

На правах рукописи

КОМАРОВА

Елена Борисовна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БЛОКАТОРОВ
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Специальность 14.01.22 – Ревматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в Государственном Учреждении Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики

Научный консультант: **Ребров Борис Алексеевич,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Карпов Юрий Александрович,** доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела ангиологии института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
Мясоедова Светлана Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии института последипломного образования
Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», ведущий научный сотрудник лаборатории ревмокардиологии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «18» мая 2018г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

И. С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание с преимущественно деструктивным поражением суставов [Насонов Е.Л., 2008]. В последние годы в изучении этиологии и патогенеза РА достигнуты значительные успехи, однако полной картины установить не удаётся [Chou, 2012].

Значимой вехой в ранней диагностике РА стало определение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), который является прогностическим маркером тяжести костно-деструктивных изменений в суставах [Van Venrooij et al., 2006] и клинических особенностей течения РА [Демидова Н.В., 2009; Авдеева А.С. с соавт., 2015]. Заметный прогресс наметился и в лечении РА, но, даже появление нового класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) не всегда позволяет достичь замедления прогрессирования заболевания [Черных Т.М., 2011; Каратеев Д.Е., 2012]. РА до сих пор приводит к ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. У 27% больных РА признаки потери трудоспособности выявляются в течении первых 3 лет от дебюта, а более 50% больных теряют работоспособность в течение первых 5 лет заболевания [Чичасова Н.В. с соавт., 2009; Зинчук И.Ю., 2014]. Уровень смертности у больных РА остаётся в два раза выше, чем в общей популяции, что обусловлено, прежде всего, высоким сердечно-сосудистым (СС) риском [Maradit-Kremers et al., 2005; Naranjo A. et al., 2008; Новикова Д.С. с соавт., 2015], важную роль в развитии которого играет системное хроническое воспаление [Book C. et al., 2005; Brenol C.V. et al., 2007]. Общим звеном патогенеза СС риска и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Установлено, что аутоиммунный воспалительный процесс при РА повреждает, прежде всего, эндотелий сосудов [Ребров А.П., 2008; Князева Л.И. с соавт., 2015], что ведет к прогрессированию болезни с развитием висцеральных поражений [Södergren et al., 2010], способствует появлению СС осложнений и увеличению смертности больных РА [Попкова Т.В., 2010; Fan F. et al. 2014]. Для выявления ЭД на современном этапе, кроме инструментальной диагностики [Зеленева Н.В., 2010; Gokse N., 2011], дополнительно используют определение биомаркеров эндотелиальной активации и дисфункции, одним из которых является межклеточная молекула адгезии (intercellular adhesion molecule – ICAM-1) [Armstrong et al., 2006; Wolf S.I., 2012]. Экспрессия ICAM-1 эндотелиальными клетками происходит при их активации провоспалительными цитокинами (ЦК) [Roman et al., 2006], коррелирует с синовиальным воспалением при РА [Foster W. et al., 2009] и способствует развитию висцеральных осложнений РА [Constans J., 2006]. При этом именно

ICAM-1, а не другие маркеры системного и сосудистого воспаления, чаще связан с ЭД при РА [Dessein P.H., 2005; Frank P. et al., 2008].

Важными звеньями патогенеза формирования гиперплазии синовиальной оболочки (СО) при РА являются новообразование сосудов (ангиогенез) и пролиферация фибробластов [Huber et al., 2006; Paleolog E.M., 2009; Konist et al., 2012]. Процессы ангиогенеза индуцируются активацией различных звеньев патогенеза, в числе которых гипоксия тканей, нарушения системы антиоксидантной защиты, экспрессия провоспалительных ЦК, стимуляция факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), которые, в свою очередь, могут увеличивать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и образование костно-хрящевых эрозий [Марченко Ж.С., Лукина Г.В., 2005; Clavel G. et al., 2007; Schroeder et al., 2013]. При этом показано, что концентрация VEGF связана с активностью РА, рентгенологической прогрессией и развитием ЭД [Taylor P. et al., 2004].

Клинические и экспериментальные исследования патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) свидетельствуют о важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии сосудистого воспаления, оксидативного стресса, ЭД, пролиферации фибробластов [Iravani S., 2008; Biernacka A., 2011]. Активация РААС ведет к развитию и хронизации воспаления путем активации унифицированных сигнальных путей, увеличению сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации, стимуляции образования медиаторов воспаления [Duprez D., 2006; Новикова Д.С. с соавт., 2011]. Главными эффекторными пептидами РААС считаются ангиотензин II (АнII) и альдостерон (АЛД). АнII стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов [Pattacini et al., 2006], а также приводит к индукции процессов воспаления [Jacobi J. et al., 2008; Montecucco F., 2009]. С другой стороны, блокировка эффектов АнII приводит к снижению ICAM-1, TNF- α и СРБ [Ferrario C., 2006], снижению активации NF κ B и провоспалительных ЦК [Dagenais N., 2005; Соловьев А.Г. с соавт., 2006]. АЛД тоже обладает провоспалительными и пролиферативными свойствами, которые способствуют активации провоспалительных ЦК, молекул адгезии и факторов роста [Bunda S. et al., 2009]. В экспериментальных условиях АЛД стимулирует экспрессию ICAM-1, FGF [Sugiyama T. et al., 2005], увеличивает адгезию лейкоцитов вдоль сосудистой стенки, ускоряя прогрессирование сосудистого воспаления [Youngtae J. et al., 2009; Seredyuk V., 2013]. Увеличение уровня АЛД приводит к стимуляции пролиферации фибробластов, подавляя возможность апоптоза этих клеток, что достоверно установлено в сердечной мышце и сосудах [Fiebeler et al., 2007], а также может быть одним из значимых этапов в прогрессивном росте массы паннуса и эрозий хряща при РА. На экспериментальных моделях было показано,

