

Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd
Internistička klinika¹
Institut za reumatologiju, Beograd²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.72-002.77:616.12-073.97
DOI: 10.2298/MPNS0912522O

EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA DIJASTOLNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

THE ASSESMENT OF DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Biljana OBRADOVIĆ-TOMAŠEVIĆ¹, Nada VUJASINOVIĆ-STUPAR² i Ratko TOMAŠEVIĆ¹

Sažetak - Reumatoidni artritis je sistemsko zapaljenjsko autoimuno oboljenje hroničnog toka. Kod obolelih od reumatoidnog artritisa je, u odnosu na opštu populaciju, povećan morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih oboljenja. Sve je više dokaza da su autoimuni mehanizmi uključeni i u patogenezu kardiovaskularnih bolesti. Izolovani poremećaj u dijasolnoj funkciji i pored normalne kontraktilne sposobnosti srca može da dovede do pojave srčane slabosti. Cilj ovog rada bio je da se kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom proceni dijasolna funkcija i da se utvrde činioci koji utiču na pojavu dijasolne disfunkcije. Studija je obuhvatila 88 bolesnika sa reumatoidnim artritisom lečenih na Reumatološkom odeljenju Kliničko-bolničkog centra Zemun, Beograd. Svi bolesnici su klinički, laboratorijski i ehokardiografski ispitani. Bolesnicima su određivani svi parametri dijasolne funkcije, odnosno parametri mitralnog i pulmonalnog protoka. Poremećenu dijasolnu funkciju je imalo 98,9% bolesnika. Ovaj parametar je promenjen pre kliničkih znakova srčane insuficijencije i smanjenja ejekeione frakcije. Pokazatelji dijasolne funkcije, brzine E i A i njihov odnos V_E/V_A kao i brzine S, D i njihov odnos V_S/V_D bile su niže kod bolesnika sa pozitivnim reumatoidnim faktorom. Na pojavu dijasolne disfunkcije značajno su uticali starost bolesnika ($p<0.01$), dužina trajanja bolesti ($p<0.05$), povišen nivo holesterola ($p<0.05$), triglicerida ($p<0.05$) i povišen krvni pritisak ($p<0.05$). Ovi nalazi sugerišu supkliničko oštećenje miokarda kod velikog broja obolelih od reumatoidnog artritisa. Radi prevencije komplikacija na sreću kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom je pored ranog i agresivnog lečenja hroničnog inflamacijskog procesa potrebno pravovremeno prepoznavanje i lečenje i "standardnih" faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

Ključne reči: Ehokardiografija; Dijastola; Reumatoidni artritis; Faktori rizika; Kardiovaskularne bolesti

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) sistemsko je zapaljenjsko autoimuno oboljenje hroničnog toka, koje karakteriše poliartritis malih i velikih perifernih zglobova koji vremenom progredira i dovodi do invalidnosti [1-3]. Ovo najčešće zapaljenjsko oboljenje zglobova pogađa oko 1% opšte populacije i udruženo je sa povećanjem ukupnog mortaliteta. Uočeno je da oboleli do RA umiru od istih bolesti kao opšta populacija, a najčešće od kardiovaskularnih bolesti (KVB) [4]. Od kardiovaskularnih komplikacija se najčešće javljaju perikarditis, bolesti srčanih zalistaka, miokarditis i arteritis koronarnih arterija, kao i povećana incidencija/prevalencija ishemijske bolesti srca u odnosu na opštu populaciju [1,5]. Kardiovaskularne bolesti su odgovorne za 35-50% smrtnih ishoda ovih bolesnika, a najčešći razlog srčane smrti je aterosklerotska koronarna bolest [6]. Sve je više dokaza da su autoimuni mehanizmi uključeni i u patogenezu kardiovaskularnih bolesti. Poslednjih godina se poseban značaj pridaje hroničnim zapaljenjskim stanjima u oštećenju endotela. Dosadašnja saznanja ukazuju da je povećani komorbiditet kardiovaskularnih događaja u RA uzrokovan faktorima specifičnim za hroničnu inflamaciju koji predisponiraju nastanak i ubrzani razvoj ateroskleroze [7]. U sistemske inflamacije tipa RA nađena je hiperaktivnost endotela izazvana povećanjem proinflamacijskih citokina, pre svega faktora tumor-

ske nekroze- α (TNF- α), sa posledičnom sintezom C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6 (IL-6) koji imaju proaterogeni uticaj na endotel krvnih sudova i lipidni profil [8,9]. Novija saznanja ukazuju na patogenu ulogu citotoksičnih CD4+CD28⁺ T-ćelija sa značajnim potencijalom oštećenja endotela. Klonalna ekspanzija ovih ćelija je nađena kod bolesnika sa RA i sa nestabilnom anginom pectoris [10]. CD4+CD28⁺ T-ćelije ubijaju endotelne ćelije oslobađanjem enzima performina koji stvara pore u endotelu. Štaviše, endotelne ćelije su u prisustvu CRP preosetljive na *in vitro* lizu pomoću citotoksičnih CD4+CD28⁺ T-limfocita [11]. Sistemsku aktivaciju endotela vrše i cirkulišući imuni kompleksi koji mogu biti uključeni u razvoj kardiovaskularnog komorbiditeta.

