

# Связь показателей реактивности плечевой артерии с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных ревматоидным артритом

Е.Е. Мясоедова, С.Е. Мясоедова, С.В. Обжерица, Н.Д. Святова

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»; отделение функциональной диагностики ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница»

Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; Unit of Functional Diagnosis, Ivanovo Regional Clinical Hospital

**Контакты:** Елена Евгеньевна Мясоедова  
elenamiasoyedova@yahoo.com

**Contact:** Elena Evgenyevna Myasoyedova  
elenamiasoyedova@yahoo.com

Поступила 27.01.12

**Цель** — изучить показатели сосудистой реактивности у больных ревматоидным артритом (РА), имеющих диастолическую дисфункцию (ДД) левого желудочка, и у пациентов с РА без ДД и выделить предикторы ДД из числа характеристик сосудистой реактивности у больных РА, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** В исследование включен 61 пациент с РА (средний возраст 47,1 года; 87% женщин) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам проведено стандартное эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2005). Сосудистую реактивность исследовали с помощью доплер-ультрасонографии плечевой артерии в 5-минутной компрессионной пробе. Ассоциации между показателями сосудистой реактивности и ДД изучали с помощью моделей логистической регрессии с поправкой на пол и возраст больных.

**Результаты и обсуждение.** ДД обнаружена у 35 (57%) больных. Показатели сосудистой реактивности у больных РА, имеющих ДД, отличались от таковых у больных РА без ДД. Снижение объемной скорости кровотока в плечевой артерии через 10 с (отношение шансов [ОШ] 0,8; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,7–0,97) и через 1 мин (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,5–0,96) после декомпрессии, а также относительный прирост объемной скорости кровотока в течение первой минуты после декомпрессии (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,9–0,99) были ассоциированы с наличием ДД. Статистически значимых ассоциаций изменения диаметра плечевой артерии с ДД обнаружено не было.

**Заключение.** Снижение объемного кровотока в плечевой артерии по данным компрессионной пробы ассоциировано с ДД у больных РА, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. Взаимосвязь нарушений сосудодвигательной и диастолической функции при РА предполагает общность патогенетических механизмов развития этих изменений и открывает возможности для более ранней диагностики ДД по результатам исследования сосудистой реактивности.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, диастолическая дисфункция, сосудодвигательная функция эндотелия, факторы риска

## RELATIONSHIP OF BRACHIAL ARTERY RESPONSIVENESS PARAMETERS TO LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.E. Myasoyedova, S.E. Myasoyedova, S.V. Obzherina, N.D. Svyatova

**Objective:** to study vascular responsiveness parameters in rheumatoid arthritis (RA) patients with and without left ventricular diastolic dysfunction (DD) and to identify the predictors of DD among the characteristics of vascular responsiveness in RA patients having no cardiovascular diseases.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 61 RA patients (mean age 47.1 years; 87% of females) without cardiovascular comorbidity. All the patients underwent standard echocardiographic study with diastolic function assessment in accordance with the 2005 European Society of Cardiology guidelines. Vascular responsiveness was studied using brachial artery Doppler ultrasonography in a 5-minute compression test. Associations between vascular responsiveness parameters and DD were studied using logistic regression models and adjusting for patient gender and age.

**Results and discussion.** DD was found in 35 (57%) patients. The parameters of vascular responsiveness in RA patients with DD differed from those in RA patients without DD. The decrement in blood flow volumetric velocity in the brachial artery 10 sec (odds ratio [OR] 0.8; 95% confidence interval [CI] 0.7–0.97), and 1 min (OR 0.7; 95% CI 0.5–0.96) after decompression and the relative increment in blood flow volumetric velocity within the first minute after decompression (OR = 0.9; 95% CI 0.9–0.99) were associated with the presence of DD. There were no statistically significant associations of the changes in brachial artery diameter with DD.

**Conclusion.** The decrement in blood flow volumetric velocity in the brachial artery, as evidenced by the compression test, is associated with DD in RA patients without cardiovascular diseases. The association of impairments in vasomotor and diastolic functions in RA shows the commonness of pathogenic mechanisms for the development of these changes and opens considerable scope for the earlier diagnosis of DD according to the results of the study of vascular responsiveness.

