

Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с воспалительными заболеваниями суставов

И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, А.И. Паламарчук, Е.С. Чабанная, О.В. Ткаченко
ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель исследования: оценка состояния функции эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА) и возможность их коррекции путем добавления L-лизина эсцината к базисной терапии. **Материалы и методы.** Исследование проводили в два этапа. На первом этапе оценивали состояние функции эндотелия сосудов с помощью ультразвуковой методики определения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии при пробе с механической стимуляцией кровотоком у пациентов с АГ в сочетании с РА, больных с РА без АГ и больных с АГ без РА. Вторым этапом исследования была оценка эффективности применения L-лизина эсцината в коррекции эндотелиальной функции в дополнение к базисной антигипертензивной и противовоспалительной терапии у пациентов с сочетанной патологией.

Результаты. В ходе исследования установлено, что у больных с РА в сочетании с АГ имеет место более значимое нарушение функции эндотелия по сравнению с больными с РА без АГ и больными с АГ без РА. Добавление L-лизина эсцината для внутривенного введения на фоне базисной терапии улучшает состояние сосудистой стенки (способствует достоверному увеличению эндотелийзависимой вазодилатации ($p < 0,05$)). **Заключение.** У пациентов с сочетанной патологией отмечается более выраженная дисфункция эндотелия, чем при каждом отдельном заболевании. Для коррекции функции эндотелия на фоне базисной терапии обоих заболеваний целесообразно использовать L-лизина эсцинат.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, L-лизина эсцинат.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное и тяжелое из всех воспалительных заболеваний суставов, частота встречаемости которого в популяции колеблется от 0,6% до 1,3% [9]. В популяции больных РА артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных факторов риска и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых причин [5]. Большинство исследователей указывают на мультифакторный генез развития АГ при РА, обусловленный как вкладом традиционных факторов риска развития АГ, так и характеристик воспалительного заболевания [2].

Одним из общих звеньев патогенеза АГ и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая инициируется аутоиммунным воспалительным процессом при РА [1], повреждает эндотелий сосудов, ведет к прогрессированию болезни с развитием висцеральной патологии [11]. Помимо этого, некоторые лекарственные средства, применяемые в терапии РА, могут оказывать потенциально негативное влияние на сосудистую стенку, свертывание крови и артериаль-

ное давление (АД) и тем самым повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, появились данные, свидетельствующие о повышении риска возникновения тромбоза у пациентов с РА, получавших ингибиторы циклооксигеназы-2 [3]. Установлено, что у больных РА, принимающих глюкокортикостероиды (ГКС), чаще выявляют атеросклеротические бляшки в сонных артериях, а также определяется тенденция к увеличению толщины КИМ сонных артерий (с поправкой на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска и клинические особенности заболевания) по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС. ГКС-терапия приводит также к накоплению традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (нарушение метаболизма глюкозы и инсулина, повышение АД, увеличение массы тела) [7].

Следует отметить, что в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) уже разработаны указания по поводу профилактики атеросклероза при РА: оценка суммарного сердечно-сосудистого риска (суммарный балл по шкале SCORE умножают на коэффициент 1,5), агрессивный контроль воспаления, рациональное применение потенциально опасных препаратов (ГКС, нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП). В этих рекомендациях РА уже рассматривают как состояние, ассоциированное с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, и расценивают эквивалентно риску фатальных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете. В качестве воздействия на собственно ревматический патологический процесс и снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с РА было предложено применение статинов [10]. Однако использование данной категории препаратов имеет предварительный характер и окончательное решение об их включении в список лекарственных средств, рутинно применяемых для лечения собственно РА, будет принято по завершению крупных клинических исследований.

Таким образом, лица с РА представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, что диктует необходимость проведения профилактики атеросклеротического поражения сосудов у данной категории больных, своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска и выработки тактики лечения этих пациентов.

