

УДК 615.225.2:616.72-002.77-08

## Е.Б. Комарова ВЛИЯНИЕ РАМИПРИЛА НА АРТРОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет»

**Комарова Е.Б.** Влияние рамиприла на артроскопические и морфологические показатели синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом // Украинський морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 71-74.

Комплексная терапия больных ревматоидным артритом с добавлением рамиприла в течение 12 месяцев улучшала макро- и микрооценку синовиальной оболочки у обследованных больных, а именно: при артроскопии уменьшалась воспалительная гиперплазия в 1,6 раза, уменьшалась гиперемия и интенсивность сосудистого рисунка на 55%, паннус уменьшался на 30%, наличие фибрина снижалось в 1,7 раза; при морфологическом исследовании снижались признаки воспаления в 2,5 раза, на 40% признаки ангиогенеза, уменьшалась плазмоклеточная инфильтрация.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, артроскопия, морфология, рамиприл.

**Комарова О.Б.** Вплив раміприлу на артроскопічні і морфологічні показники синовіальної оболонки у хворих на ревматоїдний артрит // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 71-74.

Комплексна терапія хворих на ревматоїдний артрит з додаванням раміприлу протягом 12 місяців покращувала макро- і мікрооценку синовіальної оболонки у обстежених хворих, а саме: при артроскопії зменшувалася запальна гіперплазія в 1,6 рази, зменшувалася інтенсивність гіперемії і судинного малюнка на 55%, ознаки паннусу зменшувалися на 30%, наявність фібрину знижувалося в 1,7 рази; при морфологічному дослідженні знижувалися ознаки запалення в 2,5 рази, на 40% ознаки ангиогенезу, зменшувалася плазмоклітинна інфільтрація.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, синовіальна оболонка, артроскопія, морфологія, раміприл.

**Комарова Е.Б.** Influence of ramipril on arthroscopical and morphological parameters of synovium in patients with rheumatoid arthritis // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 71-74.

Applying of ramipril in complex therapy in patients with rheumatoid arthritis during a year contributes to improved in macro- and micro score synovial membrane: the arthroscopy - reduced inflammation hyperplasia in 1,6 times, intensity of angiogenesis on 55%, pannus formation on 30% and evaluation of fibrin in 1,7 times; the morphology - reduced of edema in 2,5 times, signs of angiogenesis on 40%, decreased plasma cell infiltration.

**Key words:** rheumatoid arthritis, synovial membrane, arthroscopy, morphology, angiogenesis, ramipril.

Синовиальная оболочка (СО) является основным органом-мишенью для иммунной системы в патогенезе ревматоидного артрита (РА). СО - «иммунокомпетентная ткань», инфильтрированная большим количеством лимфоцитов и плазматических клеток [9]. Эти клетки продуцируют значительное количество биологических агентов (комплемента, иммуноглобулины, цитокины, факторы роста, металлопротеиназы), ответственных за тканевое воспаление, образование паннуса, эрозии хряща и деструкция костной ткани [2, 13].

Важной методикой, используемой для визуализации и макрооценки СО является артроскопия, с помощью которой возможна и качественная биопсия СО с последующим гистологическим исследованием [1, 10]. При осмотре СО обращают внимание на цвет, отечность, сосудистый рисунок и патологические включения на поверхности и в ее слоях, на количество, форму, размеры и строение синовиальных ворсин. СО в норме, как правило, розового цвета, гладкая и прозрачная, с выразительным неярым рисунком тонкой сосудистой сети [2]. Морфологические диаг-

ностические критерии РА, предложенные АСР, включают гиперплазию синовиальных ворсин, пролиферацию покровных клеток с палисадоподобным расположением, инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток, образование фолликулов, поверхностное и глубокое отложения фибрина, наличие очагов некроза [14].

Клинические и экспериментальные исследования патофизиологии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы свидетельствуют о том, что ангиотензин II (АнII) принимает активное участие в развитии сосудистого воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, пролиферации фибробластов [6, 11]. АнII стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов [4], а также приводит к индукции процессов воспаления [12]. С другой стороны блокировка эффектов АнII приводит к снижению молекул адгезии (ICAM-1), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и С-реактивного белка [8], снижению активации NF $\kappa$ B и провоспалительных цитокинов [3, 7].

Поэтому использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

в комплексной терапии РА может стать одним из перспективных методов лечения РА для улучшения прогноза основного заболевания, что является актуальной проблемой современной ревматологии.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа является фрагментом НИР «Оптимизация методов лечения и диагностики заболеваний внутренних органов, оценка их эффективности» (№ госрегистрации 0111U006069) кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования ГУ "Луганский государственный медицинский университет".

