пика E до момента пересечения нисходящего участка волны E с нулевым уровнем [25].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования диастолической функции ЛЖ у больных РА выявили различную степень выраженности ее нарушения во всех изучаемых группах больных (см.табл.). В группе здоровых лиц поток на митральном клапане имел вид двухфазной кривой с преобладанием пика скорости кровотока в фазу раннего наполнения ЛЖ над пиком скорости в фазу позднего наполнения во время систолы предсердий. Среднее значение отношения E/A составило  $1,26 \pm 0,09$ .

Нарушение диастолической функции в группах больных РА заключалось в снижении скорости кровотока в фазу раннего наполнения и уменьшения вклада этого периода в наполнение ЛЖ, резком увеличении пика скорости в фазу позднего

наполнения и, соответственно, в уменьшении их отношения. Из табл. следует, что во 1-ой и 3-ей группах больных РА с системными проявлениями выявлено достоверное уменьшение отношения Е/А ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой. Тенденция к уменьшению этого отношения наблюдалась и в 2-ой и 4-ой группах больных РА без системных проявлений, а у отдельных больных с начальными признаками заболевания выявлено значительное нарушение диастолической функции ЛЖ. Изменение диастолической фазы наблюдалось у 59% больных с системными проявлениями и у 25% больных без системных проявлений, в то время, как достоверного нарушения сократительной и насосной функции миокарда выявлено не было.

При изучении диастолической функции ЛЖ у 25% больных РА с системными проявлениями и у 14% больных РА без системных проявлений была обнаружена митральная регургитация, при этом установлено ее преимущественное появление у пациентов со сниженным отношением Е/А.

Таблица

Показатели диастолической функции миокарда левого желудочка у больных РА в процессе комбинированной и медикаментозной терапии и здоровых лиц

Показатели	Группа доноров n=28	КПАс n=24	КПАбс n=27	МТс n=24	МТбс n=23
Е(см/с) до лечения	67.4±7.1	44.54±2.96*	59.22±2.34	47.55±2.87*	61.54±3.11
после лечения		62.55±2.51**	64.57±4.63	55.54±3.12	60.56±3.27
А(см/с) до лечения	52.7±6.5	67.73±2.34	58.71±2.21	59.43±2.64	57.31±2.26
после лечения		62.35±2.98	61.39±2.54	57.35±3.75	54.54±2.62
Е/А до лечения	1.26±0.09	0.65±0.04*	1.00±0.06	0.79±0.04*	1.07±0.06
после лечения		1.00±0.04**	1.04±0.04	0.96±0.03	1.11±0.04
td(с) до лечения	0.171±0.028	0.269±0.021*	0.195±0.07	0.247±0.025	0.185±0.061
после лечения		0.216±0.039	0.176±0.08	0.198±0.047	0.173±0.048

Примечание: \* – достоверность различий показателей с контрольной группой ( $p < 0.05$ ),

\*\* – достоверность различий показателей до и после лечения ( $p < 0.05$ ).

На фоне комбинированной терапии отмечалось достоверное повышение Е/А в группе КПАс (с  $0,65 \pm 0,05$  до  $1,00 \pm 0,04$ ,  $p > 0,05$ ) и уменьшение выраженности, либо полное исчезновение митральной регургитации. После проведения терапии с включением трех-четырех сеансов КПА с ПС показатель отношения Е/А нормализовался, что свидетельствует в пользу того, что митральная регургитация исполняет компенсаторную и «маскирующую» роль при возникновении диастолической дисфункции миокарда, повышая предсердно-желудочковый градиент давления, а значит и скорость раннего наполнения.

Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ достоверно было увеличено в группе КПАс, и значительно уменьшилось после комбинированной терапии, в остальных группах также отмечалась тенденция к нормализации этого показателя. Необходимо отметить, что наиболее значительный эффект нормализации показателей диастолической функции ЛЖ был достигнут при применении более агрессивной лечебной тактики с включением КПА с ПС. В группе КПАс достигнуто достоверное увеличение показателя Е/А (с  $0,65 \pm 0,04$  до  $1,00 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ).

#### Выводы

Признаки диастолической дисфункции миокарда выявляются на доклиническом этапе поражения миокарда у больных РА. Нарушение функции расслабления миокарда у больных РА свидетельствует о более «жесткой» структуре сердечной мышцы на фоне ревматоидного процесса.

У больных РА с торпидным течением включение в комбинированную терапию криоплазмафереза с плазмосорбцией способствует более эффективной ликвидации признаков диастолической дисфункции левого желудочка в сравнении с результатами больных, получавших медикаментозную терапию.