Цель исследования: оценка состояния функции эндотелия сосудов у пациентов с АГ в сочетании с РА и возможность ее коррекции путем применения L-лизина эсцината.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе для оценки состояния функции эндотелия сосудов (эндотелийзависимой вазодилатации – ЭЗВД) были сформированы следующие группы. Первую группу составили 45 пациентов

Показатели функции эндотелия в зависимости от наличия РА и АГ

Показатель	АГ+РА, n=45	РА, n=23	АГ, n=20	Контрольная группа, n=30
Начальная скорость кровотока, м/с	0,58±0,16*	0,57±0,20*	0,70±0,15	0,69±0,16
Исходный диаметр ПА, мм	3,9±0,68*	4,0±0,58*	3,60±0,52	3,40±0,6
Потокозависимая дилатация на 60 с, %	14,77±8,36*	14,3±12,08*	18,11±11,9*	22,18±4,88
НТГ-индуцированная дилатация, %	18,04±12,7**	19,7±10,1**	20,6±3,4**	25,3±6,3
Реактивная гиперемия, % увеличения скорости	107,8±29,5**	133,7±22,8*	119,2±22,1**	145,4±42,4

Примечание. Достоверность различий показателей по сравнению с данными лиц группы контроля: * – при $p < 0,05-0,001$; ** – достоверность различий между потокозависимой и НТГ-индуцированной дилатацией в группах при $p < 0,05-0,001$.

с АГ и РА. Диагноз АГ устанавливали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013 г.) и Приказа МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. Диагноз РА установлен согласно классификационным критериям Американского колледжа ревматологов и Приказа МЗ Украины № 676 от 12.10.2006 г. Во вторую группу вошли 23 пациента с РА без АГ. Третью группу составили 20 больных с эссенциальной АГ. Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 7,1$ года, из них мужчин – 22 (20%) и женщин – 61 (80%), средняя продолжительность АГ – $6,05 \pm 2,7$ года; средняя продолжительность РА – $9,6 \pm 2,4$ года. Преобладали пациенты серопозитивные по клинико-иммунологической характеристике РА (74,4% больных), с системными проявлениями (71,8%), 2-й степенью активности по критериям EULAR DAS28 $\leq 3,2$ (53,8%), II–III рентгенологическими стадиями (79,5%), I–II степенью функциональной недостаточности суставов (71,8%). В группу контроля вошли 30 практически здоровых волонтеров. Все пациенты с РА получали базисную терапию, которая включала цитостатики (89%), ГКС (67%), НПВП (47%). Средняя доза ГКС – $8,5 \pm 1,5$ мг/сут в перерасчете на преднизолон, метотрексат – $15,5 \pm 5,5$ мг/нед. В качестве гипотензивной терапии использовали лозартан в дозе 100 мг в сутки. При необходимости для достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) к лозартану добавляли индапамид в дозе 1,5 мг в сутки.

Вторым этапом исследования была оценка эффективности применения L-лизина эсцината в коррекции эндотелиальной функции в дополнение к базисной терапии у пациентов с АГ в сочетании с РА. Этим пациентам распределили на две группы: 1-ю составили 24 человека, которым к базисной терапии был добавлен L-лизина эсцинат (0,1% раствора в количестве 5 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки), 2-ю – 21 человек, у которых L-лизин эсцинат не применяли. Повторное исследование проводили через 30 дней.

Функциональное состояние эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой методики определения ЭЗВД плечевой артерии (ПА) при пробе с механической стимуляцией кровотоком согласно рекомендациям, изложенным в Guidelines for the ultra-sound assessment of endothelial

dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (2002). Нормой считали прирост диаметра артерии на $\geq 10\%$.