**Цель исследования:** установить влияние рамиприла на макро- и микрооценку СО в комплексном лечении больных РА.

**Материалы и методы:** До и после лечения 31 больному с РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010) с уровнем АнП в сыворотке крови > 9 мг/мл было выполнено артроскопическое исследование коленного сустава из двух стандартных доступов с применением оптики (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия) размером 2,4 мм с углом 30°. Вся процедура артроскопии записывалась на видео для дальнейшей оценки макроскопических изменений СО. Оценивались параметры изменений: тип гиперплазии СО, васкуляризация СО, атрофические изменения СО, наличие паннуса и фибрина, форма ворсин. Для биопсии использовались участки максимально измененной СО. Препараты СО фиксировали в 10% буферного раствора формалина (рН 7,0), заливали в парафин, гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали при увеличении микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, ФРГ). Морфологически оценивали количество рядов синовиоцитов, гиперплазию ворсин, степень инфильтрации лимфоцитами, воспалительные-экссудативные признаки, сосудистые изменения, дезорганизацию соединительной ткани. Для макро- и микрооценки изменений СО нами была применена методика полуколичественной оценки [1] в модификации собственного опыта в баллах: 0 - изменений нет, 1 - незначительно выражены, 2 - умеренные, 3 - выраженные, 4 - резко выражены.

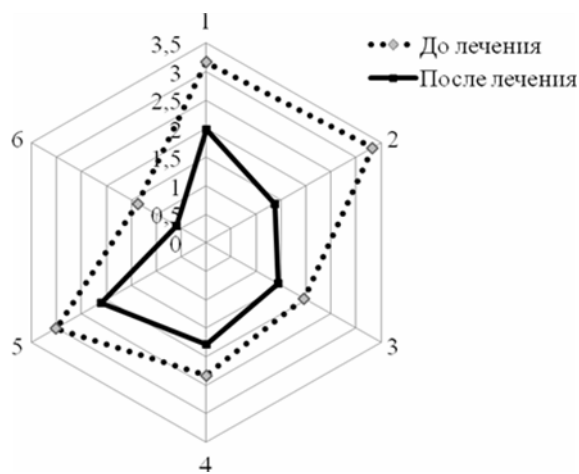
Больные получали комплексную терапию, которая включала стандартную базисную терапию РА, согласно протоколам лечения ревматических болезней (Приказ МОЗ Украины № 676 от 12.10. 2006г., Приказ МОЗ Украины № 263 от 14.04.2014 г.) и рамиприл 2,5-5 мг в сутки в течение 12 месяцев. Начальная доза рамиприла составляла 2,5 мг один раз в сутки в течение первой недели, затем дозу повышали до 5 мг в сутки под контролем АД в течение следующих 10 дней. Целевая доза рамиприла (5 мг/сут) была выбрана в соответствии с результатами исследования PHARAO [15].

Без изменений в течение всего исследования оставалась базовая стандартная терапия РА.

Оценку достоверности результатов исследования проводили по критерию Стьюдента (t), различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты обследования и их обсуждение:** Динамика изменений макрооценки СО при артроскопии после комплексного лечения с применением рамиприла отображена на рис. 1.

Как видно из рисунка, после комплексного лечения достоверно снижалась степень воспалительной гиперплазии СО (уменьшение толщины и отека) ( $t=2,71, p=0,04$ ), достоверно снижалась интенсивность гиперемии и сосудистого рисунка СО ( $t=2,99, p=0,03$ ).



**Рис. 1.** Динамика макрооценки артроскопических изменений СО после комплексного лечения, баллы.

**Примечание.** 1 – воспалительная гиперплазия, 2 – гиперемия СО, 3 – ворсинчатая гиперплазия СО, 4 – атрофические изменения СО, 5 – наличие паннуса, 6 – наличие фибрина.