что блокада АДД снижала процессы оксидативного стресса, нормализовала гипертрофическое ремоделирование, уменьшала экспрессию ICAM-1 в сосудистой стенке и уровень провоспалительных ЦК [Ulrik S. et al., 2006; Savoia C. et al., 2008]. За последние годы доказана связь активации РААС с развитием фиброза миокарда: повышенная продукция АнП и АДД активирует FGF [Драпкина О.М., 2011; Ена Л.М., 2013], который может усиливать ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, тем самым обуславливая рост массы паннуса и деструкцию суставной ткани [Kraan M. et al., 2004; Malemud C., 2007].

Свойства блокаторов РААС достаточно убедительно изучены в кардиологической и нефрологической практике [Epstein B. et al., 2012]: они могут уменьшать ЭД [Tikiz C. et al., 2005; Flammer A. et al., 2008], влиять на ангиогенез [Mahmoudabady M. et al., 2015] и на пролиферацию фибробластов [Huang L. et al., 2012; D'Souza K. et al., 2015]. Немногочисленность зарубежных и практически полное отсутствие отечественных работ, посвященных изучению данных свойств блокаторов РААС при РА, подтверждают необходимость данного исследования.

Вышесказанное свидетельствует об актуальности проблемы изучения перекрестных звеньев патогенеза РА путём углубленного исследования состояния РААС у больных РА, воздействуя на которые, можно будет повысить эффективность лечения.

Цель исследования: Оценить клинико-патогенетическую значимость использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели РААС и FGF в зависимости от длительности РА, активности заболевания и уровня АЦЦП в крови у обследованных больных.
2. Выявить особенности нарушения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, уровня ICAM-1 в зависимости от длительности, активности РА и уровня АЦЦП в крови у обследованных больных.
3. Установить концентрации сывороточного VEGF в зависимости от длительности, активности РА и уровня АЦЦП в крови у больных РА.
4. Изучить особенности показателей УЗИ суставов в зависимости от длительности, активности РА и уровня АЦЦП в крови у обследованных больных.
5. Оценить артроскопические и морфологические изменения СО у обследованных больных РА.
6. Выяснить взаимосвязи показателей РААС с полученными клинико-лабораторными, иммунологическими и инструментальными данными.
7. Оценить влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на течение РА при включении их в стандартную базисную терапию.

8. Оценить влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) на течение РА при включении их в стандартную базисную терапию.

Научная новизна: на основании проведенных исследований автором впервые установлено повышение концентрации АнII и АЛД в крови у больных РА, выяснено, что с увеличением длительности РА уровень АнII в крови уменьшается, а концентрация АЛД в крови возрастает. Показано, что у пациентов с высокой степенью активности РА возрастает уровень АнII в крови, а у высокопозитивных по АЦЦП больных увеличивается уровень АнII и АЛД в крови. Впервые установлено, что высокий уровень АнII в крови на ранних этапах развития РА отражает интенсивность воспалительного процесса и ангиогенеза при РА, а также выраженность ЭД. При этом высокий уровень АЛД в крови на поздних стадиях РА отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных. Впервые отмечено, что с увеличением длительности РА, наличием высокопозитивности по АЦЦП у больных увеличивается концентрация FGF в крови.

Впервые с помощью артроскопии установлено, что у больных с длительностью РА < 2 лет превалируют макроскопические признаки воспалительной гиперплазии и выраженного ангиогенеза. У больных с течением РА > 2 лет и наличием высокопозитивности по АЦЦП чаще наблюдается воспалительная гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком и наличие паннуса.

Впервые разработана, обоснована и оценена значимость комплексной терапии РА с применением иАПФ и АМР. Впервые установлено, что включение иАПФ в комплексную базисную терапию РА улучшает показатели клинического состояния здоровья пациента и воспалительных реакций, снижает интенсивность ангиогенеза и активность заболевания, улучшает эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса. Впервые показано, что применение АМР в комплексной базисной терапии РА улучшает показатели воспалительных реакций, ЭД, снижает уровни факторов роста в крови и активность заболевания.

Впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ и АМР уменьшать воспалительные, пролиферативные и фиброзные процессы в синовии у больных РА.

Практическая значимость. Проведенное исследование позволило усовершенствовать методы диагностики РА. Полученные данные позволяют выделять больных РА с нарушениями РААС, определять дальнейшую тактику их обследования и лечения, в зависимости от выявленных нарушений. Детальная клиническая и иммунологическая характеристика больных РА с нарушением РААС позволит определить стратегию дальнейших исследований, направленных

на изучение РААС в патогенезе РА, развитие коморбидных ССЗ и прогрессирование костно-суставной деструкции.