Među različitim uzrocima smrti u više studija je saopšteno povećanje mortaliteta od bolesti srca sa visokom prevalencijom kongestivne srčane slabosti [4,12]. Srčana slabost ređe predstavlja posledicu poremećaja izolovane sistolne ili dijasolne disfunkcije, a češće je posledica njihove kombinacije [13]. Izolovani poremećaj u dijasolnoj funkciji, i pored normalne kontraktilne sposobnosti srca, može dovesti do pojave srčane slabosti i povišenog dijasolnog pritiska leve komore [13-15].

Normalna dijasolna funkcija leve komore (LK) može se definisati kao punjenje LK koje je dovoljno da obezbedi minutni volumen srca prema potrebama organizma, pri čemu su vrednosti srednjeg kapi-

Skraćenice

RA	- reumatoidni artritis
KVB	- kariovaskularne bolesti
TNF α	- faktor tumorske nekroze α
CRP	- C-reaktivni protein
IL-6	- interleukin-6
LK	- leva komora
V	- brzina protoka krvi
E	- talas brzog punjenja
A	- talas pretkomorske kontrakcije
DT	- vreme decelracije
S	- sistolni protok
D	- dijastolni protok
RF	- reumatoidni faktor
SE	- sedimentacija eritrocita
C	- koeficijent kontigencije
CI	- interval
NSAIL	- nesteroidni antiinflamacijski lekovi

larnog pritiska <12 mm Hg [13]. Dijastolna disfunkcija LK se najčešće pripisuje strukturnim abnormalnostima kao što su hipertrofija ili intersticijalna fibroza i poremećenoj relaksaciji miocita zbog ishemije [16]. Danas je poznato da je dijastola veoma složena i da obuhvata veliki broj događanja čije je dejstvo međusobno povezano, što ima za rezultat punjenje leve komore [13]. Na dijastolnu funkciju i dijastolno punjenje utiču relaksacija miokarda, punjenje leve komore, elastična svojstva miokarda, krutost komore, ejekciono punjenje koronarnih arterija, pretkomorska kontrakcija, interakcija leve i desne komore i postojanje perikardnog izliva [14, 17].

Dopler ehokardiografija je senzitivna neinvazivna metoda za otkrivanje poremećaja sistolne i dijastolne funkcije leve komore. Dopler ehokardiografijom se određuju brzine protoka krvi (V) kroz atrioventrikularna ušća u toku faze brzog punjenja komora i kontrakcije pretkomora. Tom prilikom se dobijaju krivulje E talasa (talas brzog punjenja) i A talasa (talas pretkomorske kontrakcije). Karakterističan izgled ovih krivulja daje podatke o profilu punjenja komore i indirektno podatke o dijastolnoj funkciji komore. Odnos E/A brzina predstavlja model dijastolne funkcije leve komore. Koristan podatak u proceni dijastole je i vreme decelracije (DT). Dijastolna funkcija se ovom metodom može proceniti i na ušću plućnih vena izračunavanjem S, D i AR talasa i odnosa brzina S i D. Brzina protoka kroz ušće plućnih vena se sastoji od retrogradne brzine nastale kontrakcijom pretkomore praćene talasom sistolnog (S) i dijastolnog (D) protoka koji su usmereni napred [18]. Iz osnovnih parametara se izvodi odnos brzina S/D. AR talas je određen kontraktilnom sposobnošću leve pretkomore.

Cilj našeg rada bio je da se ispita da li kod bolesnika sa RA postoji poremećaj dijastolne funkcije, da se utvrde činioci koji utiču na pojavu dijastolne disfunkcije i da se utvrdi da li postoje razlike u

dijastolnoj funkciji u odnosu na prisustvo reumatoidnog faktora (RF).