**Key words:** rheumatoid arthritis, diastolic dysfunction, endothelial vasomotor function, risk factors

Кардиоваскулярная патология относится к наиболее распространенным неинфекционным заболеваниям в общей популяции и является одним из наиболее часто

встречающихся коморбидных состояний при ревматоидном артрите (РА) [1, 2]. Наличие кардиоваскулярных нарушений у больных РА ассоциировано с неблагоприятными

ятным прогнозом в отношении снижения качества жизни, ранней инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых причин [3–5]. Высокая частота бессимптомной сердечно-сосудистой патологии предопределяет необходимость поиска факторов риска этих нарушений с целью их ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. По нашим данным и по результатам других исследователей, у пациентов с РА отмечается высокая распространенность бессимптомной диастолической дисфункции (ДД), наличие которой связано с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности [6–8]. Это диктует необходимость поиска ранних маркеров ДД при РА. Одним из наиболее ранних событий, предшествующих нарушению диастолической функции, является дисфункция коронарных артерий [9, 10], которая в свою очередь ассоциирована с дисфункцией эндотелия периферических артерий [11]. Эти данные предполагают, что показатели сосудистой реактивности периферических артерий могут служить ранним маркером бессимптомной ДД. Однако ассоциация нарушений диастолической функции левого желудочка и сосудистой реактивности плечевой артерии, в частности при РА, остается недостаточно изученной.

**Цель** исследования – изучить показатели сосудистой реактивности у больных РА, имеющих ДД, и у пациентов с РА без ДД и выделить предикторы ДД из числа характеристик сосудистой реактивности при РА.

#### Материал и методы

Работа выполнена в рамках Программы ФГБУ «НИИР» РАМН «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при ревматических заболеваниях» и одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздравсоцразвития России. В исследование включен 61 пациент с РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г. [12]. Все больные проходили стационарное лечение в ревматологическом отделении ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница» в период 2005–2008 гг. Возраст пациентов 18–60 лет (средний возраст  $47,1 \pm 7,6$  года), 87% были женщины. Длительность заболевания составила  $8,4 \pm 8,5$  года; 82% больных имели серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) вариант РА. Показатель HAQ-DI в среднем по когорте составил  $1,6 \pm 1,1$ , DAS 28 –  $6,1 \pm 2,3$ . Большинство больных (92%) получали базисную терапию, из них 75% – метотрексат в дозе 10–25 мг/нед. Преднизолон применялся у 54% больных, нестероидные противовоспалительные препараты – у 82%.

Критерии исключения: ассоциированные с атеросклерозом клинические состояния, сахарный диабет, тяжелая сопутствующая патология внутренних органов. При клиническом обследовании ни у одного из пациентов не выявлено симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, в частности клинических признаков сердечной недостаточности.

Всем больным проведено ультразвуковое исследование сердца секторным датчиком 3,5 МГц и сосудов линейным датчиком 7 МГц на ультразвуковом сканере высокого разрешения LOGIC 500 (США) в М-, В- и доплер-режимах. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали в рамках стандартной эхокардиографии с учетом показателей митрального и легочного кровотока

в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2005) [13]. Сосудистую реактивность исследовали с помощью доплер-ультрасонографии плечевой артерии с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) после 5-минутной компрессии плечевой артерии манжеткой и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина [14]. Изучали изменения диаметра и показателей объемной скорости кровотока в плечевой артерии. Измерения проводили через 10 с и 1 мин после декомпрессии, а также через 5 мин после приема нитроглицерина.

Результаты обработаны в пакете программ Statistica 6.0 (StatSoft, США, 2001). Ассоциации между характеристиками сосудистой реактивности и ДД анализировали с помощью моделей логистической регрессии с поправкой на пол и возраст больных. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