На основании выявленных клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей течения РА у больных с нарушением РААС разработаны дифференцированные подходы к терапии с использованием иАПФ или АМР, улучшающие течение заболевания и прогноз качества жизни.

Положения, выносимые на защиту:

1. Высокий уровень АнП в крови отражает интенсивность ангиогенеза в синовии, выраженность воспалительного процесса и степень активности у больных РА, особенно на ранних стадиях заболевания.

2. Высокие уровни АД и FGF в крови отражают интенсивность воспалительного и пролиферативно-деструктивного процессов у больных с длительным течением РА.

3. Маркерами интенсивности локального ангиогенеза у больных РА являются высокие уровни VEGF, АнП в крови и гиперваскуляризация СО при ультразвуковом и артроскопическом исследовании.

4. Больным РА с длительностью < 2 лет и высоким уровнем АнП в крови, высокой степенью активности и/или высокопозитивным по АЦЦП целесообразно дополнительное назначение к базисной терапии иАПФ.

5. Больным РА с длительностью РА > 2 лет и высоким уровнем АД, не достигшим низкой степени активности и/или высокопозитивным по АЦЦП, целесообразно дополнительное назначение к базисной терапии АМР.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

Диссертация является самостоятельной работой, в которой автор проанализировала современную литературу, провела патентно-информационный поиск, обосновала научное направление, определила цели и сформулировала задачи исследования. Автор непосредственно участвовала в клинико-инструментальном обследовании больных РА и наблюдении за их состоянием в процессе лечения. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, обоснованы выводы, написаны и подготовлены к печати все разделы диссертационной работы. Разработала практические рекомендации и обеспечила их внедрение в практику. Результаты исследования отражены в научных публикациях и докладах, в которых личный вклад автора является определяющим. Материалы, положения и выводы кандидатской диссертации соискателя в данной работе не использовались.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений - ревматологическое отделение ГУ ЛНР «Луганская республиканская клиническая больница», ревматологические отделения Винницкой областной клинической больницы им.

Пирогова Н.И., КУ ДНР «Городская клиническая больница №5 Донецка», клиничко-диагностический терапевтический центр ГУ «Национальный институт терапии им. Малой Л.Т. НАМН Украины» (г. Харьков), Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; терапевтические отделения городских больниц Луганской Народной Республики; в учебный процесс на кафедрах терапевтического профиля ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Донецкого Национального медицинского университета им. М. Горького ДНР, Винницкого Национального Медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 65 печатных работ, из них 39 статей, в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 7 тезисов изданы в международных рецензируемых журналах; по теме диссертационной работы получены 3 патента Украины.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались и обговаривались на V Национальном конгрессе ревматологов Украины (Киев, 2009), Всеукраинской научно-практической конференции «Аутоиммунные ревматические болезни: современные направления ранней диагностики и лечения, мониторинг состояния пациентов и предупреждения осложнений» (Киев, 2011), XI съезде Всеукраинского врачебного общества (Харьков, 2011), Всеукраинской научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней» (Винница, 2012), Всеукраинской научно-практической конференции «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний» (Киев, 2012), IX конгрессе ассоциации патологов Украины «Актуальные проблемы патологии» (Луганск, 2013), VI Национальном конгрессе ревматологов Украины (Киев, 2013), XV конгрессе СФУЛТ (Черновцы, 2014), «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург 2015, 2016), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015), WCO-IOF-ESCEO (Madrid, 2016), ECTS (Rome, 2016), EULAR (London, 2016; Madrid, 2017), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 279 страницах текста, состоит из введения, 8 глав (в том числе обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 308 источников (74 отечественных и 256 зарубежных). Работа иллюстрирована 75 таблицами и 106 рисунками, содержит 4 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения задач исследования было обследовано 194 пациента с РА, находившихся под наблюдением в условиях ревматологического отделения ГУ ЛНР «Луганская республиканская клиническая больница». Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки» от 17.04. 2008 г., протокол № 2.

Работа является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования «Оптимизация методов диагностики и патогенетической терапии ревматоидного артрита» (№ госрегистрации 0106U001845) и «Оптимизация методов лечения и диагностики заболевания внутренних органов и оценка их клинической эффективности» (№ госрегистрации 0111U006069).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет; верификация диагноза РА в соответствии с критериями ACR/EULAR, 2010; информированное согласие пациента. Критериями исключения были: артериальное давление $> 140/90$ мм рт. ст. в течение последних 6 месяцев; наличие в анамнезе: перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и проявлений сердечной недостаточности; наличие сахарного диабета; хроническая болезнь почек; применение иАПФ, блокаторов рецепторов АнII, антагонистов рецепторов минералокортикоидов в течение последних 6 месяцев; онкологические заболевания в течение ближайших десяти лет; активная бактериальная или вирусная инфекция в настоящее время.