Materijal i metode

U periodu od tri godine (januar 2003-decembar 2005. godine) na Reumatološkom odeljenju Kliničko-bolničkog centra Zemun metodom slučajnog izbora ispitano je 88 bolesnika koji su ispunjavali klasifikacione kriterijume Američkog reumatološkog koledža za reumatoidni artritis. Pored anamneze, kliničkog pregleda, biohemijskih analiza svakom bolesniku je urađen dopler ehokardiografski pregled. Krvni pritisak je meren sfingomanometrom na obe ruke u sedećem položaju, a uzimana je srednja vrednost tri uzastopna merenja. Hipertenzija (u mmHg) je gradirana u blagu (130-139/85-89), srednje tešku (140-159/90-99) i tešku ($\geq 160/\geq 100$). Brzina sedimentacije eritrocita (SE) određivana je vakutajner epruvetama sa citratom, u aparatu za merenje visine stuba plazme u mm/h. Referentne vrednosti su 4-12 mm za prvi sat. Plazma sa citratom je korišćena za merenje fibrinogena metodom po Claussu na aparatu *Behring Fibrin Timer II*. Referentne vrednosti su 2-4 g/l. Koncentracije ukupnog holesterola i triglicerida određivane su u serumu enzimskim testovima na biohemijskom analizatoru *Olympus AU400*. Referentne vrednosti su za holesterol 3-6,2 mmol/l a za trigliceride 0,5-2,27 mmol/l. IgM frakcija reumatoidnog faktora (RF) određivana je klasičnim Rose-Waalerovim i Latex testom.

Ehokardiografski pregledi su rađeni u stanju mirovanja u ležem ležećem dekubitalnom položaju na aparatu *Acuson 128* sa sondom od 3.0 MHz. Sva merenja su rađena odmah na aparatu. U studiju su uključeni samo bolesnici koji su imali u tehničkom smislu kvalitetan zapis. Transmitralni protok dijastolne funkcije LK je dobijen izračunavanjem prosečnih vrednosti trasiranja tri uzastopna signala. Merenje dijastolnog punjenja leve komore je rađeno iz apikalnog preseka četiri šupljine. Pravac snopa pulsnog doplera je postavljan perpendikularno u odnosu na ravan mitralnog prstena. Bolesnici sa mitralnom regurgitacijom i atrijalnom fibrilacijom nisu bili uključeni u studiju. Disajni pokreti dovode do pomeranja srca, menjaju položaj zapreminskog uzorka u srčanim šupljinama, stoga je transmitralni protok registrovan posle ekspirijuma. Mereni su samo signali sa srčanom frekvencijom do 100 otkucaja u minuti, jer tahikardija menja način dijastolnog punjenja LK i dovodi do stapanja E i A talasa. Procena globalne dijastolne funkcije određivana je merenjem brzine dijastolnog mitralnog protoka preko ranog E i kasnog A talasa, odnosa E/A i vremena decelracije, a na ušću plućnih vena merenjem brzina talasa S, D, AR i odnosa brzina S/D. Protok plućnih vena je dobijan iz četvorošupljinskog apikalnog preseka.

Statistička analiza je urađena pomoću statističkog softvera SPSS, verzija 10.0. Rezultati su

predstavljani kao učestalost (%) ili srednja vrednost ($\bar{X}$) sa standardnom devijacijom (SD). Za statističku analizu korelacije između pojedinih obeležja korišćen je koeficijent linearne korelacije. Prilikom poređenja definisanih grupa u odnosu na atributivna obeležja korišćen je χ^2 test, a za numerička obeležja t test. Coxov proporcionalni hazardni model je korišćen za analizu faktora koji utiču na pojavu pojedinih komplikacija, a metod cenzorisane regresije za analizu faktora koji određuju nastanak pojedinih komplikacija. Vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

Rezultati

U grupi od 88 ispitanih bolesnika, 72 su bile osobe ženskog pola (81,8%) ($p < 0,001$). Prosečna starost bolesnika bila je $62,9 \pm 10$ godina, sa medijanom od 65 godina i rasponom 35-82 godine, a najveći broj (37,5%) bolesnika bio je u životnom dobu 60-69 godina. Bolest je prosečno trajala $10,1 \pm 7,8$ godina, vrednost medijane 8 godina, sa rasponom 1-38 godina. Trajanje bolesti do 5 godina je imalo 37,5% bolesnika, 6-10 godina 29,5%, 11-15 godina 13,6%, a ≥ 16 godina 19,4% bolesnika. Pozitivan RF je nađen kod 79,5% bolesnika ($\chi^2 = 16,830$; $p < 0,001$). Na terapiji kortikosteroidima je bilo 59,1% obolelih, a 40,9% bolesnika nikada nije lečeno ovim lekovima. Hipertenziju je imalo 68,2% bolesnika ($\chi^2 = 6,017$; $p < 0,0015$), kod najvećeg broja bolesnika radilo se o srednje teškoj hipertenziji (46,6%). Kod bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji hipertenzija je nađena u 78,8%, a kod ispitanika bez ove terapije u 52,8% ($\chi^2 = 6,664$; $p < 0,01$). Na osnovu vrednosti koeficijenta kontigencije ($C = 0,268$) ova povezanost je umerena i takođe statistički značajna ($p < 0,01$). SE je bila povećana kod 96,6% bolesnika, prosečne vrednosti $53,97 \pm 24,48$ (95% CI 48,78-59,15). Povišen nivo fibrinogena nađen je kod 56,8% bolesnika, holesterola kod 18,2%, a triglicerida kod 17% bolesnika. Srednje vrednosti fibrinogena ($3,64 \pm 0,84$ g/l), holesterola ($5,37 \pm 1,04$ mmol/l) i triglicerida ($1,63 \pm 0,74$ mmol/l) nalaze se blizu gornjih granica normalnih vrednosti.