Детальное исследование диастолической функции ЛЖ с учетом «маскирующего» эффекта митральной регургитации способствует выявлению доклинических признаков миокардиальной дисфункции и своевременной медикаментозной и немедикаментозной ее коррекции.

#### **Литература:**

1. Алехин М.Н. Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка: Обзор / М.Н.Алехин, Седов В.П. // Терапевт. арх. - 1996. - №12. - С. 84-88.
2. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // Тер. арх. 1994; 9: 3-7.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-эхокардиографическое исследование // Кардиология.- 1996, №9.- С.38-50.
4. Влияние криоплазмафереза на структурно - функциональные показатели сердца и периферических сосудов/ Н.П. Митьковская, И.П.Титова, Е.В Стольник и др./ Материалы Междунар. симпозиума «Проблемы сорб. детоксикации внутр. среды организма» - Новосибирск,1995. С. 191-194.
5. Григоренко О.Г. Зміні диастолическої функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит// Український медичний часопис.- 2000, №1.-С15.
6. Митьковская Н.П., Пименова Т.Н. Ультразвуковая оценка состояния сердца и давления в лёгочной артерии у больных ревматическими заболеваниями. Терапевт. Арх. - 1992, №12. - С. 36-41.
7. Митьковская Н.П., Лабань Ф.Н. Применение криоплазмафереза в комплексном лечении больных ревматоидным артритом // Здравоохранение.- 1998, № 3, С. 47-48.
8. Оценка диастолической функции желудочков у больных первичными и вторичными васкулитами в процессе комбинированной терапии/ Митьковская Н.П., Бельская Е.С., Лабань Ф.Н. и др.// Современные методы ультразвуковой диагностики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов. Тез. Докладов/Ассоц.специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.-Москва,1996.-С153.
9. Сорока Н.Ф., В.Е.Ягур. Ревматоидный артрит, проблемы диагностики и лечения.- Минск.: Беларусь, 2000 -190 с.
10. Сравнительная оценка влияния различных антиревматических средств на миокард у больных ревматическим артритом./проспективное клинико-эхокардиографическое исследование/ Е.Н.Немчинов, М.З.Каневская, Л.И.Тепенева и др.// Клинич. медицина. - 1997. - №8. - С. 36-40.
11. Appleton Ch.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol.- 1988.- Vol. 12.- P 426-440.
12. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis : evidence of silent heart disease / S. Corrao, L. Salli, S. Arnone et al. // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16, № 2. – P. 253-256.
13. Diastolic function abnormalities in Rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler

- transmitral flow and pulmonary venous flow : relation with duration of disease. / M. Di Franco, M. Paradiso, A. Mammarella et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59, № 3. – P. 227-229.
14. Echocardiographic evaluation of cardiac structures in patients with rheumatoid arthritis / W. Tlustochowicz, A. Cwetsch, M. Cholewa et al. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1997. – Vol. 97, № 4. – P. 352-358.
  15. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease / S. Corrao, L. Salli, S. Arnone et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 26, № 4. – P. 293-297.
  16. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
  17. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration / C. Montecucco, G. Gobbi, S. Perlini et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 407-412.
  18. Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis / D. Oguz, B. Ocal, U. Ertan et al. // *Pediatr. Cardiol.* – 2000. – Vol. 21, № 4. – P. 374-377.
  19. Little W.C., Downes T.R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis.*- 1990.- Vol. 32.-P.273-90.
  20. Mitral E wave propagation as an index of left ventricular diastolic function. Its hydrodynamic basis / R.G. Pai, A.P. Yoganathan, C. Toomes et al. // *J. Heart Valve Dis.* – 1998. – Vol. 7, № 4. – P. 438-444.
  21. Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
  22. Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic mitral and tricuspid valve incompetence / K. Shimaya, A. Kurihashi, R. Masago, H. Kasanuki // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 71, № 2, – P. 181-183.
  23. Rodevand E., Bathen J., Ostensen M. Rheumatoid arthritis and heart disease // *Tiddsskr. Nor. Laegeforen.* – 1999. – Vol. 119, № 2. – P. 223-225.
  24. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricular in health and disease / Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al./ A study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* .-1982.- Vol.46.-P.92-102.
  25. Yamamoto K., Redfield M.M., Nishimura R.A.. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart.*- 1996.- Vol. 75(suppl 2).- P. 27-35.