#### Результаты и обсуждение

Все пациенты имели сохраненную систолическую функцию левого желудочка (фракция выброса  $> 50\%$ ). ДД, преимущественно по типу замедленной релаксации, была обнаружена у 35 (57%) больных. Нарушения ДД были связаны преимущественно с изменениями показателей трансмитрального кровотока. Показатель соотношения скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А) составил в среднем  $1,13 \pm 0,36$ , время замедления раннего диастолического наполнения –  $203,1 \pm 41,1$  мс, время изоволюметрического расслабления левого желудочка –  $104,7 \pm 25,3$  мс. Показатели легочного кровотока при РА не претерпевали существенных изменений. Соотношение максимальных скоростей систолической и диастолической волн в легочных венах (S/D) в среднем составило  $1,20 \pm 0,30$ , продолжительность ретроградного диастолического потока в легочных венах –  $144,19 \pm 26,02$  мс. Результаты нашего исследования подтверждают данные ряда авторов о нарушениях трансмитрального кровотока и соотношения Е/А у пациентов с РА, не имеющих признаков кардиальной патологии, по сравнению с лицами, не страдающими РА [15, 16].

В табл. 1 представлены характеристики больных в зависимости от наличия ДД. По сравнению с больными РА без ДД, пациенты с РА, имеющие ДД, были достоверно старше и чаще имели серопозитивный по РФ вариант РА. При этом риск развития ДД при РА удваивался с увеличением возраста на каждые 10 лет, а наличие РФ увеличивало риск ДД в 5 раз по сравнению с таковым у больных с серонегативным РА. Эти результаты отражают независимый вклад возраста и иммунных нарушений в патогенез ДД при РА и согласуются с общепринятой концепцией сочетанного влияния традиционных факторов риска и характеристик РА на развитие ДД при РА [8, 17]. Статистически значимых различий по полу, длительности анамнеза основного заболевания и уровню С-реактивного белка (СРБ) у больных РА не найдено. Как и в исследованиях других когорт больных РА [8, 16, 17], нами отмечена тенденция к наличию большей продолжительности РА у больных с ДД по

Таблица 1 Характеристика пациентов с РА в зависимости от наличия ДД левого желудочка

Показатель	Больные без ДД (n=26)	Больные с ДД (n=35)	Все пациенты (n=61)	Отношение шансов (95% ДИ)*
Возраст, (годы), M±σ	44,6±9,0	49,0±5,9	47,1±7,6	<b>2,3 (1,1–4,9)*</b>
Мужской пол, %	12	14	13	1,3 (0,3–5,9)
Продолжительность анамнеза РА, годы, M±σ	6,1±5,8	10,2±9,8	8,4±8,5	1,1 (0,99–1,13)*
Серопозитивность по РФ, %	65	94	82	<b>5,1 (1,2–22,8)</b>
СРБ, мг/л, M±σ	9,8±12,4	15,6±20,6	13,1±17,6	1,3 (0,6–2,6)

**Примечание.** \* – ассоциации представлены с поправкой на пол и возраст больных; достоверные ассоциации (p<0,05) выделены жирным шрифтом; \*\* – отношение шансов представлено в расчете на каждые 10 лет увеличения показателя.

сравнению с пациентами без ДД, однако в нашем исследовании статистическая значимость этой ассоциации была пограничной (p=0,09).

В табл. 2 представлены характеристики сосудистой реактивности в зависимости от наличия ДД у больных РА. Исходные показатели диаметра плечевой артерии и объемной скорости кровотока не различались у пациентов с ДД и без ДД. Нами отмечены значимые различия показателей объемного кровотока у больных РА, имеющих ДД, по сравнению с больными РА без ДД на фоне проведения компрессионной пробы. Так, снижение объемной скорости кровотока в плечевой артерии через 10 с (отношение шансов [ОШ] 0,8; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,7–0,97) и через 1 мин (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,5–0,96) после декомпрессии, а также относительный прирост объемной скорости кровотока в течение первой минуты после декомпрессии (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,9–0,99) были ассоциированы с наличием ДД. Статистически значимых ассоциаций изменения диаметра плечевой артерии в реакциях ЭЗВД и ЭНЗВД с наличием ДД обнаружено не было. Показатели объемного кровотока в реакции ЭНЗВД не отличались у больных с ДД от таковых у пациентов без ДД. Наши данные свидетельствуют о взаимосвязи нарушений функции левого желудочка и сосудов при РА и предполагают сходные патогенетические механизмы формирования и прогрессирования этих изменений,

что согласуется с результатами некоторых экспериментальных исследований, демонстрирующих роль эндотелиальной дисфункции как предвестника дисфункции миокарда [18].