Tabela 1. Izmenjene vrednosti parametara mitralnog protoka

Table 1. Changed values of mitral flow parameters				
Izmenjene vrednosti/Changed values				
	Nalaz/Value	n	%	95% CI
E (cm/s)	Smanjen/Low	32	36,4	26,7-47,8
A (cm/s)	Povećan/High	72	81,8	73,2-90
E/A	Smanjen/Low	68	77,3	67,1-85,5
DT (ms)	Povećan/High	67	76,1	65,9-84,6

Nađeni su znatno izmenjeni parametri mitralnog protoka: E, A, odnosa E/A i vreme deceleracije ($p < 0,001$). Vrednosti E brzine bile su smanjene kod 36,4%, A brzine povećane kod 81,8%, odnos E/A smanjen kod 77,3% i vreme deceleracije povećano kod 76,1% bolesnika (Tabela 1). Srednja vrednost

Tabela 2. Srednje vrednosti parametara mitralnog protoka

Table 2. Mean values of mitral flow parameters				
	Statistički parametri/Statistical parameters			
	$\bar{X}$	SD	95% CI	Min-Max
E (cm/s)	71	19	66-75	38-134
A (cm/s)	82	24	76-87	30-140
E/A	0,94	0,40	0,85-1,03	0,38-2,93
DT (ms)	243,8	49,62	233,3-254,4	153-365

Tabela 3. Izmenjene vrednosti parametara pulmonalnog protoka

Table 3. Changed values of pulmonary flow parameters				
Izmenjene vrednosti/Changed values				
	Nalaz/Value	n	%	95% CI
S (cm/s)	Smanjen/Low	62	70,5	71,0-89,5
D (cm/s)	Povećan/High	41	46,6	42,1-65,5
S/D	Smanjen/Low	59	67,0	56,2-76,7
AR (cm/s)	Povećan/High	62	70,5	73,4-91,3

A brzine bila je 82 ± 24 cm/s, odnos E/A $0,94 \pm 0,40$ i prosečno vreme deceleracije $243,8 \pm 49,62$ ms. Sve ove vrednosti su povećane (A brzina i DT) ili smanjene (odnos E/A) u odnosu na intervale normalnih vrednosti (Tabela 2). Izmenjene vrednosti pulmonalnog protoka prikazane su u Tabeli 3. Nađen je smanjen venski utok S kod 70,5% bolesnika ($p < 0,01$), povećan D venski utok kod 46,6%, a smanjen odnos venskog protoka S/D kod 67% bolesnika. Parametar AR bio je povećan kod 70,5% ispitivanih bolesnika ($p < 0,01$). Prosečna vrednost S venskog utoka (61 ± 11 cm/s) bila je niža, D venskog utoka (41 ± 9) veća od normalne, odnos venskog protoka ($1,55 \pm 0,47$) niži od normalnog, vrednost AR (28 ± 5 cm/sec) veća od normalne (Tabela 4). Na osnovu vrednosti mitralnog i pulmonalnog protoka dijastolna funkcija je bila izmenjena kod 87 (98,9%) bolesnika, a samo kod jednog bolesnika nije bilo promene posmatranih parametara.

Tabela 4. Srednje vrednosti parametara pulmonalnog protoka

Table 4. Mean values of pulmonary flow parameters				
	Statistički parametri/Statistical parameters			
	$\bar{X}$	SD	95% CI	Min-Max
S (cm/s)	61	11	58-63	33-90
D (cm/s)	41	9	39-43	24-69
S/D	1,55	0,47	1,44-1,66	0,73-2,91
AR (cm/s)	28	5	27-29	14-47

Posebno značajno u našem radu bilo je da se utvrdi uticaj pojedinih činilaca (demografskih, kliničkih i laboratorijskih) na dijastolnu funkciju kod bolesnika sa RA. S tim ciljem izvršena je binarna logistička regresiona analiza. Kao značajni prediktori poremećene dijastolne funkcije dobijeni su starost bolesnika ($p < 0,01$), dužina trajanja artritisa ($p < 0,05$), povišen nivo holesterola ($p < 0,05$), triglicerida ($p < 0,05$) i arterijskog pritiska ($p < 0,05$). Ostali faktori, u našoj grupi bolesnika, nisu potvrđeni kao značajni za predikciju dijastolne funkcije (Tabela 5).

