

ВЛИЯНИЕ КОЛХИЦИНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКИЙ РЕЗЕРВ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, Ереван, Армения

У десяти больных периодической болезнью изучено состояние диастолической функции левого и правого желудочков сердца и легочного кровотока на фоне регулярной колхицинотерапии, проводимой в течение 6 месяцев.

Ключевые слова: периодическая болезнь, диастолическая функция, сердечная недостаточность, колхицин, изометрическая нагрузка.

In 10 patients with familial Mediterranean fever, the diastolic functions of right and left ventricles and pulmonary blood flow at the background of continuous treatment with colchicine for 6 months were studied.

Key words: familial mediterranean fever, diastolic function, heart failure, colchicine, isometric stress

Периодическая болезнь (ПБ) - аутосомно-рецессивное ревматическое заболевание, которое протекает с периодически возникающими приступами полисерозита (перитонит, плеврит, синовит, редко - перикардит), кратковременной лихорадки и интенсивной боли. Одним из проявлений ПБ является генерализованный амилоидоз АА типа с преимущественным вовлечением в процесс почек, надпочечников, печени и селезенки, который, истощая адаптационные возможности организма, приводит к инвалидизации и преждевременной смерти [3, 4].

В настоящее время регулярная колхицинотерапия в дозе 1-2 мг/сутки рассматривается как относительно эффективный метод профилактики и лечения приступов и амилоидоза при ПБ. Установлено, что колхицин влияет на функции клеточных мембран и кальциевый обмен, корригирует хемотаксис нейтрофилов, повышает Т-супрессорную активность, оказывает противовоспалительный и фибролитический эффект [3, 4, 8, 10, 12]. При ПБ регулярное применение данного препарата важно не только для профилактики приступов болезни и амилоидоза, но также для снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [11].

Было показано, что в армянской популяции больных ПБ, принимавших колхицин нерегулярно, достоверно повышен риск развития инфаркта миокарда [1], в то время как в еврейской популяции больных ПБ, находящихся на регулярной колхицинотерапии, по сравнению с общей популяцией различий в частоте клинических проявлений ИБС не установлено [11]. В этой связи представляет интерес изучение влияния колхицина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ПБ.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния диастолической функции левого и правого желудочков сердца и легочного кровотока у больных ПБ на фоне регулярной колхицинотерапии в течение 6 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 10 лиц мужского пола в возрасте 29-42 лет с подтвержденным в стационарных условиях диагнозом ПБ, которые в течение по меньшей мере 6 месяцев до обследования не принимали

колхицин. Среди них - 4 больных ПБ без амилоидоза и 6 в протеинурической стадии. Начальная стадия сердечной недостаточности (I функциональный класс по классификации NYHA) была диагностирована у 5 больных; у остальных больных симптомов сердечной недостаточности не отмечалось. После начального обследования больные принимали колхицин в дозе 2 мг/сутки ежедневно в течение 6 месяцев.

Диагноз ПБ основывался на описании приступов, сопоставлении данных клинических и лабораторных исследований в приступный и межприступный периоды, анализе семейного анамнеза, данных о наличии у больного клиники амилоидоза, исключении заболеваний, проявляющихся схожей клиникой. Для подтверждения диагноза проводился мутационный анализ гена ПБ. Наличие у больных ПБ персистирующей протеинурии при повторных анализах суточной мочи расценивалось как проявление протеинурической стадии амилоидоза [5].

В исследование не были включены больные с неудовлетворительной визуализацией структур сердца и спектров интракардиального и легочного кровотока, с выраженной (II-III степени) трансмитральной и транстрикуспидальной регургитацией, жидкостью в полости перикарда, с ЧСС выше 90 и ниже 50 в минуту, трепетанием и фибрилляцией предсердий, атриовентрикулярной блокадой II-III степени, частыми экстрасистолами, клапанными пороками сердца (в том числе с пролапсом створок митрального клапана II-III степени), документированной ИБС, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями легких, курьезами (в анамнезе и на момент обследования), а также лица с мышечной слабостью, поражениями опорно-двигательного аппарата, не позволяющими провести пробу с изометрической нагрузкой.