Ограничения исследования: в исследование включены больные РА молодого и среднего возраста с высокой активностью РА, не имеющие клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на когорты больных РА с другими исходными демографическими характеристиками, иным характером течения РА и наличием кардиоваскулярных коморбидных состояний. Одномоментный характер исследования не позволяет выделить причину и следствие в ассоциациях между сосудистой реактивностью и ДД при РА. Для выявления причинно-следственных взаимодействий этих показателей необходимы дальнейшие исследования, в частности проспективный анализ когорт.

Таким образом, снижение объемного кровотока в плечевой артерии ассоциировано с ДД у больных РА, не имеющих кардиоваскулярных заболеваний. Взаимосвязь нарушений сосудодвигательной и диастолической функции при РА открывает возможности для более ранней диагностики ДД по результатам исследования сосудистой реактивности, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Таблица 2 Показатели сосудистой реактивности у больных РА в зависимости от наличия ДД левого желудочка, M±σ

Показатель	Больные без ДД (n=26)	Больные с ДД (n=35)	Все пациенты (n=61)	Отношение шансов (95% ДИ)*
<i>Исходные показатели</i>				
Диаметр плечевой артерии, мм	3,8±0,4	3,7±0,5	3,7±0,5	0,97 (0,9–1,08)
Объемная скорость кровотока, дл/с **	0,3±0,2	0,3±0,1	0,3±0,1	0,63 (0,4–1,1)
<i>Изменения показателей</i>				
Процент прироста диаметра плечевой артерии от исходного:				
через 10 с после декомпрессии	10,9±10,3	5,2±11,6	7,6±11,3	0,96 (0,9–1,02)
через 1 мин после декомпрессии	13,8±9,9	8,9±9,9	10,9±10,1	0,97 (0,9–1,03)
через 5 мин после приема нитроглицерина	29,2±11,1	27,6±10,7	28,3±10,8	0,99 (0,9–1,05)
Характеристики объемного кровотока:				
через 10 с после декомпрессии, дл/с **	0,9±0,5	0,6±0,2	0,7±0,2	<b>0,82 (0,7–0,97)</b>
через 1 мин после декомпрессии, дл/с **	0,5±0,3	0,4±0,2	0,5±0,2	<b>0,70 (0,5–0,96)</b>
через 5 мин после приема нитроглицерина, дл/с **	0,7±0,3	0,6±0,2	0,7±0,2	0,82 (0,6–1,1)
процент прироста объемной скорости кровотока	113,5±73,1	127,2±65,1	121,1±68,3	<b>0,93 (0,9–0,99)</b>
через 1 мин после декомпрессии **				

**Примечание.** \* – ассоциации представлены с поправкой на пол и возраст больных; достоверные ассоциации (p<0,05) выделены жирным шрифтом; \*\* – отношение шансов представлено в расчете на каждые 0,1 единицы увеличения показателя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Parodi M., Bensi L., Maio T. et al. Comorbidities in rheumatoid arthritis: analysis of hospital discharge records. *Reumatismo* 2005;57:154–60.
2. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885–906.
3. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr Rheum* 2001;44:2737–45.
4. Kremers H.M., Crowson C.S., Therneau T.M. et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthr Rheum* 2008;58:2268–74.
5. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
6. Corrao S., Salli L., Arnone S. et al. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1996;26:293–7.
7. Wislowska M., Jaszczyk B., Kochmanski M. et al. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513–9.
8. Liang K.P., Myasoedova E., Crowson C.S. et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1665–70.
9. Prasad A., Higano S.T., Suwaidi J.A. et al. Abnormal coronary microvascular endothelial function in humans with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2003;146:549–54.
10. Elesber A.A., Redfield M.M., Rihal C.S. et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic function in humans. *Am Heart J* 2007;153:1081–7.
11. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2137–41.
12. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
13. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
14. Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:943–54.
15. Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V. et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 2010;62:940–51.
16. Udayakumar N., Venkatesan S. Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J* 2007;48:537–42.
17. Montecucco C., Gobbi G., Perlini S. et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:407–12.
18. Teerlink J.R., Clozel M., Fischli W. et al. Temporal evolution of endothelial dysfunction in a rat model of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:615–20.