Tabela 5. Rezultati logističke regresione analize za pojavu izmenjene dijasolne funkcije**Table 5.** Results of logistic regressive analysis for diastolic dysfunction

Varijable Variables	B	SE	Wald	DF	p	Odss ratio
Pol/Sex	0,949	1,070	0,788	1	0,375	2,584
Starost/Age	0,084	0,032	6,883	1	0,009**	1,088
Trajanje bolesti Duration of disease	0,239	0,114	4,413	1	0,036*	1,270
RF	-0,335	0,917	0,134	1	0,714	0,715
Fibrinogen	0,008	0,483	0,001	1	0,987	1,008
Holesterol/Cholest.	1,272	0,503	4,078	1	0,048*	4,762
Trigliceridi/Trigly.	1,821	0,842	4,672	1	0,031*	6,177
Hipertenz./Hypert.	0,859	0,424	4,113	1	0,043*	2,362

*p<0,05; **p<0,01

Kod bolesnika sa prisutnim RF ("seropozitivni" RA) srednje vrednosti E i A brzine nisu bile statistički značajno različite, odnos brzina E/A bio je značajno niži (p<0,05), DT značajno duže (p<0,05), dok su prosečne vrednosti parametara pulmonalnog protoka bile približno iste i bez značajne razlike. Jedino je nivo D venskog utoka bio nešto veći kod bolesnika sa pozitivnim RF (Tabela 6).

Tabela 6. Srednje vrednosti mitralnog i pulmonalnog protoka u odnosu na RF**Table 6.** Mean values of mitral and pulmonary flow related to RF

RF	RF-		RF+				
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD			
E (cm/s)	75	15	70	21	t=0,920	DF=86	NS
A (cm/s)	80	22	91	24	t=1,762	DF=86	NS
E/A	0,96	0,28	0,80	0,29	t=2,102	DF=86	p<0,05
VD (ms)	237,67	37,49	255,49	27,73	t=2,254	DF=86	p<0,05
S (cm/s)	61	8	56	10	t=2,147	DF=86	p<0,05
D (cm/s)	36	9	42	9	t=2,523	DF=86	p<0,01
S/D	1,65	0,35	1,43	0,37	t=2,274	DF=86	p<0,05
AR (cm/s)	28	3	28	5	t=0,398	DF=86	NS

Diskusija

Cilj našeg rada bio je da se kod bolesnika sa RA proceni dijasolna funkcija leve komore pomoću dvodimenzionalne i dopler-ehokardiografije. Dobijeni podaci pokazuju da su četiri puta češće obbolele žene (81,8%) i da je najveći broj ispitanika bio starnog doba 60-69 godina. Slična saopštenja su data i u drugim istraživanjima [19,20]. U našoj grupi povišena SE nađena je kod 96,6% obolelih, a povišena vrednost fibrinogena kod 56,8% bolesnika. Sedimentacija eritrocita nije prediktor za kardiovaskularne poremećaje ili mortalitet kod seropozitivnih bolesnika [21]. U literaturi postoji podatak da su povišenu sedimentaciju imali bolesnici u periodu koji je prethodio pojavi kardiovaskularnih poremećaja [21]. Fibrinogen je identifikovan kao faktor rizika za nastanak KVB u reumatoidnom artritisu. On posreduje u nastanku ateroskleroze povećavajući viskozitet plazme, agregaciju trombocita i vaskularnu proliferaciju glatkih mišića [22,23]. Nivoi

fibrinogena su u vezi sa ostalim faktorima rizika (šećerna bolest, gojaznost, pušenje, hipertenzija) i povećavaju se kod inflamacijskih stanja. Kod bolesnika sa RA povišene su vrednosti fibrinogena zajedno sa ostalim markerima za trombozu [22,23]. U našoj ispitivanoj grupi, pored osnovne bolesti bili su prisutni i drugi faktori rizika za KVB. Srednje vrednosti holesterola bile su 5,37 mmol/l, a triglicerida 1,63 mmol/l. Drugi istraživači su kod 90% hospitalizovanih bolesnika sa RA našli umeren do visok aterogeni rizik za ishemijsku bolest srca. Oni takođe ukazuju da rano lečenje artritisa specifičnim, modifikujućim lekovima dovodi do normalizacije lipidnog profila ovih bolesnika [19,24]. Aktivacija endotela pod dejstvom proinflamacijskih citokina dovodi do ekspresije adhezivnih molekula, čime se omogućava adhezija leukocita i trombocita sa infiltracijom inflamacijskih ćelija, makrofaga i T-ćelija u zid krvnog suda uz lokalno oslobađanje proinflamacijskih medijatora, što dovodi do hronične inflamacije i progresije ateroskleroze [11].