Одномерная, двухмерная и доплер-эхокардиография проводилась на аппарате «Ultramark 9» (ATL, США) с использованием датчиков с частотой 2,25, 2,5 и 3 МГц. Исследования проводились в положении лежа на спине или в левой полубоковой позиции по общепринятой методике.

Для оценки структурно-функционального состояния ЛЖ определяли следующие показатели: передне-задний размер левого предсердия (ЛП); конечно-систоли-

ческий (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размер, фракция выброса (ФВ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ) в фазу диастолы. Определяли также передне-задний размер ПЖ. В связи с трудностями, связанными с точным определением границ эндокарда ПЖ, измерение толщины передней стенки ПЖ не проводилось.

Спектр трансмитрального и транстрикуспидального диастолических потоков оценивался в импульсном доплеровском режиме из верхушечной четырехкамерной позиции с расположением контрольного объема на уровне концов створок митрального и трикуспидального клапанов для определения наибольших скоростей потоков.

По полученным спектрограммам рассчитывались следующие параметры: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е) и максимальная скорость предсердного диастолического наполнения (А), их отношение (Е/А), время замедления раннего диастолического наполнения (DT - интервал времени от пиковой скорости раннего диастолического наполнения до точки пересечения кривой скорости с базальной линией). Продолжительность фазы изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT - интервал времени от закрытия аортального клапана до начала трансмитрального потока) определяли в постоянно-волновом доплеровском режиме из верхушечной пятикамерной позиции с расположением контрольного объема таким образом, чтобы одновременно регистрировались трансаортальный и трансмитральный кровотоки [6].

Из парастернальной позиции по короткой оси на уровне клапана аорты в импульсно-волновом режиме регистрировался поток в выходном тракте ПЖ. Для этого датчик располагали во 2 или 3 межреберье слева, по краю грудины, а ультразвуковой пучок направляли вверх и латерально. Контрольный объем располагался непосредственно под клапаном легочной артерии в выходном тракте ПЖ. Обязательным условием для исследования являлось наличие четко очерченного спектра потока. Для расчета среднего давления в легочной артерии определяли время ускорения систолического потока в легочной артерии (Tас - интервал от начала изгнания до момента достижения пиковой скорости изгнания из ПЖ), время изгнания крови из ПЖ (ЕТ - интервал от начала до конца фазы изгнания) и их отношение (Tас/ЕТ) [9].

Для исключения влияния фаз дыхания на показатели доплеровских спектров внутрисердечной гемодинамики все эхокардиографические показатели рассчитывали как среднее за три сердечных цикла. Для исключения влияния частоты сокращений сердца (ЧСС) на величины временных параметров (IVRT, DecT, AT, ET) анализировали продолжительность всего сердечного цикла (RR).

Пробу с изометрической нагрузкой проводили в положении пациента лежа, без задержки дыхания путем сжатия доминирующей рукой (правой у правшей, левой у левшей) ручного динамометра ДРП-90 в течение 1 минуты с усилием, равным 50% от максимального произвольного усилия, которое оценивали за 30-60

минут до выполнения пробы. Фиксировали максимальный результат, полученный при 3 попытках.

Исследования проводились в утреннее время натощак или не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Все обследованные выразили информированное согласие участвовать в исследованиях.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 10,0 for Windows. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Достоверность различий средних определялась по непарному критерию t Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне регулярной колхицинолечения достоверных сдвигов структурных показателей левых и правых отделов сердца не отмечалось. Так, несущественно уменьшились передне-задний размер ПЖ с $2,4 \pm 0,2$ до $2,37 \pm 0,2$ см, размер ЛП с $2,96 \pm 0,3$ до $2,92 \pm 0,3$ см, КДР ЛЖ с $4,75 \pm 0,35$ до $4,65 \pm 0,4$ см). Сократительная функция ЛЖ не изменилась (ФВ до лечения $59 \pm 2,3$, после лечения $60 \pm 3,4\%$). Отмечалась тенденция к уменьшению толщины миокарда (ТМЖП до лечения $11,2 \pm 0,9$, после лечения $10,6 \pm 0,8$ мм, ТЗСЛЖ $10,7 \pm 1,1$ и $10,3 \pm 1,0$ мм соответственно), что имело место параллельно с улучшением диастолической функцией желудочков, оцененной во время изометрической пробы.