Клиническая характеристика обследованных пациентов РА приведена в таблице 1. Среди обследованных больных РА преобладали женщины – 86,6%, мужчин было 13,4%. Средний возраст составил $47,7 \pm 10,22$ года. По продолжительности болезни были выделены следующие группы больных РА: с ранним течением (< 2 -х лет), средним (2-5 лет) и поздним (> 5 лет). Степень активности РА диагностировали путём подсчёта индекса DAS28, с использованием показателя СРБ в крови, в соответствии с критериями EULAR: высокую активность диагностировали при уровне $DAS28 > 5,1$, умеренную активность болезни – при $3,2 < DAS28 \leq 5,1$, низкую – при $DAS28 \leq 3,2$. Для выявления влияния активности заболевания на изучаемые показатели все обследованные больные РА были распределены на группы: I группа с низкой степенью активности – 20 пациентов, II группа с умеренной степенью активности – 89 больных, III группа с высокой степенью активности – 85 больных. Оценка здоровья пациента по HAQ отвечала средней степени тяжести и составила $1,53 \pm 0,55$.

Серопозитивный вариант РА (уровень РФ > 12 МЕ/мл) установлен в 55,7% случаях, серонегативный – 44,3% (табл. 1), средний уровень РФ в сыворотке крови у всех обследованных пациентов составил 265,93±363,161 МЕ/мл. Среди всех обследованных пациентов с РА, положительных по наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП > 20 Ед/мл) было зафиксировано 76,8%, а негативных по АЦЦП (≤ 20 Ед/мл) – 23,2% (табл. 1), референтная норма соответствовала инструкции исследовательского набора (Orgentec, Германия).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных РА

Показатели		п	%
Пол:	мужской	26	13,4
	женский	168	86,6
Возраст, лет:	≤ 44	53	27,4
	45-55	99	51,0
	56-65	42	21,6
Длительность заболевания:	< 2 лет	65	33,5
	2-5 лет	64	33,0
	> 5 лет	65	33,5
Степень активности заболевания:	низкая	20	10,3
	умеренная	89	45,9
	высокая	85	43,8
Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру:	0	31	15,9
	I	71	36,6
	II	38	19,6
	III	33	17,1
	IV	21	10,8
Функциональная недостаточность суставов:	I	21	10,8
	II	128	66,0
	III	45	23,3
Ревматоидный фактор:	серонегативный	86	44,3
	серопозитивный	108	55,7
АЦЦП:	«-»	45	23,2
	«+»	149	76,87
Терапия РА на момент включения в исследование:	– метотрексат, 10-20 мг/неделю	149	77,0
	– лефлуномид, 20 мг/сутки	45	23,0
	– сульфасалазин, 2-3 г/сутки	19	10,0
	– комбинированная базисная терапия	21	11,0
	– ГК (метилпреднизолон), 4-8 мг/сутки	70	36,0

Средний уровень АЦЦП у всех обследованных больных составил $94,28 \pm 85,28$ Ед/мл. Для установления особенностей изменений исследуемых показателей РА в зависимости от уровня АЦЦП в крови все позитивные больные (149 чел.) были разделены на 2 группы: низкопозитивную по АЦЦП составили 53 пациента (36%), у которых уровень АЦЦП в крови был ≤ 60 Ед/мл, в группу высокопозитивных по АЦЦП вошло 96 больных (64%) (уровень АЦЦП в крови был > 60 Ед/мл).

Препаратом базисной терапии у обследованных больных РА в большинстве случаев был метотрексат – 77%, лефлуномид получали 23% пациентов и 10% – сульфасалазин. Следует отметить, что были пациенты, получавшие комбинированную базисную терапию метотрексат + лефлуномид – 11%. Метилпреднизолон в дозе 4-8 мг/сутки получали 36% пациентов.

Контрольную группу (КГ) составили 42 практически здоровых человека, сопоставимых по возрасту с обследованными больными РА, в возрасте от 34 до 56 лет (медиана – 46,8 [46; 51] лет), без клинических признаков острых и хронических заболеваний внутренних органов.

После комплексного обследования все больные с РА (178 пациентов, 16 выбыли из исследования в связи с развитием на следующих этапах сопутствующей патологии или нарушением режима лечения) были разделены на две группы: I группа – 84 пациента с преимущественно высоким уровнем АИИ в сыворотке крови (> 9 пг/мл), II группа – 94 больных с преимущественно высоким уровнем АЛД в сыворотке крови (> 130 пг/мл).

В каждой группе пациенты были рандомизированы (1 : 1) с помощью предварительно сгенерированных рандомизационных номеров, вложенных в непрозрачные конверты, в одну из двух групп лечения. В группу Ic вошли 43 (24,2%) пациента, получавшие стандартное лечение РА, согласно протоколам лечения ревматических заболеваний (Приказ МОЗ Украины № 676 от 12.10. 2006 г., Приказ МОЗ Украины № 263 от 14.04.2014 г.), включавшее назначение базисного препарата (метотрексат в дозе 10–20 мг/нед., сульфасалазин 2–3 г/сут., лефлуномид 20 мг/сут.) и, при необходимости, ГК или НПВП; Ik – 41 (23%) больных РА, дополнительно к стандартной терапии принимали иАПФ – рамиприл в дозе 2,5-5 мг в сутки в течение 12 месяцев. В группу IIc – 47 (26,4%) пациентов, получавших стандартное лечение РА, приведенное выше; IIk – 47 (26,4%) больных, дополнительно принимали антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР) – спиронолактон 25-50 мг в сутки в течение 12 месяцев.