Ovako česta udruženost RA i KVB nameće neophodnost preventivne strategije u toku lečenja i praćenja bolesnika obolelih od reumatoidnog artritisa [7,11]. Ozbiljni komorbiditet nameće neophodnost ranog i agresivnog lečenja artritisa da bi se sprečila oštećenja zglobov ali i kardiovaskularnog sistema, s obzirom da podaci ukazuju na reverzibilnost endotelne disfunkcije. Zapažanja da antiinflamacijski lekovi ispoljavaju antiaterogeni efekat podržavaju hipotezu o ulozi sistemske inflamacije u progresiji ateroskleroze i njenih kliničkih sekvela [10]. Primena biološke terapije monoklonskim antitelima koja neutrališu TNF- α kod bolesnika sa aktivnim RA dovela je do značajnog povećanja HDL-holesterola, smanjenja CRP i IL-6, parcijalnog obnavljanja CD28 antigena na površini CD4+ T-ćelija i poboljšanja endotelne funkcije [8,10].

Povišen krvni pritisak imalo je 68,2% ispitanika, značajno češće lečeni kortikosteroidima (78,8%) od lečenih nesteroidnim antiinflamacijskim lekovima (NSAIL) (52,8%). Podaci iz literature ukazuju da je visoka prevalencija hipertenzije u RA posledica njenog neblagovremenog lečenja i primene kortikosteroidne terapije [25,26]. Dugotrajna primena većih doza kortikosteroida ima neprihvatljivo veliki broj neželjenih reakcija [27]. Pri izboru lekova u lečenju osnovne bolesti mora se voditi računa i o drugim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. Upotreba NSAIL je odgovorna za nastanak hipertenzije i posledične kardiovaskularne poremećaje [20,25,26,28,29]. Najverovatnije je da se kod naših ispitanika prisustvo hipertenzije delimično može objasniti primenom steroidnih i nesteroidnih antireumatika. Poremećena dijasolna funkcija kod velikog broja bolesnika, prema nalazima drugih istraživača uzrokovana je hipertenzijom [29].

Brojne studije ukazuju da je RA inflamacijsko oboljenje zglobova, ali da mogu biti zavaćeni i drugi sistemi, pre svega kardiovaskularni što značajno povećava stopu smrtnosti ovih bolesnika u

odnosu na opštu populaciju [21,30-32]. Na osnovu brojnih objavljenih podataka i naših zapažanja bolesnicima sa RA pored kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza, potrebno je uraditi i ehokardiografsku dijagnostiku, kako bi se na vreme otkrila bolest i blagovremenim lečenjem smanjila smrtnost od kardiovaskularnih komplikacija [19,30,33]. Kod bolesnika sa RA mogu biti zahvaćene skoro sve strukture srca: perikard, miokard, endokard, srčani zalisci, sprovodni sistem, autonomni nervni sistem, koronarne arterije i vaskularno stablo [20]. Fibroza miokarda ima značajniju ulogu od hipertrofije u procesu razvoja povećane krutosti leve komore [34]. Staviše, ubrzano odlaganje kolagena pod uticajem renin-angiotenzin-aldosterona je ključni mehanizam u nastanku kongestivne srčane insuficijencije kod bolesnika sa hipertrofijom LK [35]. Perivaskularna fibroza utiče na pogoršanje dijastolne funkcije srca jer dovodi do ishemije miokarda koja doprinosi razvoju dijastolne disfunkcije. Srčana frekvencija i lekovi (beta-blokatori, ACE inhibitori, nitrati, antagonisti kalcijuma) menjaju dijastolno i sistolno opterećenje i utiču na dijastolnu funkciju LK. Ubrzana srčana frekvencija menja dijastolni protok i dovodi do latentne ili manifestne dijastolne disfunkcije LK. Svako ubrzanje frekvencije preko 100 u minuti utiče na dijastolno punjenje. Transmitralni protok je u zavisnosti od razlike pritiska leve pretkomore i leve komore kao i neto komplijanse. Restriktivni tip dijastolnog punjenja LK, produžena izovolumetrijska relaksacija sa srčanom insuficijencijom loš su prognostički znak i snažan prediktor mortaliteta. Određivanje transmitralnog protoka pomoću brzine E ne zavisi od srčane frekvencije, ta zavisnost nije velika ni za brzinu A . Odnos brzina E/A pokazao se kao koristan parametar pri proceni dijastolne funkcije i ranog otkrivanja bolesnika sa dijastolnom insuficijencijom. U ispitivanju naših bolesnika odnos E/A se pokazao kao dobar parametar za razdvajanje zdravih od bolesnih i blagih od srednje teških poremećaja dijastolne funkcije leve komore. Odnos brzina E/A ima prednost u proceni transmitralnog punjenja u odnosu na određivanje samih brzina i predstavlja najraniji pokazatelj latentne srčane insuficijencije. U grupi naših bolesnika nađena je promenjena dijastolna funkcija kod 87 (98,9%) bolesnika. Ovaj parametar je promenjen pre kliničkih znakova srčane insuficijencije i smanjenja ejekcione frakcije. Vreme deceleracije odražava neto komplijansu koja zavisi od osobina miokarda i sistolne funkcije LK a ne zavisi od srčane frekvencije, te je dobar pokazatelj za razdvajanje bolesnih od zdravih i za izdvajanje bolesnika sa RA koji imaju promene na srcu [36].

