

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СУГЛОБІВ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

©О. Б. Комарова

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**РЕЗЮМЕ:** Використання спіронолактону, який володіє протизапальними й антипроліферативними властивостями, в комплексній терапії у хворих на ревматоїдний артрит протягом 12 місяців покращує показники ультразвукового дослідження суглобів: більш виражено (на 30 %), зменшується кількість випоту в порожнину суглоба та показники розширення щілини суглоба, ефективніше зменшується товщина синовіальної оболонки та інтенсивність її васкуляризації – у 1,5 раза, що сприяє зниженню швидкості утворення пануса і гальмує утворення нових кістково-хрящових ерозій, порівняно зі стандартною терапією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ревматоїдний артрит, ультразвукове дослідження суглобів, васкуляризація, альдостерон, спіронолактон.

**Вступ.** Ревматоїдний артрит (РА) – автоімунне захворювання, що характеризується ерозивно-деструктивним процесом у суглобах, який призводить до ранньої інвалідизації хворих, зниження якості життя і характеризується низькою частотою досягнення ремісії при використанні методів стандартної базисної терапії [1]. Вивчення нових ланок патогенезу РА і розробка корекції виявлених порушень є актуальним завданням сучасної ревматології.

Відомо, що альдостерон (АЛД) має прозапальні та антипроліферативні властивості, призводячи до стимуляції експресії прозапальних цитокінів (ЦК), молекул адгезії та факторів росту [2, 3, 4]. Збільшення рівня АЛД призводить до проліферації фібробластів, пригнічуючи можливість апоптозу цих клітин у серцевому м'язі та судинах [5, 6], що також може бути одним з важливих етапів у прогресивному зростанні маси пануса та ерозії хряща. На експериментальних моделях було показано, що блокада АЛД знижувала оксидативний стрес, нормалізувала гіпертрофічне ремоделювання та рівень прозапальних ЦК [7, 8].

Ультразвукове дослідження суглобів (УЗД) дозволяє діагностувати РА на ранніх стадіях, виявляти маркери ранньої деструкції суглобів і моніторувати ефективність терапії [9, 10]. УЗД суглобів з доплером є методом візуалізації васкуляризації пануса, як предиктора кісткових ерозій, та прогнозування тяжкого перебігу РА [11, 12].

Таким чином, АЛД впливає на експресію прозапальних цитокінів, може посилювати ангіогенез, сприяти проліферації фібробластів, що веде до прогресування захворювання, тому використання блокаторів АЛД доцільне в комплексній терапії РА.

**Мета дослідження:** вивчити вплив комплексного лікування з використанням спіронолактону на показники УЗД суглобів у хворих на РА.

**Матеріали і методи дослідження.** В умовах ревматологічного відділення Луганської обласної

клінічної лікарні було обстежено 93 хворих на РА (верифікація діагнозу згідно з критеріями ACR/EULAR, 2010) без супутньої патології. Всім пацієнтам було проведено УЗД суглобів кистей і періартикулярних структур суглобів при первинному огляді та через 12 місяців проведеної терапії.

Серед обстежених було 12 чоловіків і 81 жінка, середній вік становив (42,82±10,2) років, середня тривалість захворювання (3,82±3,43) років. У 7 (7,5 %) хворих встановлено I мінімальний ступінь активності патологічного процесу (критерії EULAR за DAS28), у 34 (36,6 %) – II ступінь, у 52 (55,9 %) – III ступінь. Рентгенологічну стадію 0 виявлено у 21 (22,6 %) хворих, I – 27 (29,03 %), II – у 32 (34,4 %) пацієнтів, III – у 13 (13,98 %). У 18 (19,35 %) хворих виявлено функціональну недостатність суглобів (ФНС) I ступеня, у 54 (58,06 %) – II, у 21 (22,58 %) – III.