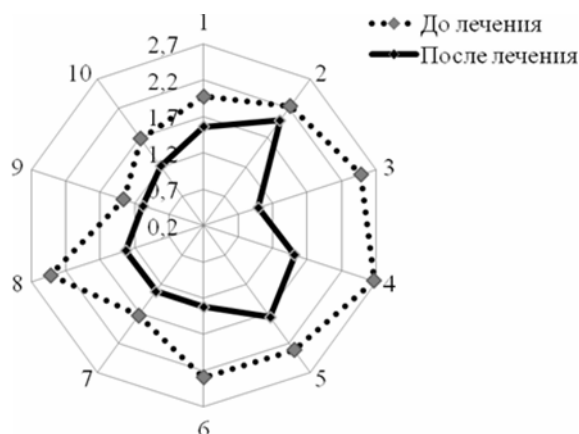
Ворсинчатая структура синовиин, наличие атрофических изменений на некоторых участках сохранялась, хотя отмечалась тенденция к уменьшению ( $t=1,92, p=0,16; t=1,01, p=0,3$ , соответственно). Достоверно уменьшалась балльная оценка наличия паннуса и фибрина ( $t=2,67, p=0,04; t=4,03, p=0,01$ , соответственно).

Динамика микрооценки СО у обследованных больных РА после комплексной терапии с применением рамиприла отображено на рис. 2.

Как видно из рисунка, после комплексного лечения оценка гиперплазии ворсин и пролиферации синовиоцитов имела тенденцию к уменьшению, однако статистических отличий установлено не было ( $t=1,01, p>0,05; t=1,65, p>0,05$ , соответственно). Следует отметить, что пролиферация покровных клеток не превышала 3-5 рядов.

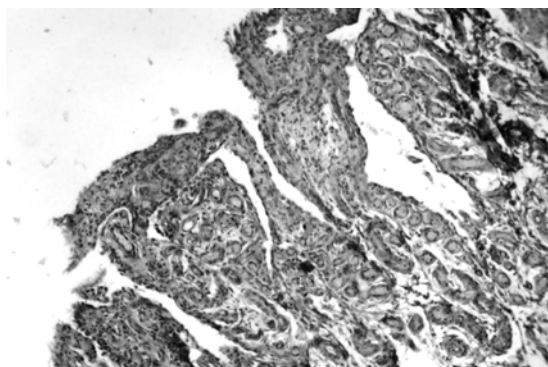
Достоверным было снижение признаков воспаления в виде отека ( $t=2,69, p=0,04$ ). Ус-

тановлено уменьшение количества сосудов с признаками интенсивного кровообращения и эндовакулита ( $t=4,13$ ,  $p=0,01$ ). Так же было отмечено уменьшение степени инфильтрации СО, клеточные элементы были представлены преимущественно лимфоцитами, которые образовывали небольшие скопления. Очаговая лимфоидная инфильтрация была без изменений ( $p>0,05$ ), но диффузная инфильтрация достоверно снижалась ( $t=2,97$ ,  $p=0,03$ ). Достоверно уменьшалась плазмноклеточная инфильтрация СО после лечения ( $t=3,32$ ,  $p=0,02$ ). Тенденция уменьшения признаков мукоидного набухания и фибриноидных изменений не достигала статистических достоверностей ( $p>0,05$ ).



**Рис. 2.** Динаміка морфологічних змін СО після комплексного лікування у хворих з РА.

**Примечание.** 1 – проліферація покривних кліток, 2 – гіперплазія ворсин, 3 – набут, 4 – ангиогенез, 5 – очагова лімфоїдна інфільтрація, 6 – дифузна лімфоїдна інфільтрація, 7 – лімфоїдні фолікули, 8 – плазмноклеточна інфільтрація, 9 – мукоїдне набутання, 10 – фібриноїдні змінення.

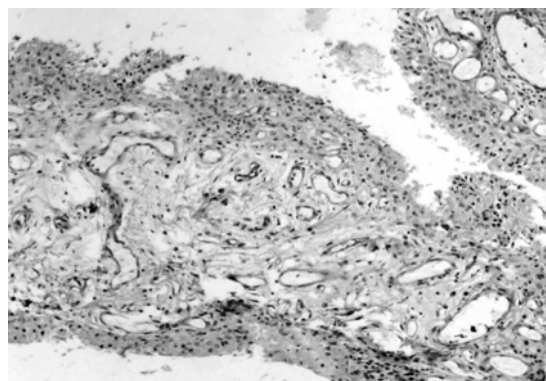


**Рис. 3.** Синовіальна оболонка хворого Б. з РА, 45 років до лікування. Окраска гематоксилін еозин. X60.

На рис. 3. представлена гістологічна картина СО хворого Б. з РА, 45 років до лікування. При морфологічному дослідженні СО превалюють ознаки гіперплазії ворсин, дифузної інфільтрації лімфоцитами,

виражені явлення гіперваскуляризації (полнокровні, застоїні судуви со стазом еритроцитів).

Після комплексного лікування с рамиприлом в теченні 12 місяців при морфологічному дослідженні СО набуталося уменьшение ексудативних і ознак ангиогенеза, снижалась інфільтрація лімфоцитами, проліферація покривних кліток була 3-4 ряда (рис. 4).