Seropozitivni bolesnici imaju veću stopu smrtnosti u odnosu na seronegativne bolesnike [37,38].

U našoj grupi je bilo 79,5% seropozitivnih bolesnika. Dijastolna funkcija je bila izmenjena u odnosu na seropozitivnost, jer je dobijen značajno niži mitralni i pulmonalni protok. Najveći broj ovih bolesnika bio je bez simptoma za ishemijsku bolest srca, ali podaci iz literature upozoravaju da sa ishemijske promene na srcu nalaze kod 49% bolesnika sa RA [19,30].

Ostaje pitanje da li dijastolna disfunkcija kod ovih bolesnika nastaje zbog sistolne disfunkcije kao posledice povećane krutosti miokarda i smanjene rastegljivosti LK na kraju dijastole ili zbog poremećene relaksacije i kada ne postoje znaci sistolne disfunkcije [36]. Poremećena relaksacija i povećana krutost leve komore su prisutne u hipertenzivnoj bolesti srca pre razvoja srčane insuficijencije [29]. Brojni faktori utiču na aktivnu i pasivnu fazu dijastolne funkcije kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom [39]. Primena antihipertenzivne terapije utiče na promenu sistolnog i dijastolnog opterećenja LK i može značajno da promeni izgled pokazatelja dijastolne funkcije.

Kliničkim pregledom, laboratorijskim nalazima i neinvazivnom dijagnostikom moguće je napraviti optimalni klinički pristup u lečenju više udruženih bolesti (reumatoidni artritis, ishemijska bolest srca, dijabetes melitus, hiperlipidemija i arterijska hipertenzija sa ili bez komplikacija). Praćenje samo jednog pokazatelja nije dovoljno za procenu dijastolne funkcije. Prava slika se može dobiti samo slaganjem pojedinačnih parametara u sveobuhvatni mozaik.

Zaključak

Merenjem transmitralnog i pulmonalnog protoka dopler-ehokardiografijom nađena je poremećena dijastolna funkcija leve komore kod 98,9% bolesnika. Odnos brzina E/A bio je smanjen kod 77,3%, a S/D kod 67% bolesnika. Vreme deceleracije bilo je produženo kod 76,1% bolesnika. Ovi nalazi sugerišu postojanje supkliničkog oštećenja miokarda kod velikog broja obolelih od reumatoidnog artritisa. Na pojavu dijastolne disfunkcije značajno su uticali starost bolesnika ($p < 0,01$), dužina trajanja bolesti ($p < 0,05$), povišen nivo holesterola ($p < 0,05$), triglicerida ($p < 0,05$) i povišen krvni pritisak ($p < 0,05$). Nađena je izmenjena dijastolna funkcija sa značajno nižim mitralnim i pulmonalnim protokom kod seropozitivnih bolesnika. Da bi se prevenirale kardiovaskularne bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, pored ranog i agresivnog lečenja hronične sistemske inflamacije, potrebno je pravovremeno prepoznavanje i lečenje i tradicionalnih faktora rizika (hipertenzije, gojaznosti, poremećaja lipidnog statusa, pušenja, imobilnosti) koji deluju sinergistički u procesu aterogeneze.