Всі обстежені пацієнти методом випадкової вибірки були поділені на дві групи: I – 47 пацієнтів отримували стандартну терапію РА згідно з протоколами лікування ревматичних захворювань (Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. та № 263 від 14.04.2014 р.), II – 46 пацієнтів отримували впродовж 12 місяців комплексне лікування, яке включало стандартну терапію з додаванням спіронолактону 25–50 мг на добу. Початкова доза становила 50 мг на добу тривалістю 2 тижні, потім дозу коригували залежно від вмісту калію в сироватці крові. Пацієнти I і II груп статистично не відрізнялися за клініко-демографічними показниками до лікування.

Методика УЗД суглобів, розроблена робочою групою Асоціації ревматологів України і затверджена МОЗ України в 2008 р. [10], включала оцінку суглобових поверхонь (наявність кіст, ерозій, інших дефектів), наявність випоту, розмір щілини суглоба (СЩ), товщину синовіальної оболонки (СО), оцінку навколосуглобових структур в режимі сірої шкали і при використанні енергетичного доплерівського дослідження. УЗД суглобів прово-

дилося за допомогою ультразвукового апарату «ESAOTE MyLAB40» (Нідерланди) з лінійним датчиком 7 см і частотою 7,5 Мгц. Оцінка васкуляризації СО проводилась за методикою, запропонованою М. Нау et al. (1999), що включає 3-бальну шкалу: 0 балів – відсутність візуалізації пануса / кольорових сигналів на отриманому зображенні в аналізованій ділянці, 1 – незначно візуалізований панус та / або поодинокі кольорові сигнали, 2 – помірна візуалізація пануса або помірна кіль-

кість кольорових сигналів, 3 – максимальна візуалізація пануса та/або висока щільність кольорових сигналів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в системі Statistica, версія 8.0 (StatSoft., USA). Використовували критерій  $\chi^2$ , відмінності вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Показники УЗД суглобів до і після лікування в досліджуваних групах хворих на РА відображені у таблиці 1.

Таблиця 1. Ультразвукові показники суглобів в групах дослідження, n (%)

Ультразвукові показники, %	I група (n=47)		II група (n=46)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Зміни ЩС, n	43 (93,5)	35 (76,1)*	42 (89,4)	29 (61,7)*
– звуження	7 (15,2)	6 (13,04)	8 (17,02)	6 (12,8)
– розширення	36 (78,3)	28 (60,9)	34 (72,3)	23 (48,9)*
Випіт в порожнину суглоба, n	42 (91,3)	33 (71,7)*	41 (85,1)	24 (50,1)*#
Зміни СО, n (%):				
– потовщення	41 (89,1)	32 (69,6)*	40 (85,1)	29 (61,7)*
– наявність кровотоку	27 (57,4)	19 (41,3)	28 (59,6)	17 (36,2)*
Наявність пануса, n	38 (82,6)	40 (86,9)	39 (82,98)	31 (65,96)#
Кістково-хрящові ерозії, n	28 (60,87)	32 (69,56)	31 (65,96)	31 (65,96)
Теносиновіти, n	29 (63,04)	19 (41,3)*	27 (57,4)	16 (34,04)*

Примітка: \* – відмінності достовірні між УЗ показниками до і після лікування в межах однієї групи; # – відмінності достовірні між УЗ показниками після лікування між двома обстеженими групами.

При аналізі динаміки показників було встановлено: зміну ЩС після лікування спостерігали в обох групах ( $\chi^2=4,13$ ,  $p=0,04$ ;  $\chi^2=8,29$ ,  $p=0,004$ , відповідно), проте у II групі відмінність була більш достовірною за рахунок зменшення показника розширення ЩС ( $\chi^2=4,46$ ,  $p=0,035$ ). Випіт у порожнину суглоба зменшувався в обох групах: I ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,032$ ) і II ( $\chi^2=12,7$ ,  $p<0,001$ ), але показник після лікування у II групі достовірно відрізнявся від ідентичного у I групі ( $\chi^2=3,94$ ,  $p=0,045$ ).