Полученные данные обрабатывали с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel XP» и пакета Statistika 6.0 («StatSoft», США). Для описания выборочного нормального распределения данных использовали среднее значение признака (M), стандартную ошибку (m), коэффициент достоверности (p). Достоверными считали результаты при вероятности ошибки $p < 0,05$. Изучение взаимосвязи между показателями проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с РА АГ на момент исследования имела контролируемый характер. При этом частота встречаемости АГ увеличивалась с возрастом, а именно: у пациентов возрастной группы 20–40 лет процент АГ составила 24,36%, от 40–60 лет – 67,95%. У большинства пациентов (88,46%) АГ развивалась на фоне РА. В первые два года от момента диагностированного РА АГ была установлена у 21,79%. Средняя длительность АГ, которая сформировалась на фоне РА, составила $5,83 \pm 2,35$ года. У 19 (48%) пациентов диагностирована 1-я степень АГ, у 21 (52%) – 2-я степень. Наличие АГ было достоверно сопряжено с наличием внесуставных проявлений, в частности синдромом Рейно ($r=0,61$; $p < 0,05$), а также с РФ ($r=0,37$; $p < 0,05$) и активностью по шкале DAS ($r=0,23$; $p < 0,05$).

Как следует из табл. 1, в группах больных с РА отмечено достоверное увеличение диаметра ПА в покое и уменьшение показателей ЭЗВД и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) по сравнению с группой контроля.

Показатели ЭЗВД и ЭНВД в группе больных с АГ без РА были также достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых людей. При сравнении изучаемых параметров больных с АГ без РА с больными с РА выявлено, что пациенты с РА в сочетании с АГ имели достоверно более низкие показатели при проведении проб как с реактивной гиперемией (РГ), так и с нитроглицерином (НГ), в то время как у больных с РА без АГ достоверно ниже был только показатель в пробе с НГ. Таким

Таблица 2

Динамика показателей пациентов при дополнительном использовании L-лизина эсцината, M±m

Показатель	1-я группа, n=24		2-я группа, n=21		Контроль, n=30
	Исходно	Через 30 дней	Исходно	Через 30 дней	
САД, мм рт.ст.	135,4±4,4	125,2±5,1*	136,2±5,2**	135,2±5,3	125,6±4,7
ДАД, мм рт.ст.	84,5±5,7	76,3±4,8	85,8±5,8	86,8±4,4	80,3±3,7
ЧСС в 1 мин	80,7±4,5	81,5±3,7	81,3±3,8	82,1±4,4	78,1±3,4
СРБ, мг/л	12,83±2,74**	10,71±1,42	15,65±6,51**	15,28±6,33	5,87±1,06
СОЭ, мм/ч	28,4±6,5**	21,5±4,3*	26,7±5,7**	22,4±5,1	12,4±3,3
ЭЗВД, %	7,88±1,11**	10,63±1,02*	7,58±2,22**	6,92±1,99	13,30±2,70

Примечание. Достоверность различий показателей: * – $p < 0,001$ в исходном состоянии и в конце наблюдения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

образом, группы обследованных больных можно разделить по нарастанию степени выраженности нарушений вазорегулирующей функции эндотелия: АГ, РА без АГ, РА в сочетании с АГ.

У больных с РА в сочетании с АГ выявлена обратная зависимость показателя ЭЗВД от уровня СОЭ ($r=-0,26$; $p=0,03$). У больных с РА без АГ получена обратная корреляционная связь между ЭЗВД и формой РА ($r=-0,33$; $p=0,04$), уровнем СОЭ ($r=-0,26$; $p=0,03$). ЭНВД также зависела от параметра СОЭ ($r=0,11$; $p=0,04$).

Согласно литературным данным, к числу важнейших механизмов развития кардиоваскулярной патологии при РА и ее основных прогностических признаков относится нарушение функции эндотелия, которое возникает как результат системного воспаления даже в отсутствие традиционных факторов атерогенеза и существенно влияет на риск развития и прогрессирования атеросклероза [4]. Так, у молодых пациентов с РА и низкой активностью заболевания выраженность эндотелийзависимой релаксации была снижена на 5,7% до 3,2%, тогда как регулярное лечение в течение 1 года сопровождалось достоверной существенной ее нормализацией [6].