Начальная доза рамиприла составила 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 максимальной дозой, разрешенной лицам с высоким нормальным АД, которая базируется на результатах исследования PHARAO [Luders S. et al., 2008]. Без изменений в течение всего исследования оставалась базовая терапия РА. Начальная доза для спиронолактона была 25 мг в сутки в течение 2-х недель; целевая доза спиронолактона – 25–50 мг в сутки в течение 12 месяцев, назначалась в зависимости от концентрации калия в крови, согласно рекомендациям RALES [Pitt B. et al., 1999].

Выделенные группы больных были однородны и ранжированы по демографическим, клиническим показателям и спектру приема видов базисной терапии. Это позволяет утверждать, что выделенные группы наблюдения можно считать однородными и сопоставимыми между собой.

Поскольку пациенты с РА имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в результате распространения системного иммунного воспаления на внутренние органы и сосуды, всем обследованным пациентам с РА была проведена оценка СС риска. СС риск рассчитывали по европейской шкале SCORE, Фрамингемской шкале (ФШ) и PROCAM. У обследованных больных РА были повышены традиционные факторы риска ССЗ, достоверно увеличены в 1,5 раза уровни ОХС, ХС ЛПНП и коэффициент атерогенности, а уровень ХС ЛПВП был ниже показателей КГ. У всех обследованных больных РА показатели СС риска по стандартизированным шкалам значительно превышали показатели КГ: ФШ в 3 раза, по шкале SCORE в 4 раза, а по шкале PROCAM в 2,5 раза. Полученные данные подтверждают сведения о том, что больные РА являются группой повышенного риска развития ССЗ и их осложнений и, соответственно, требуют ранней профилактики. Согласно с рекомендациями EULAR о снижении кардиоваскулярного риска, у пациентов с РА возможно использование препаратов группы иАПФ и блокаторов рецепторов АнП [Peters M. et al., 2010], с учетом их возможного противовоспалительного эффекта и способности улучшения функции эндотелия [Попкова Т.В. с соавт., 2010], что позволило нам использовать их в комплексном лечении.

Клинические методы исследования включали: оценку длительности утренней скованности в минутах, подсчет числа припухших (ЧПС) и болезненных суставов (ЧБС) в 28 суставах, оценку здоровья с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), русскоязычного варианта анкеты HAQ. Всем больным при каждом осмотре определяли модифицированный индекс DAS28, с учетом уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Всем обследованным больным проводили комплексное лабораторное исследование (сертифицированные лаборатории ГУ ЛНР «ЛРКБ»), включавшее

стандартные клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. Методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) определяли: концентрации СРБ и РФ (BN ProSpec, Германия), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП, Orgentec, Германия), фактора некроза опухоли α (TNF α , «Вектор-Бест», Россия); содержание межклеточных молекул адгезии (ICAM-1, Diaclone, Франция), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, BCM Diagnostic, Канада), альдостерона и фактора роста фибробластов (АЛД и FGF, BCM Diagnostic, Канада), ангиотензина II (АнII, BCM, Diagnostic, Канада). Энзиматическим колориметрическим методом определялись ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП наборами фирмы «Roche Diagnostics» на анализаторе COBAS INTEGRA.

Рентгенологическое исследование суставов проводили на аппарате «Multix-Comract» компании «Siemens» (Германия) в начале исследования и через 12 месяцев после начала стандартной или комплексной терапии. Рентгенологическое прогрессирование деструктивного процесса в суставах определялось качественно по наличию новых эрозий по сравнению с предыдущими рентгенограммами. При необходимости количественной оценки использовался модифицированный метод Шарпа [Смирнов А.В., 2009].

Ультразвуковое исследование сосудов для выявления эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводилось согласно международным руководствам «Ультразвуковое исследование эндотелий зависимой поток-обусловленной вазодилатации плечевой артерии» [Шумилина М.В., 2006] на аппарате «ESAOTE MyLAB40» (Нидерланды). Для оценки ЭД регистрировали следующие показатели: внутренний диаметр общей сонной артерии (ОСА) и плечевой артерии (ПА), толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в мм. Также проводили исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса по методике D. Celermajer; использовались пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином, которые характеризуют эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) соответственно. Увеличение диаметра ПА после реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра условно считается нормальной реакцией. Градация степени ЭД осуществлялась по оценке прироста диаметра ПА после манжеточной пробы: легкая степень ЭД (I) – прирост на 9,9-7,5%, средняя степень ЭД (II) - от 7,5 до 3,0%, тяжелая степень ЭД (III) – 2,0-3,0% и вазоспазм – IV степень тяжести. Для стандартизации результатов пробы ЭЗВД вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) [Иванова О.В. с соавт., 1998]. Критериями вазомоторной дисфункции эндотелия считали: отсутствие прироста диаметра ПА в ответ на реактивную гиперемиию более чем на 10% или появление парадоксальной

вазоконстрикции, которая определяется снижением коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига $< 0,59$.