**Рис. 4.** Синовіальна оболонка хворого Б. з РА, 45 років після комплексного лікування. Окраска гематоксилін еозин. X100.

Таким образом, комплексная терапия с добавлением рамиприла в течение 12 месяцев улучшала макро- и микрооценку СО у обследованных больных с РА, а именно: при артроскопии уменьшалась воспалительная гиперплазия СО (уменьшение толщины и отека) в 1,6 раза, уменьшалась интенсивность гиперемии и сосудистого рисунка на 55%, паннус уменьшался на 30%, наличие фибрина снижалось в 1,7 раза. При морфологическом исследовании СО после комплексного лечения с применением рамиприла набуталося достоверное уменьшение признаков воспаления в виде набутаності в 2,5 раз, на 40% уменьшались признаки ангиогенеза - уменьшение количества судуви с признаками интенсивного кровообращения і ендовакулита, на 45% снижалась плазмноклеточна інфільтрація.

Следует отметить, только в экспериментальных исследованиях на животных было показано, что применение иАПФ снижало развитие легочного фиброза у крыс [5] и индуцированного артрита [14]. В нашем исследовании впервые с помощью морфологического обследования доказана способность иАПФ уменьшать воспалительно-эксудативные, инфильтративные процессы и интенсивность ангиогенеза у больных РА.

**Выводы:** применение рамиприла в комплексной терапии у больных с РА в течение 12 месяцев улучшало макро и микрооценку СО:

1. при артроскопии – уменьшались воспалительная гиперплазия, интенсивность гиперемии, паннуса и фибрина;

2. при морфологии – уменьшались признаки отека, ангиогенеза и плазмоклеточной инфильтрации.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Лялина В.В. Артроскопия и морфология синовиов / В.В. Лялина, А.Б. Шехтер. - Москва: Наука, 2007. - 108 с.
2. Олюнин Ю. А. Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения / Ю. А. Олюнин // Русский медицинский журнал. — 2005. — Том 13, № 8. — С. 548-551.
3. Провоспалительные цитокины индуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла / А. Г. Соловьев, А. Л. Резников, П. Г. Назаров, С. А. Dinarello // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т.5 (3). — С.40-45.
4. Angiotensin II protects fibroblast-like synovocytes from apoptosis via the AT1-NF-kB pathway / L. Pattacini, B. Casali, L. Boiardi [et al.] // Rheumatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 1252-1257.
5. Antifibrotic effect of captopril and enalapril on paraquat-induced lung fibrosis in rats / Mahmoud Ghazi-Khansari, Ali Mohammadi-Karakani, Masoud Sotoudeh [et al.] // Journal of applied toxicology. — 2007. — Vol. 27(4). P.342-9.
6. Biernacka A. Angin and Cardiac Fibrosis / A. Biernacka and N. G. Frangogiannis // Angin Dis. — 2011. — Vol. 2(2). — P. 158-173.
7. Dagenais Nigel J. Protective effects of angiotensin II interruption: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers / J. Nigel Dagenais and Fakhred din Jamali // Pharmacotherapy — 2005. — Vol. 25(9). - P.1213-1229.
8. Ferrario C. M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C. M. Ferrario, W. B. Strawn // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98(1). - P.121-8.
9. Hitchon C. A. The synovium in rheumatoid arthritis / C. A. Hitchon, H. S. El-Gabalawy // Open Rheumatol. J. — 2011. — Vol. 5. — P.107-14
10. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels / E. af Klint, C. Grundtman, M. Engström [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52(12). — P.3880-9.
11. Iravanian S. The Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac Arrhythmias / S. Iravanian and S. C. Dudley // Heart Rhythm. — 2008. — Vol. 5(6). — P. 12-17.
12. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice / Johannes Jacobi, Renke Maas, Nada Cordasic [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P.1058–1066.
13. Talc P. P. Analyzing synovial tissue samples. What can we learn about early rheumatoid arthritis, the heterogeneity of the disease, and the effects of treatment? / P. P. Talc // J. Rheumatol. — 2005. — Vol. 72. — P. 25-26.
14. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis / N. Dalbeth, J. Edwards, S. Fairchild [et al.] // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44(1). — P.24-31.
15. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzymeinhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League / S. Luders, J. Schrader, J. Berger [et al.] // Hypertens. — 2008. — Vol.26. — P.1487-1496.

Надійшла 23.04.2014 р.  
Рецензент: проф. В.А.Пастухова