В соответствии с результатами ряда клинических наблюдений характер сосудистого поражения при РА имеет существенные особенности. В отличие от традиционного течения атеросклероза с преимущественным поражением аорты и магистральных артерий, при РА отмечено диффузное поражение артериальной системы с отчетливыми функциональными признаками артериосклероза и вовлечением сосудов микроциркуляторного русла. В исследовании с участием 66 пациентов с РА системное воспаление, которое характеризовалось повышением уровня С-реактивного протеина (СРП) и увеличением СОЭ, сочеталось с признаками генерализованного повреждения эндотелия и возрастанием плазменного содержания фактора Виллебранда. Нарушение функциональных свойств микрососудов в этих условиях проявлялось аномальным характером их эндотелийнезависимого расслабления, выраженность которого отрицательно коррелировала с уров-

нем СРП. После 4 нед противовоспалительной терапии уровень СРП снизился, однако показатели сосудистой функции при этом не нормализовались [8].

На втором этапе исследования при анализе данных в исходном состоянии отмечены повышенные показатели степени активности РА (СОЭ, СРП) в обеих группах по сравнению с контрольной группой (табл. 2). При изучении функции эндотелия в обеих группах зарегистрировано ее снижение.

Добавление к базисной терапии L-лизина эсцината обусловило достоверное снижение показателей САД и острофазовых показателей. Следует отметить, что в конце наблюдения выявлено достоверное увеличение показателей ЭЗВД на 22,2% ($p<0,05$) в отличие от 2-й группы, где отмечалась тенденция к их снижению на 8,7%. При применении препарата значимых побочных эффектов не выявлено. В конце исследования, по сравнению с исходным состоянием, уровни трансаминаз, билирубина не имели значительных изменений на фоне лечения с применением L-лизина эсцината, что свидетельствует о хорошей переносимости терапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией имеет место более выраженное нарушение функции эндотелия по сравнению с больными с ревматоидным артритом без артериальной гипертензии и артериальной гипертензией без ревматоидного артрита.
2. Дисфункция эндотелия выявляется уже на ранних этапах становления ревматоидного воспаления и ассоциируется с внесуставными проявлениями, наличием ревматоидного фактора и активностью патологического процесса.
3. Применение L-лизина эсцината для внутривенного введения на фоне базисной терапии улучшает состояние сосудистой стенки (способствует увеличению ЭЗВД ($p<0,05$)).
4. L-лизина эсцинат является безопасным при использовании у пациентов с ревматоидным артритом. Не вызывает существенных побочных эффектов, требующих изменений суточной дозы или прекращения лечения.

Медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні із запальними захворюваннями суглобів I.M. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, А.І. Паламарчук, О.С. Чабанна, О.В. Ткаченко

Мета дослідження: оцінювання стану функції ендотелію судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з ревматоїдним артритом (РА) і можливістю його корекції шляхом додавання L-лізину есцинату до базисної терапії.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі оцінювали стан функції ендотелію судин за допомогою ультразвукової методики визначення ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії при пробі з механічною стимуляцією кровотоку у пацієнтів з АГ у поєднанні з РА, у хворих на РА без АГ та хворих з АГ без РА. На другому етапі дослідження проводили оцінювання ефективності застосування L-лізину есцинату у корекції ендотеліальної дисфункції на додаток до базисної антигіпертензивної і протизапальної терапії у пацієнтів зі сполученою патологією.

Результати. У ході дослідження встановлено, що у хворих з РА у поєднанні з АГ має місце більш значуще порушення функції ендотелію у порівнянні з хворими з РА без АГ та хворими з АГ без РА. Застосування L-лізину есцинату для внутрішньовенного введення на тлі базисної терапії покращує стан судинної стінки (сприяє достовірному збільшенню ендотеліозалежної вазодилатації ($p<0,05$)).