В табл. 1 представлены результаты оценки диастолической функции желудочков. Значимых различий показателей в покое до и после лечения не было выявлено. Отметим лишь, что на фоне колхицинолечения отмечалась тенденция к уменьшению величин DT обоих желудочков и IVRTлж, что может указывать на улучшение функции расслабления миокарда и снижение давления наполнения обоих желудочков.

Примечательны результаты пробы с изометрической нагрузкой. До лечения на фоне нагрузки величина Алж уменьшилась на 2%, несколько нарали показатели DT обоих желудочков и IVRTлж. После лечения изометрическая проба выявила значительное улучшение диастолической функции сердца. Регистрировались снижение показателей DT и IVRTлж и, что очень важно, повышение сократительной способности предсердий – одного из гемодинамически значимых факторов компенсации на стадиях формирования диастолической дисфункции и сердечной недостаточности (прирост Алж на 13%, Апж на 19%, $p < 0,05$).

Вместе с тем на фоне колхицинолечения нарастала динамика отношения Е/А (с -3% до -16% для ЛЖ и с -16% до -19% для ПЖ), что можно рассматривать как свидетельство нарастания диастолического резерва обоих отделов сердца [2]. Не исключено, что улучшение диастолического резерва обоих отделов сердца связано с уменьшением амилоидной нагрузки сердца, улучшением микроциркуляции и функции эндотелия мелких сосудов сердца, что положительно отразилось на межжелудочковом взаимодействии.

Определенную роль в повышении диастолического резерва может играть также улучшение гемодинамики малого круга кровообращения. Из представленных в

Таблица 1.

Показатели функционального состояния желудочков сердца и легочного кровотока больных ПБ (n=10) в покое и после изометрической нагрузки до и после регулярной 6-месячной колхицинотерапии (M±SD)

Показатель	до колхицинотерапии			после колхицинотерапии		
	до нагрузки	после нагрузки	Δ, %	до нагрузки	после нагрузки	Δ, %
ЧСС в мин	74,2±4,9	81,4±6,0**	10	74,3±4,5	78,1±4,3	5
RR, мсек	811,5±49	740±51**	-9	810±47	770±40	-5
E _{лж} , м/с	0,57±0,06	0,55±0,09	-3,5	0,57±0,06	0,54±0,07	-5
A _{лж} , м/с	0,58±0,07	0,57±0,04	-2	0,53±0,07	0,6±0,07*	13
E/A _{лж}	0,99±0,12	0,96±0,16	-3	1,07±0,1	0,9±0,09***	-16
DT _{лж} , мсек	185,8±19,3	188,6±10	1,5	179±14,3	175,2±11,4	-2
IVRT _{лж} , мсек	99,6±6	103,6±6,6	4	92,6±4,7	88,1±4,2*	-5
E _{пж} , м/с	0,43±0,06	0,38±0,06*	-12	0,43±0,06	0,41±0,06	-5
A _{пж} , м/с	0,39±0,06	0,4±0,06	3	0,36±0,06	0,43±0,05*	19
E/A _{пж}	1,11±0,13	0,93±0,08**	-16	1,18±0,13	0,95±0,08***	-19
DT _{пж} , мсек	200,4±13	201,9±7,5	1	190,5±8,2	181,1±4,2**	-5
Tac, мсек	116±15	111,5±12	-4	121,8±8,1	125,6±4,7	3
ET, мсек	297±19	305±25	3	302,4±12,8	301,8±8,3	0
Tac/ET	0,4±0,04	0,37±0,03	-7,5	0,4±0,03	0,42±0,01	5
СрдЛА, мм. рт. ст.	19,4±5	23,7±5	22	18,4±4,1	16,5±1,7	10