Регрес товщини СО після лікування був відзначений в обох групах ( $\chi^2=4,25$ ,  $p=0,04$ ;  $\chi^2=5,45$ ,  $p=0,02$ , відповідно), однак інтенсивність кровотоку достовірно зменшувалася тільки в II групі ( $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,04$ ). Вогнища васкуляризації за шкалою М. Нау et al. після лікування перерозподілялися в обох групах (рис. 1), проте статистично достовірним було збільшення кількості пацієнтів з оцінкою у 0 балів після лікування у II групі ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,04$ ).

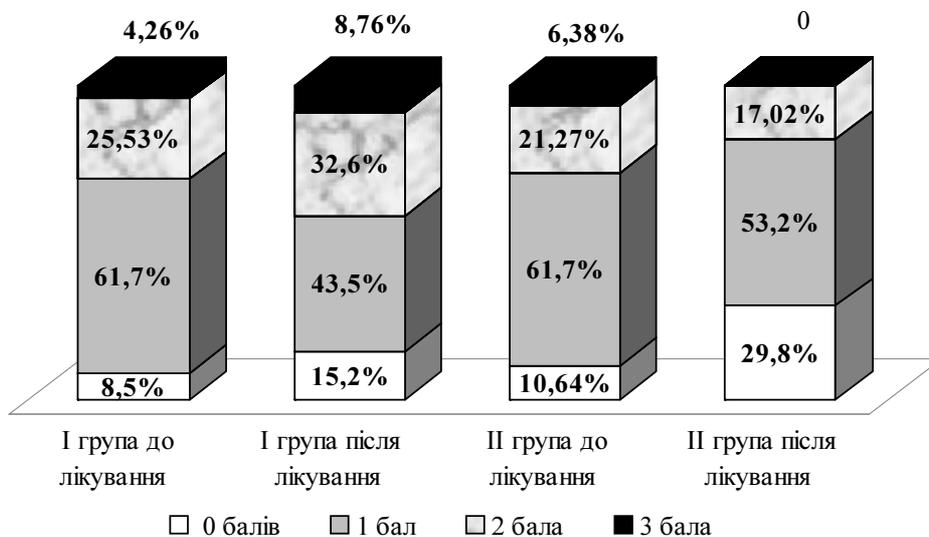


Рис. 1. Динаміка оцінки гіперваскуляризації СО в досліджуваних групах.

При оцінці васкуляризації СО після лікування в I групі (рис. 1) була тенденція до збільшення числа пацієнтів з 0 балами ( $\chi^2=0,41$ ,  $p=0,52$ ), за рахунок зниження кількості пацієнтів з оцінкою у 1 бал ( $\chi^2=2,13$ ,  $p=0,14$ ), однак зміни були недостовірні. Так само відзначалось недостовірне збільшення числа пацієнтів з оцінкою у 2 і 3 бали ( $\chi^2=0,2$ ,  $p=0,65$ ;  $\chi^2=0,18$ ,  $p=0,67$  відповідно). У II групі після лікування достовірно збільшилася кількість пацієнтів з оцінкою у 0 балів ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,04$ ) за рахунок зменшення числа пацієнтів з оцінкою у 1, 2 і 3 бали ( $\chi^2=0,39$ ,  $p=0,53$ ;  $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,8$ ;  $\chi^2=1,38$ ,  $p=0,24$  відповідно), відмінності були статистично недостовірні.

Позитивна динаміка спостерігалася в оцінці теносиновіту в обох групах після лікування ( $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,048$ ;  $\chi^2=4,29$ ,  $p=0,038$  відповідно), однак між групами відмінностей встановлено не було. Кількість хворих з панусом достовірно зменшувалася після лікування у II групі, порівняно з I групою ( $\chi^2=4,57$ ,  $p=0,032$ ). Кількість пацієнтів з ерозіями у II групі після лікування не змінювалася, а в I групі у 4 (9 %) пацієнтів з'явилися нові кістково-хрящові ерозії, що не були зафіксовані до початку лікування.