Заключення. У пацієнтів зі сполученою патологією відзначається більш виражена дисфункція ендотелію, ніж при кожному окремому захворюванні. Для корекції функції ендотелію на тлі базисної терапії обох захворювань доцільно використовувати L-лізину есцинат.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція, L-лізину есцинат.

Medicamentous correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and inflammatory diseases of joints I.M. Fushtey, S.L. Podsevahina, A.I. Palamarchuk, E.S. Chabanna, O.V. Tkachenko

The goal of the present study was to investigate the state of endothelial function in patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis and to assess the capabilities of its correction by means of L-lysine aescinat.

Material and methods. The study was conducted in two phases. At the first phase we conducted assessment of endothelial function state in patients with arterial hypertension combined with rheumatoid arthritis, in patients with rheumatoid arthritis and in patients with arterial hypertension. For evaluation of endothelial function we used ultrasound method for determining the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery. In the second phase of conducted study we examined the effectiveness of the addition of L-lysine aescinat to the basic antihypertensive and anti-inflammatory therapy in the correction of endothelial function in patients of the above mentioned groups.

Results. It was determined that patients with rheumatoid arthritis in combination with arterial hypertension have a more significant endothelial dysfunction compared with those one in patients with rheumatoid arthritis without hypertension and subjects with hypertension without rheumatoid arthritis. Intravenous administration of L-lysine aescinat against the background of the basic therapy resulted significant ($p < 0,05$) improvement of the vascular wall state (increases endothelium-dependent vasodilation).

Conclusion. In patients with combined pathology we revealed more severe endothelial dysfunction than for each individual disease. For correction of endothelial function in the background of the basic therapy of both diseases it is expedient to use the L-lysine aescinat.

Key words: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, L-lysine arginine.

Сведения об авторах

Фуштей Иван Михайлович – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (0612) 24-20-75. E-mail: i_fushtey@ukr.net

Подсевахина Светлана Леонтьевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (0612) 32-60-09. E-mail: leo_1968@ukr.net

Паламарчук Александр Иванович – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (067) 779-76-30. E-mail: nz_palamarchuk@ukr.net

Чабанная Елена Сергеевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (095) 392-85-80. E-mail: elsk08@mail.ru

Ткаченко Ольга Витальевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (0612) 24-09-03. E-mail: tkachenovt@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галютіна О.Ю. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з факторами ризику ІХС / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – Т. 2/1 (11). – С. 632–637.
2. Коваленко В.Н. Особенности патогенеза и клинического течения атеросклероза у больных с системными воспалительными заболеваниями / Н.В. Коваленко, Т.В. Талаева, Е.А. Гармиш, В.В. Братусь // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 1. – С. 102–120
3. Насонов Е.Л. Циклооксигеназа-2 и кардиоваскулярная патология / Насонов Е.Л. // Сердце. – 2004. – № 4. – С. 209–212.
4. Brunner H. Endothelial function and dysfunction, part II: association with cardiovascular risk factors and diseases: a statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield [et al.] // J. Hyper-tens. – 2005. – Vol. 23. – P. 233–246.
5. Dessein P.H. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, G. R. Norton, A.J. Woodiwiss [et al.] // Rheumatol. – 2007. – Vol. 34 (5). – P. 943–951.
6. Foster W. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: Effect of treatment / W. Foster, D. Carruthers, G.Y.H. Lip, A.D. Blann // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 711–716.
7. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S.E. Gabriel // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 27. – P. 269–281.
8. Hannawi S. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / S. Hannawi, T.H. Marwick, R. Thomas // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 51.
9. Naranjo A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST_RA study / A. Naranjo // Arthritis Res Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 30.
10. Peterson M.J. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». / M.J. Peterson, D.P. Symmons, D.W. McCarrey [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67(II). – P. 310.
11. Yiu K.-H. Role of circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis with coronary calcification / K.-H. Yiu, S. Wang, M.-Y. Mok [et al.] // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 529–535.

Статья поступила в редакцию 02.02.2016