

Курак Т.А.¹, Митьковская Н.П.¹, Патеюк И.В.¹, Оганова Е.Г.², Шкробнева Э.И.², Кот Ж.Н.², Картун Л.В.¹
¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;
² 9-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Kurak T.¹, Mitkovskaya N.¹, Pateyuk I.¹, Oganova E.², Shkrebneva E.², Kot Zh.², Kartun L.¹
¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;
² The 9th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Стресс-эхокардиография у пациентов с ревматоидным артритом: предикторы нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка

Stress echocardiography in patients with rheumatoid arthritis: predictors of local left ventricular myocardial contractility abnormalities

Резюме

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между стресс-индуцированными нарушениями локальной сократимости левого желудочка (НЛС ЛЖ) по данным стресс-ЭхоКГ, традиционными кардиоваскулярными факторами риска, активностью системного воспаления и сывороточной концентрацией мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Методы исследования. В исследование были включены 27 пациентов с РА, принимавших метотрексат, и 27 лиц без РА, сопоставимых по полу, возрасту и кардиоваскулярным факторам риска. Используются клинические, антропометрические, инструментальные (рентгенография кистей и стоп, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой (тредмил-тест)), лабораторные, статистические методы исследования.

Результаты. В группе пациентов с РА доля пациентов с НЛС ЛЖ составила 33,33% (n=9). В группе сравнения стресс-индуцированные нарушения кинетики миокарда не выявлены. Регрессионный анализ показал, что с повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка и МНУП у пациентов с РА достоверно возрастала вероятность выявления НЛС ЛЖ.

Выводы. При стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с РА необходимо оценить уровень С-реактивного белка и использовать дополнительный лабораторный маркер – МНУП – ввиду важности их прогностического значения в отношении НЛС ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), воспаление, мозговой натрийуретический пептид.

Resume

Aim. To determine the association between local left ventricular myocardial contractility abnormalities, revealed by stress echocardiography, traditional cardiovascular risk factors, inflammation activity and concentration of brain natriuretic peptide (BNP) in serum of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Research methods. 27 patients with RA treated with methotrexate and 27 persons without RA fully comparable in age, sex and cardiovascular risk factors were studied. Clinical, anthropometric, instrumental (feet and hand X-ray examination, stress echocardiography with treadmill test), laboratory and statistics methods were used.

Results. 33.33% (n=9) patients with RA had local left ventricular myocardial contractility abnormalities whereas none of the controls had such stress echocardiography results. In the multiple regression analysis high-sensitive C-reactive protein (CRP) and the content of BNP appeared as predictors of local left ventricular myocardial contractility abnormalities.

Conclusions. Since the relationship between high-sensitive CRP, BNP and local left ventricular wall motion abnormalities were investigated we suggested CRP and BNP as useful biomarkers for the stratification of cardiovascular risk in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), atherosclerosis, stress echocardiography, inflammation, brain natriuretic peptide (BNP).

■ ВВЕДЕНИЕ

Раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов становятся основными патогенетическими факторами высокого риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [1–5]. В связи с этим интерес к разработке методов ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла и выявлению факторов, позволяющих стратифицировать кардиоваскулярный риск у данной категории пациентов, становится все более обоснованным [6, 7].

Доказана прогностическая ценность стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в выявлении кардиоваскулярных осложнений у пациентов с различной вероятностью развития ишемической болезни сердца [8]. Метаанализ, выполненный L.D. Metz и соавт., показал, что стресс-индуцированное нарушение движения стенок левого желудочка (ЛЖ) наряду с негативными результатами нагрузочной пробы является независимым прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых катастроф [9]. Как демонстрируют данные стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, у пациентов с РА в 2 раза чаще выявляется ишемия по сравнению с лицами контрольной группы, сопоставимыми по традиционным факторам риска (ФР), причем выявлена ассоциация риска развития ишемии и длительности РА. Пятилетняя смертность пациентов с РА и наличием ишемии, по данным стресс-ЭхоКГ, составила 14,9%, без ишемических проявлений – 4,3% [10].

В настоящее время четко установлена высокая диагностическая точность и прогностическая ценность содержания мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у пациентов с хронической сердечной

Измерение уровня МНУП в крови рассматривается в качестве скринингового метода диагностики субклинической миокардиальной дисфункции, в т.ч. у пациентов с РА [11–16].