где ЛЖ и ПЖ - левый и правый желудочек, соответственно, E - максимальная скорость раннего диастолического наполнения A - максимальная скорость предсердного диастолического наполнения, а E/A - их соотношение, DT - время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT_{лж} - продолжительность фазы изоволюметрического расслабления, Tac - время ускорения систолического потока в легочной артерии, ET - время изгнания крови из ПЖ, а Tac/ET - их соотношение, СрдЛА - среднее давление в легочной артерии, * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 (достоверность различия показателей до и после колхицинотерапии)

табл. данных следует обратить внимание на тенденцию к уменьшению показателя Tac до лечения, что обусловило повышение СрдЛА до уровня умеренной легочной гипертензии, и его нарастанию после лечения на фоне изометрической пробы. В последнем случае прирост давления был менее значимым (+10% вместо 20%). Хотя различия показателей легочного кровотока до и после нагрузки в обоих случаях были недостоверными, что, по-видимому, связано с малочисленностью обследованной группы больных, тем не менее полученные данные позволяют предположить, что колхицин способствовал улучшению реактивности легочных сосудов в отношении гемодинамического стресса, вызванного изометрической нагрузкой.

Таким образом, регулярная колхицинотерапия может рассматриваться как фактор, повышающий диастолический резерв миокарда при ПБ. Механизмы данного эффекта колхицина, на наш взгляд, связаны с влиянием препарата на 5 основных патогенетических звеньев, учитываемых в современной концепции о сердечной недостаточности: экспрессия генов синтеза фетальных саркомеров, перегрузка миокардиоцитов Ca²⁺, нарушение структуры и функции актин-миозинового комплекса, истощение запасов макроэргических соединений, интерстициальный фиброз [7]. Полученные данные указывают на патогенетически важное значение воспаления в формировании дисфункции миокарда, истощении диастолического резерва и формировании сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян Ал.А. Периодическая болезнь как фактор риска инфаркта миокарда. - В сб.: Научные труды III конгресса кардиологов Армении.- Ереван, 2001.- С. 178-181.
2. 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.
3. Карагезян К.Г., Назаретян Э.Е., Завгородняя А.М., Овнанян К.О. Иммунологические показатели в развитии периодической болезни // Тер. архив.- 2000.- Том 72, N10.- С. 43-46.
4. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Современные аспекты периодической болезни// Медицинская наука Армении.- 2000.- НАН РА.- Том 40, N3.- С. 22-26.
5. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю., Гаспарян К.Ю. Клиника, диагностика и лечение периодической болезни. В сб.: Первая всеармейская военно-врачебная научно-практическая конференция.- Ереван, 2001.- Том II.- С. 162-171.
6. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М., 1993.- С. 347.

7. Braunwald E. Congestive heart failure – five decades of progress // *J. Clin. Basic Cardiol.* - 2001.- Vol. 4.- P. 173.
8. El-Shanti H.E. Familial Mediterranean Fever // *Saudi Med. J.* - 2001.- Vol. 22, N2.- P. 104-109.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation.* - 1983.- Vol. 68, N2.- P. 302-309.
10. Lange U., Schumann C., Schmidt K.L. Current aspects of colchicine therapy — classical indications and new therapeutic uses // *Eur. J. Med. Res.* - 2001.- Vol. 20, N6(4).- P. 150-160.
11. Langevitz P., Livneh A., Neumann L. et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2001.- Vol. 3, N1.- P. 9-12.
12. Salai M., Segal E., Cohen I. et al. The inhibitory effects of colchicine on cell proliferation and mineralisation in culture // *J. Bone Joint Surg. Br.* - 2001.- Vol. 83, N6.- P. 912-915.