УЗИ суставов выполнялось на аппарате «ESAOTE MyLAB 40» (Нидерланды) с линейным датчиком 7,5 L70 (частота 7,5 МГц) и проводилось в режиме "ortho". Для каждого оцениваемого сустава применялись стандартные позиционирования датчика с дорзальной стороны кистей, причем, суставы находились в положении 20° ладонного сгибания для оценки суставной щели (СЩ) и состояния суставного хряща. Оценивались: состояние костных суставных поверхностей, включая изменения поверхности субхондральной кости – наличие кист, эрозий, других дефектов, а также состояние СЩ, синовиальной оболочки (СО), околоуставных мягких тканей, наличие выпота в СЩ, кровотока в СО, изменения связочного аппарата и некоторые другие параметры. Для оценки степени васкуляризации СО использовалось доплеровское исследование в цветном и энергетическом режимах. Поперечные сканы разделялись нами на 3 равных сегмента – радиальный, медиальный и ульнарный – для удобства оценки паннуса и васкуляризации. Оценка проводилась по методике, предложенной M. Nau et al., 1999, по 3-балльной шкале: 0 – отсутствие визуализации паннуса/цветных сигналов на полученном изображении в анализируемой области; 1 – паннус, который незначительно визуализируется, и/или единичные цветные сигналы; 2 – умеренная визуализация паннуса или умеренное количество цветных сигналов; 3 – максимальная визуализация паннуса и/или высокая плотность цветных сигналов, которые сливаются в полученном изображении и зафиксированы в анализируемой области на продольных и поперечных сканах.

Артроскопическое исследование суставов было выполнено с использованием артроскопа (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия) размером 2,4 мм с углом 30° и биопсийных щипцов диаметром 3,5 мм (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия). Во время процедуры артроскопии проводилась видеозапись для дальнейшей оценки макроскопической картины изменений сустава. Параметры изменений оценивались в баллах: гиперплазия СО, васкуляризация СО, атрофические изменения СО, наличие паннуса и фибрина, форма и тип ворсин [Лялина В.В., 2007]. Для биопсии использовались участки максимально измененной СО из трех отделов коленного сустава: верхний заворот, медиальный и латеральный. Образцы СО фиксировали в 10% растворе забуференного формалина (рН 7,0). Срезы тканей толщиной 5 ± 1 мкм изготавливали на ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов (STS) и клали на стекла SuperFrost® Plus. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование препаратов в проходящем свете осуществляли на микроскопе Axiostar (Carl Zeiss, Германия). Микрофотосъемки и морфометрические исследования проводили на исследовательском микроскопе

Olympus AX70 (Япония) с использованием программы AnalySISPro 3.2 (Soft Imaging, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя программного обеспечения. Для установления степени морфологических изменений СО нами были применены рекомендованные методики полуколичественной оценки [Раденска-Лоповок С.Г., 2014] в собственной модификации.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью параметрических и непараметрических методов, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа на персональном компьютере с использованием пакетов (лицензионные программы «Microsoft-Excel» и «Statistica-6», Stat-Soft, США). Средние величины представлены как $M \pm sd$. Нормальное распределение подтверждали с помощью W-теста Шапиро-Вилка. При отсутствии нормального распределения признака величины представлялись как медиана (Me), нижние и верхние квартили (LQ; UQ). Для определения достоверности различий средних значений непрерывных числовых параметров использовался тест Стьюдента (t), при неравномерном распределении данных использовался тест Манна-Уитни (Z, U). Оценивали коэффициенты корреляции Спирмена (R), критерий Уилкоксона (W), критерий Фридмана (χ^2), Краскела-Уоллеса (KW), Фишера (F), достоверность статистических показателей (p). Достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка показателей ангиотензина II, альдостерона, фактора роста фибробластов у обследованных больных РА. При оценке изучаемых показателей РААС у всех обследованных больных РА было установлено, что уровень АнII в крови [16,39 (12,41; 22,99) пг/мл] был вдвое выше, чем в КГ [7,44 (6,32; 8,54) пг/мл] ($p < 0,001$). При этом уровень АД в крови [146,7 (99,56; 215,02) пг/мл] также оказался в два раза больше контрольных показателей [68,25 (54,4; 100,1) пг/мл] ($p < 0,01$). При разделении больных на группы в соответствии с длительностью заболевания было установлено, что у больных РА длительностью < 2 лет уровень АнII в крови был на 25% выше, а уровень АД в 2 раза превышал показатель пациентов с длительностью РА > 5 лет ($p < 0,001$) (рис. 1). Дисперсионный анализ показал, что длительность заболевания влияет на уровни АнII и АД в крови у обследованных пациентов с РА (KW = 21,68, $p < 0,001$; KW = 78,66, $p < 0,001$, соответственно). С увеличением длительности РА содержание АнII в крови уменьшалось (R = -0,44, $p < 0,001$), а концентрация АД возрастала (R = 0,59, $p < 0,001$). Полученные данные позволяют чётко

проследить динамику изменений активности РААС в зависимости от длительности РА, которая проявляется постепенным снижением уровня АнII в крови и увеличением уровня АДД (рис. 1). Обнаруженные «ножницы», или «перекрест», показывают пересечение изменяющихся уровней АнII и АДД на уровне 2–3 лет длительности заболевания, возможно отражая патогенетическую «этапность» РА, и не связанное с АнII изменение АДД, что может свидетельствовать о ренин-ангиотензин независимой регуляции АДД.