недостаточностью. Определено значение повышенных концентраций МНУП в стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у здоровых лиц, а также неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом. Повышение уровня МНУП может быть вторичным в результате ишемических изменений или являться следствием прямого действия на миокард некоторых провоспалительных цитокинов [17].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить взаимосвязь между стресс-индуцированными нарушениями локальной сократимости (НЛС) ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ, традиционными кардиоваскулярными ФР, активностью системного воспаления и сывороточной концентрацией МНУП у пациентов с РА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой была выполнена у 27 пациентов с РА без активного воспалительного процесса или выраженных деформаций в суставах нижних конечностей, принимавших метотрексат, и 27 сопоставимых по полу, возрасту и традиционным кардиоваскулярным ФР лиц группы сравнения (табл. 1). Средний возраст пациентов с РА составил 52 ± 5 лет, лиц без РА – 50 ± 4 года.

Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных; исследование опорно-двигательной системы (так называемого «суставного статуса»): определение числа припухших и болезненных суставов, длительности утренней скованности, активности РА по индексу Disease Activity Score 28 (DAS 28), выраженности боли в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние здоровья пациента с помощью визуальной аналоговой шкалы; оценку функциональных возможностей

Таблица 1
Кардиоваскулярные ФР в исследуемых группах, % (n)

Показатель	Пациенты с РА, n=27	Группа сравнения, n=27
Мужской пол	25,93 (7)	18,52 (5)
Курение	11,11 (3)	11,11 (3)
Артериальная гипертензия I степени	48,15 (13)	33,33 (9)
Содержание глюкозы >6 ммоль/л	25,92 (7)	44,44 (12)
Семейный анамнез ранней ишемической болезни сердца	29,63 (8)	25,93 (7)
Индекс массы тела >25	55,56 (15)	40,74 (11)
Абдоминальное ожирение	25,93 (7)	37,04 (10)
Уровень общего холестерина >5 ммоль/л	62,96 (17)	74,07 (20)
Уровень триацилглицеролов >1,7 ммоль/л	0 (0)	3,7 (1)
Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин	18,52 (5)	25,93 (7)
Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности >3 ммоль/л	74,07 (20)	81,48 (22)

Примечание: статистически значимые межгрупповые различия не установлены.

пациентов с помощью опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ); выявление наличия внесуставных проявлений заболевания, измерение антропометрических показателей и артериального давления [18]. Рентгенологическая стадия определялась по классификации Steinbroker путем рентгенографии кистей и стоп в прямой проекции [19].

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра крови, уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), глюкозы, фибриногена. Концентрацию МНУП в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США).

Для проведения стресс-ЭхоКГ использовали аппарат «Vivid-7», General Electrics (США). Систолическая фаза сердечного цикла регистрировалась в исходном состоянии и сразу после прекращения физической нагрузки (тредмил-тест) в течение первых 2 мин. Тредмил-тест проводили по модифицированному протоколу R. Bruce на стресс-системе «X-Scribe» (Mortara Instrument, США). Критериями появления НЛС ЛЖ считали как снижение амплитуды движения его стенок, так и уменьшение их систолического утолщения в 2 и более сегментах [20].

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По ЭКГ-критериям тредмил-теста доля лиц с отрицательной пробой составила 100% (n=27) в группе сравнения, что достоверно превышало аналогичный показатель в основной группе (62,97% (n=17), p<0,001). Удельный вес лиц с сомнительным результатом функционального тестирования с физической нагрузкой составил 22,22% в группе пациентов с РА (рис. 1).

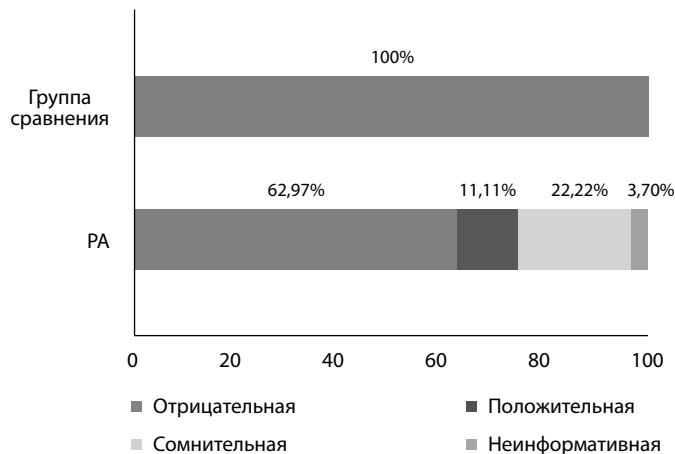


Рис. 1. Результаты тредмил-теста в исследуемых группах

У пациентов с РА показатели выполненной работы были статистически значимо ниже аналогичных данных в группе сравнения ($6,51 \pm 2,56$ МЕТ и $8,11 \pm 1,54$ МЕТ соответственно, $p < 0,05$).