ВЛИЯНИЕ КОЛХИЦИНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКИЙ РЕЗЕРВ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.Ю.Гаспарян

Периодическая болезнь (ПБ) - аутосомно-рецессивное ревматическое заболевание, одним из проявлений которого является генерализованный амилоидоз, приводящий к инвалидизации и преждевременной смерти. Колхицино-терапия - относительно эффективный метод профилактики и лечения приступов и амилоидоза при ПБ. Целью настоящей работы явилось изучение состояния диастолической функции левого и правого желудочков сердца, а также легочного кровотока у больных ПБ на фоне регулярной колхицинотерапии.

В исследование были включены 10 лиц мужского пола в возрасте 29-42 лет с подтвержденным диагнозом ПБ, среди них - 4 больных без амилоидоза и 6 в протеинурической стадии. Начальная стадия сердечной недостаточности (I функциональный класс по классификации NYHA) была диагностирована у 5 больных. После начального обследования больные принимали колхицин в дозе 2 мг/сутки ежедневно в течение 6 месяцев.

Одномерная, двухмерная и доплер-эхокардиография проводились на аппарате «Ultramark 9» (ATL, США) с использованием датчиков с частотой 2,25, 2,5 и 3 МГц. Исследования проводились в положении лежа на спине или в левой полубоковой позиции по общепринятой методике. Пробу с изометрической нагрузкой проводили путем сжатия ручного динамометра в течение 1 минуты с усилием, равным 50% от максимального.

На фоне терапии достоверных сдвигов структурных показателей левых и правых отделов сердца не отмечалось. Изометрическая проба выявила значительное улучшение диастолической функции сердца после проведенной терапии - повышение сократительной способности предсердий, нарастание диастолического резерва обоих отделов сердца, что возможно связано с уменьшением амилоидной нагрузки сердца, улучшением микроциркуляции и функции эндотелия мелких сосудов сердца. Полученные данные позволяют предположить, что колхицин способствовал улучшению реактивности легочных сосудов в отношении гемодинамического стресса, вызванного изометрической нагрузкой. Таким образом, регулярная колхицинотерапия может рассматриваться как фактор, повышающий диастолический резерв миокарда при ПБ.

EFFECT OF COLCHICINE ON VENTRICULAR DIASTOLIC RESERVE AND PULMONARY BLOOD FLOW STATE IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

A. Yu. Gasparyan

Familial Mediterranean fever is a autosome-recessive rheumatic disease, one of whose manifestations is systemic amyloidosis leading to disability and early death. Treatment with colchicine is a relative effective method of prevention and treatment of familial mediterranean fever exacerbations and of amyloidosis. The aim of the present study was to investigate the diastolic function of right and left ventricles as well as the pulmonary blood flow in the patients with familial Mediterranean fever at the background of continuous treatment by colchicine.

Ten male patients of the age of 29 to 42 years with certainly diagnosed familial Mediterranean fever were included in the study, 4 of them were without amyloidosis, 6 ones with proteinuria. The early stage of heart failure (I functional class according to NYHA classification) was found in 5 patients. After an initial examination, all patients took the daily treatment by colchicine in the dose 2 mg/day for 6 months.

One-dimensional, two-dimensional, and Doppler-echocardiography was performed with the aid of the device «Ultramark 9» (ATL, USA) using the probes with frequencies of 2.25, 2.5, and 3 MHz. The investigation was performed in supine or in a left semilateral positions by a commonly accepted technique. The isometric stress test was performed way of compression of an arm dynamometer for 1 minute with the strength of half a maximal one.

At the background of the treatment, there were revealed no significant alterations of structural indices of the right and left cardiac chambers. Isometric stress test after the treatment, showed a significant improvement of cardiac diastolic function, in particular, an increased atrial contractility, increasing diastolic reserve of both cardiac chambers, that is probably caused by a decreased amyloid load of the heart, an improvement of microcirculation and endothelial function of cardiac small vessels. The data obtained permit one to suppose that colchicine makes for an increased reactivity of pulmonary vessels to the hemodynamic stress caused by isometric load. Thus, the continuous treatment with colchicine could be considered as a factor increasing the myocardial diastolic reserve in familial Mediterranean fever.