Literatura

1. Vujasinović-Stupar N. Reumatoidni artritis: U: Pilipović N. Reumatologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000:282-312.
2. Maini RN. & Feldman. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis in: Medison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology. New York: Oksford university press, 1993:621-38.
3. Vujasinović-Stupar N. Ispitivanje ćelijskog i humornog imuniteta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd 1993.
4. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
5. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999;341:2068-74.
6. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123-46.
7. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-5.
8. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-5.
9. Popa C, Netea MG, Van der Meer JWM, Stalenhoef AFH, van Riel PLCM, Barerra P. Influence of anti-tumour necrosis factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-5.
10. van Leuven SI, Kastelein JJP, D Cruz DP, Hughes GR, Stroes ES. Atherogenesis in rheumatology. *Lupus* 2006;15: 117-21.
11. Warrington KJ. Anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis: hitting two birds with one stone? *Arthritis Care Res* 2004;3:309-10.
12. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989;76:71-7.
13. Wilson S, Colucci, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald Eugene. Heart Disease. Textbook Cardiovascular Medicine, W. B. Saunders, 1996:396-7.
14. Little W, Downes T. Clinical evaluation of ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:273-90.
15. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-90.
16. Apstein CS, Eberli FR. Diastolic function and dysfunction with exercise hypertrophy, ischemia, and heart failure. *Cardiologia* 1998;43:1269-79.
17. Obradović V. Ehokardiogram leve pretkomore i leve komore u ranoj i kasnoj fazi akutnog infarkta miokarda. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1981.
18. Carlos A, Bruce R, Shively K. Echocardiographic findings in systemic diseases characterized by immune mediated injury. In: Micheal A. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. Mosby 2001;6:1-8.1.
19. Catherine F, Decker H. Systemic diseases and the heart. In: Micheal H. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. Mosby 2001;6:1-8.1.
20. Goodson NJ. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. In: Doria A. and Pauletto P, editors. Handbook of systemic autoimmune diseases, Volume 1. The heart in systemic autoimmune diseases. Elsevier 2004. p. 121-43.
21. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, Dawes PT. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):447-52.
22. Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63.
23. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279(28):1477-82.
24. Kullo I, Gau G, Tajik A. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:369-80.
25. McEntegart A, Capell HA, Ccran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40(6):640-44.
26. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28(7):1511-7.
27. Boots JMM, Christians MHL, van Hoff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients. Focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004;64(18):2047-73.
28. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002;89(6):18-25.
29. Rusconi C. Hypertension.. In: Left Ventricular Diastolic Function Dysfunction and Failure. Rusconi C, Hess OM, Poggesi C. Rome: C. E. S. I. Publisher, 2004:759-96.
30. Doria A, Pauletto P. The Heart in Systemic Autoimmune Diseases. In: Asherson RA, editor. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Elsevier 2004. p. 19-143.
31. Kahn MF, Hayem G. Les péricardites rheumatod' des. *Ann Med Interne* 1992;43:238-40.
32. Escalante A, Kaufman RL, Quismorio JrFP, Beardmore TD. Cardiac compression in rheumatoid pericarditis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:148-63.
33. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup , Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;69(2):81-91.
34. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Nishikawa N, Mano T, Yoshida , et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res* 2002;55:76-82.
35. Lips DJ, de Windt LJ, van Kraaij D, Doevendan PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:883-96.
36. Little WC. Assesment of normal and abnormal cardiac function. In: Braunwald, Zipes, Libby. Heart disease. 6th ed: 2001;1:492.

37. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2010-19.
38. Kaplan MJ, Clune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid disease. *Lancet* 2003;316: 1068-9.
39. Slama M, Sušić D, Varagić J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002;17: 368-73.

Summary

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory autoimmune chronic disease. In comparison with the overall population, mortality and morbidity of RA patients are increased due to cardiovascular diseases. There is increasing evidence that autoimmunity mechanisms are included in pathogenesis of cardiovascular diseases. Isolated disorder of diastolic function can, even with normal heart contractility, lead to heart failure. The aim of this study was to assess diastolic function in RA patients and determine factors causing diastolic dysfunction.

Material and methods

The study included 88 patients with RA treated at Rheumatology Department, Clinical Hospital Centre, Zemun. All the patients were thoroughly examined (clinical findings, laboratory and echocardiographic examination). All parameters of diastolic function (mitral and pulmonary flow) were measured.

Results

In RA patients 98.9% had diastolic function disorder. This parameter had been changed prior to clinical signs of heart failure and decrease of ejection fraction. Indicators of diastolic function, velocities E, A and their ratio VE/VA , as well as velocities S, D and their ratio V_s/V_p , were lower in patients with positive rheumatoid factor. The patients' age ($p < 0.01$), duration of the disease ($p < 0.05$), high level of cholesterol ($p < 0.05$), triglycerides ($p < 0.05$) and arterial hypertension ($p < 0.05$) were significant factors considerably affecting diastolic function.

Conclusion

These findings suggest subclinical myocardial disorder in a great number of RA patients. Apart from early and aggressive treatment of the chronic inflammatory process, it is also necessary to prevent further heart complications by timely recognition and treatment of "standard" risk factors for cardiovascular diseases.

Key words: Echocardiography; Diastole; Arthritis, Rheumatoid; Risk Factors; Cardiovascular Disease

Rad je primljen 18. I 2007.

Prihvaćen za štampu 31. VII 2007.

BIBLID.0025-8105.(2009):LXII:11-12:522-528.