В структуре результатов функционального тестирования с физической нагрузкой в группе пациентов с РА удельный вес лиц, имеющих низкую толерантность к физической нагрузке, не связанную с функциональными ограничениями вследствие поражения суставов, составил 18,52% ($n=5$) (рис. 2).

В группе пациентов с РА доля пациентов с НЛС ЛЖ составила 33,33% ($n=9$). Стресс-индуцированные нарушения кинетики миокарда в группе сравнения не выявлены (рис. 3).

В качестве анализируемых признаков в регрессионный анализ были включены традиционные кардиоваскулярные ФР, содержание МНУП и следующие характеристики РА: длительность заболевания, прием глюкокортикостероидных гормонов, наличие системных проявлений РА, показатели DAS 28, боль в суставах по визуальной аналоговой шкале и функциональные возможности по опроснику HAQ, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по РФ, уровни РФ, высокочувствительного СРБ, фибриногена. С повышением уровня высокочувствительного СРБ и МНУП у пациентов с РА вероятность выявления НЛС ЛЖ достоверно возрастала: стандартизованный коэффициент 0,24, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=5,52$, $p=0,0188$ и стандартизованный коэффициент 0,62, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=18,06$, $p=0,0000$ соответственно.

Проведенный Receiver Operator Characteristic (ROC) анализ установил, что чувствительность моделей или доля истинно положительных случаев составила 67%, специфичность или доля истинно отрицательных случаев – 94%. ROC-кривая, построенная для модели с использованием уровня высокочувствительного СРБ, имеет наилучший показатель Area Under Curve (AUC) – 0,802, что по экспертной шкале соответствует качеству модели «очень хорошее» (рис. 4).

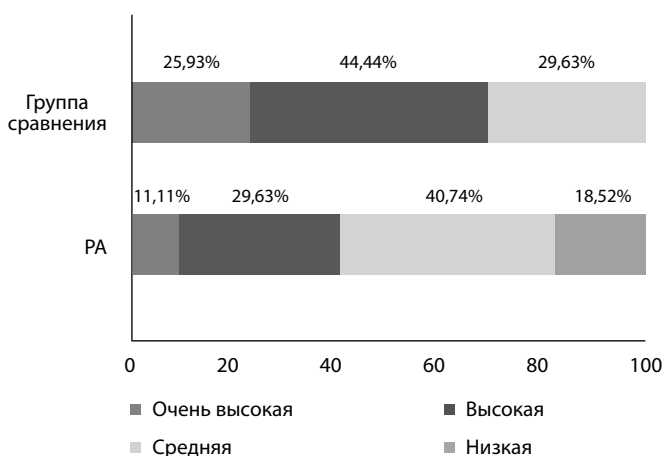


Рис. 2. Результаты тредмил-теста в группах в зависимости от толерантности к физической нагрузке

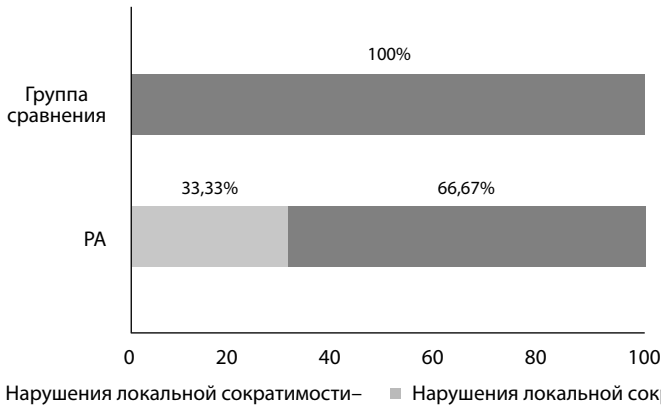


Рис. 3. Наличие НЛС ЛЖ в исследуемых группах

■ ВЫВОДЫ

Для пациентов с РА на фоне терапии метотрексатом в сравнении с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным ФР лиц без РА характерна большая частота встречаемости НЛС ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ, предикторами которых являются уровень высокочувствительного СРБ и содержание МНУП. При стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с РА необходима оценка уровня СРБ и использование дополнительного лабораторного маркера МНУП ввиду их прогностического значения в отношении выраженности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах по данным стресс-ЭхоКГ.