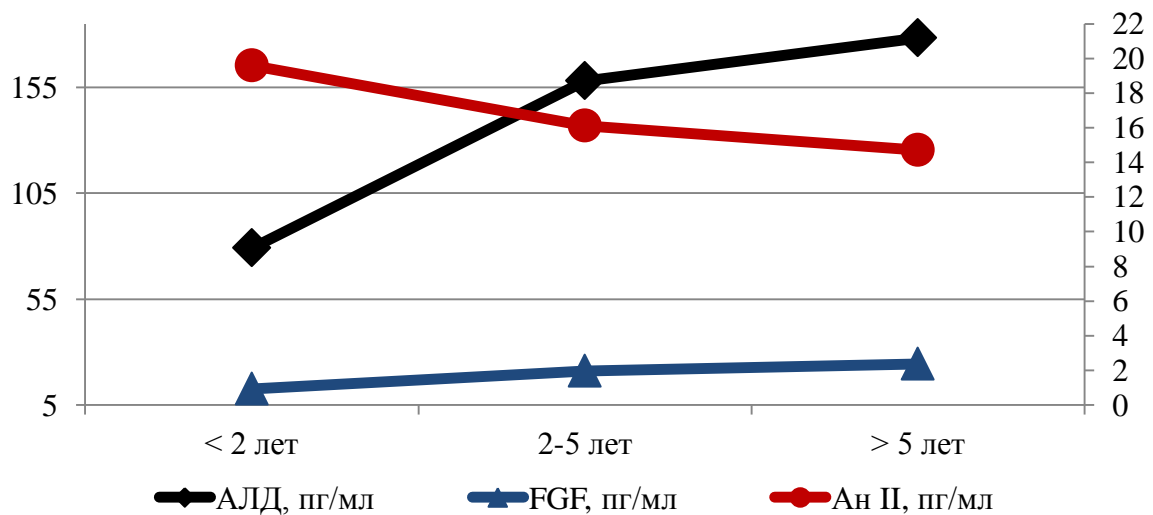


Рис. 1. Динамика уровней АнII, АДД, FGF в крови у обследованных больных в зависимости от длительности РА (Медиана, пг/мл).

Также было выявлено, что у пациентов с высокой степенью активности РА уровень АнII в крови был в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью ($p < 0,01$). Дисперсионный анализ показал, что степень активности РА влияет на содержание АнII в крови ($KW = 7,61$, $p < 0,05$). У пациентов высокопозитивных по АЦЦП концентрация АнII в крови [17,8 (13,32; 23,5) пг/мл] была выше на 20% и АДД [147,5 (98,4; 210,5) пг/мл] - на 30%, по сравнению с низкопозитивными больными ($p < 0,05$). Дисперсионный анализ ANOVA установил, что уровень АЦЦП в крови влияет на содержание АнII и АДД у обследованных больных РА ($KW = 5,04$, $p = 0,025$; $KW = 4,95$, $p = 0,03$, соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных РА инициация и степень интенсивности иммуновоспалительных процессов и ангиогенеза, возможно, связана с продукцией АнII на ранних этапах развития. Это подтверждается ранее установленной ролью АнII в сосудистом воспалении, ангиогенезе и фиброзе при ССЗ [Montecusso F. et al., 2009; Wiernacka S. et al., 2011]. На модели культуры клеток крови человека установили, что человеческий

АнИ способен индуцировать синтез IL-1, IL-8, TNF α [Соловьев А.Г. с соавт., 2006].

Параллельно с показателями РААС исследовался и анализировался уровень FGF в крови, что обусловлено тесной взаимосвязью между этими показателями [Malemud C.J., 2007; Шурыгин М.Г., 2010]. При этом оказалось, что у обследованных больных РА уровень FGF в крови [20,43 (14,67; 26,24) пг/мл] был в 2,5 раза выше, чем в КГ [7,8 (5,6; 10,2) пг/мл] ($p < 0,001$). С увеличением длительности РА концентрация FGF в крови возрастала ($R = 0,48$, $p < 0,001$), и у больных РА > 5 лет была в 2 раза выше, чем у пациентов с ранним артритом ($p < 0,001$). У высокопозитивных больных по АЦЦП уровень FGF [21,03 (16,3; 26,7) пг/мл] увеличивается на 25% ($p < 0,05$). То есть изменения FGF аналогичны прослеженным выше для АД. Полученные данные подтверждаются наличием сильной корреляции указанных показателей ($R^2 = 0,52$). Кроме того, уровень FGF оказался тесно связан с длительностью заболевания, рентгенологическими изменениями и уровнем АЦЦП ($p < 0,001$). Согласно полученным в нашем исследовании данным можно предположить, что высокие концентрации АД и FGF в крови отражают интенсивность пролиферативных процессов и степень костно-хрящевой деструкции у больных РА. Это подтверждается данными об активной роли АД в стимуляции воспаления и развитии фиброза при ССЗ, патологии почек и легких [Bunda S. et al., 2009; Huang L.L. et al., 2012; Seredyuk V., 2013].