Таким чином, комплексна терапія з додаванням спіронолактону протягом 12 місяців позитивно впливає на динаміку показників УЗД суглобів у

хворих на РА, а саме, значніше зменшуються випіт в порожнину суглоба і розширення щілини суглоба, ефективніше зменшуються товщина синовіальної оболонки та інтенсивність її васкуляризації, що сприяє зниженню швидкості утворення пануса і гальмує появу нових кістково-хрящових ерозій, порівняно зі стандартною терапією. Антагоніст рецепторів мінералокортикоїдів – спіронолактон – за рахунок своїх протизапальних і антипроліферативних властивостей [7, 8] сприяє зменшенню запально-ексудативних реакцій, процесів проліферації і ангиогенезу при РА.

**Висновки.** Використання спіронолактону в комплексній терапії РА протягом 12 місяців значно покращує показники УЗД суглобів:

– На 30 % зменшуються випіт в порожнину суглоба і розширення щілини суглоба;

– знижується в 1,5 раза гіперваскуляризація СО;

– призводить до регресу пануса, що, в свою чергу, перешкоджає утворенню нових кістково-хрящових ерозій. У групі стандартної терапії, без використання спіронолактону, у 9 % хворих були виявлені нові ерозії.

**У перспективі** необхідні подальші, більш детальні дослідження взаємозв'язку клініко-лабораторно-інструментальних показників і рівня альдостерону у хворих на ревматоїдний артрит.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Нейко Є. М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин, О. В. Штефюк // Укр. Ревмат. Журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 35–39.
2. Aldosterone-Stimulated SGK1 Activity Mediates Profibrotic Signaling in the Mesangium / Y. Terada, K. Hitoshi, K. Takahiko [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19(2). – P. 298–309.
3. Aldosterone activates endothelial exocytosis / Jeonga Youngtae, Chaupina Damian F., Matsushita Kenji [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106. – P. 3782–3787.
4. Seredyuk V. Role of Aldosterone, Mitogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease / V. Seredyuk // The Pharma Innovation Journal. – 2013. – Vol. 2 (5). – P. 36–40.
5. Fiebeler A. The mineralocorticoid receptor and oxidative stress / A. Fiebeler, F. C. Luft // Heart Fail. Rev. – 2005. – Vol. 10(1). – P. 47–52.
6. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via MR-independent action involving the consecutive activation of Ga13, c-Src, the IGF-I receptor, and PI3 kinase / Akt. JBC / B. Severa, Y. Wang, F. Mitts Thomas [et al.] // Papers in Press. Published on April 16, 2009.
7. Effects of spironolactone on human blood mononuclear cells: mineralocorticoid receptor independent effects on gene

expression and late apoptosis induction / S. S. Ulrik, S. Sonder, M. Mikkelsen [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 148(1). – P. 46–53.

8. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients / C. Savoia, R. M. Touyz, F. Amiri, E. L. Schiffrin // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 432–439

9. Labanauskaite G. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue / G. Labanauskaite, V. Sarauskas // Medicina (Kaunas). – 2003. – Vol. 39 (5). – P. 480–483.

10. Коваленко В. М. Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату: метод. рекомендації / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – Київ, 2008. – 40 с.

11. Назаренко Г. И. Возможности ультразвукового исследования в оценке активности воспалительного процесса и эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом / Г. И. Назаренко, И. Б. Героева, А. Н. Хитрова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 5. – С. 83–91.

12. Taylor P. C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy / P. C. Taylor // Rheumat. – 2005. – Vol. 44 (6). – P. 721–728.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

## **DYNAMIC PARAMETERS OF ULTRASOUND OF JOINTS AFTER COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

©**O. B. Komarova**

*SI «Luhansk State Medical University»*

SUMMARY. Spironolactone possesses anti-inflammatory and anti-proliferative effects, it used in the complex therapy of rheumatoid arthritis to improved ultrasound of joints: regressed the effusion in joints cavity and reduced expansion of the joints space on 30 %, reduced the thickness of the synovial membrane and the degree of vascularisation in 1.5 times, thereby reducing the rate formation of pannus and inhibits the formation of bone and cartilage erosions comparing to standard therapy.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, ultrasound of joints, vascularisation, aldosterone, spironolakton.

Отримано 03.11.2014