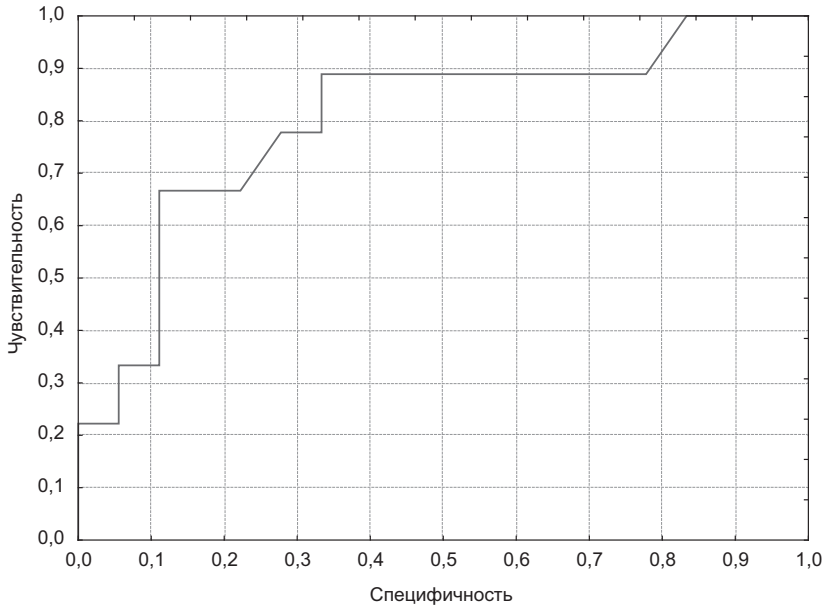


Рис. 4. ROC-кривая для признака «Уровень высокочувствительного С-реактивного белка»

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 30.
2. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospitalbased cohort study in France / N. Assous et al. // *Joint Bone Spine.* – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 66–72.
3. Full, L.E. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / L.E. Full, C. Ruisanchez, C. Monaco // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 217.
4. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 402–411.
5. The risk of congestive heartfailure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years / P.J. Nicola et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 412–420.
6. Risk factor associations with the presence of coronary artery calcium in rheumatoid arthritis / N. Mitkovskaya, L. Avdej, N. Martusevich et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 715.
7. Возможность мультиспиральной компьютерной томографии в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Т.А. Курак и др. // *Лечеб. дело.* – 2011. – № 6 (22). – С. 36–42.
8. Risk stratification by treadmill exercise echocardiography / J.C. Peteiro et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19, № 7. – P. 894–901.
9. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis / L.D. Metz et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 227–237.
10. Exercise echocardiography in rheumatoid arthritis: a case-control study / M.K. Saghier et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 11. – P. 1228–1231.
11. Bisoendial, R.J. Critical determinants of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / R.J. Bisoendial, E.S. Stroes, P.P. Tak // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 21–26.
12. Coronary calcification and subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis / A. López de Guzmán et al. // *Rev. Clin. Esp.* – 2009. – Vol. 209, № 9. – P. 428–432.
13. Daniels, L.B. Natriuretic Peptides and Assessment of Cardiovascular Disease Risk in Asymptomatic Persons // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 120–127.
14. Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs / C.T. Ruff et al. // *J. Rheumatol.* – 2011 – Vol. 38, № 6. – P. 1071–1078.
15. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community / O. Melander et al. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302, № 1. – P. 49–57.
16. Preclinical systolic and diastolic dysfunction assessed by tissue doppler imaging is associated with elevated plasma pro-B-type natriuretic peptide concentrations / R. Mogelvang et al. // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 489–495.
17. Ma, K.K. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase / K.K. Ma, T. Ogawa, A.J. de Bold // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – Vol. 36, № 4. – P. 505–513.
18. Ревматология: клинич. рекомендации / гл. ред. Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 264 с.
19. Heijde, D. van der How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 261–263.
20. BSE procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography A report of the British Society of Echocardiography Policy Committee / H. Becher et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, № 6. – P. 23–30.

Поступила в редакцию 25.11.2013

Контакты:

e-mail: cmitkovskaya1@mail.ru