Оценка показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и ICAM-1. При анализе показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и маркера ЭД – ICAM-1 у обследованных больных РА было установлено снижение показателей ЭЗВД и коэффициента К на 25%, и увеличение степени ЭД у пациентов с длительным течением РА ($p < 0,05$). Степень активности РА влияла на все показатели ЭД ($p < 0,05$) и уровень ICAM-1 ($KW = 12,95$, $p = 0,002$). ЭД была в большей степени выражена у пациентов с высокой степенью активности РА и высокопозитивных по АЦЦП, о чем свидетельствует повышение концентрации ICAM-1 в крови [8,9 (7,8; 10,4) нг/мл], снижение показателей ЭЗВД, ЭНВД и К на 30% ($p < 0,05$). Наши данные совпадают с результатами других исследований у данной категории пациентов - с высоким СС риском и развитием у них висцеральной патологии [Глазун Л.О. с соавт., 2009; Новиков А.А. с соавт., 2015].

Особенности показателей УЗИ суставов и VEGF у обследованных больных РА. Исследование концентрации маркера ангиогенеза – VEGF в крови у больных РА выявило увеличение его в 2 раза [539,8 (370,9; 869,3) пг/мл] по сравнению с КГ [277,15 (221,7; 336,6) пг/мл] ($Z = 3,72$, $p < 0,001$). Причем, уровень VEGF в крови был больше на 30% у больных с меньшей длительностью

заболевания, чем у больных с длительным течением РА ($p < 0,05$). Сходные данные были получены Clavel G., 2007 г. у пациентов в раннем периоде РА. По данным ряда исследований установлено, что именно для раннего артрита характерен интенсивный ангиогенез и гиперплазия синовии [Rueda V. et al., 2005; Ten Cate et al., 2013]. Для подтверждения этого мы провели УЗИ суставов, которое показало, что уровень VEGF коррелировал с оценкой васкуляризации СО ($R = 0,61$, $p < 0,001$) и синовита ($R = 0,42$, $p < 0,01$), частотой теносиновитов ($R = 0,26$, $p < 0,01$).

При УЗИ исследовании суставов у больных РА в начале заболевания преобладали воспалительно-экссудативные показатели и процессы ангиогенеза (оценка васкуляризации СО в 3 балла отмечалась 4 раза чаще), а с увеличением продолжительности РА преобладали показатели увеличения толщины СО, наличие паннуса и костно-хрящевых эрозий, характеризующих пролиферативно-деструктивные процессы ($p < 0,001$). У обследованных больных РА при УЗИ суставов были диагностированы костно-хрящевые эрозии в 82%, а при рентгенологическом исследовании костные эрозии обнаруживались только у 47% этих больных, что практически в 2 раза реже ($p < 0,001$); результаты совпадают с данными ряда исследований других авторов [Ten Cate et al., 2013; Fukae J. et al., 2014].

С ростом степени активности заболевания в 2 раза увеличивалась концентрация VEGF в крови ($p < 0,001$), количество выпота в СЩ ($p < 0,01$), наличие теносиновитов ($p < 0,05$) и гиперваскуляризация СО (в 6 раз чаще была оценка в 3 балла). У больных с высокой степенью активности РА показатель DAS28 имел сильную прямую корреляцию с синовитом ($R = 0,36$, $p < 0,001$), умеренную - с показателями васкуляризации СО, теносиновитов и уровнем VEGF в крови ($R = 0,29$; $R = 0,31$; $R = 0,31$, $p < 0,01$ во всех случаях). То есть, с увеличением степени активности РА нарастают УЗ показатели воспалительно-экссудативных процессов и ангиогенеза в синовии. Возможно, это связано с высокой продукцией провоспалительных цитокинов и СРБ, которые стимулируют выработку VEGF. В более ранних исследованиях показана корреляция количественной оценки васкуляризации СО в суставах у больных РА с СОЭ, уровнем СРБ и DAS [Kawashiri S.Y. et al., 2011; Hama M. et al., 2012]. У больных РА с высокой активностью, несмотря на базисную терапию, остается относительно высокой сывороточная концентрация VEGF, а лечение инфликсимабом приводит к ее заметному снижению, но не нормализации [Taylor P.C., 2005].

У высокопозитивных по АЦЦП больных VEGF в крови был в 1,5 раза выше [470,23 (324,3; 676,85) пг/мл], чем у низкопозитивных ($p < 0,01$); также преобладали показатели выпота в СЩ, гиперваскуляризации СО (в 2 раза чаще

фиксировалась оценка в 2-3 балла), теносиновитов и костно-хрящевых эрозий ($p < 0,05$). Анализ корреляционных связей установил, что с увеличением уровня АЦЦП растет уровень VEGF в крови ($R = 0,29$, $p < 0,01$), интенсивность васкуляризации СО ($R = 0,22$, $p < 0,01$) и толщина СО ($R = 0,38$, $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают данные о более тяжелом течении РА, раннем развитии деструкции в суставах и быстром прогрессировании заболевания у высокопозитивных по АЦЦП больных [Machold К.Р., 2007; Гусева И.А. с соавт., 2008; Авдеева А.С. с соавт., 2015].

Артроскопические и морфологические изменения синовии у обследованных больных РА. При артроскопической макрооценке СО суставов у обследованных больных РА была обнаружена воспалительная гиперплазия СО (72%), гиперемия с выраженным сосудистым рисунком (63%), ворсинчатая гиперплазия СО (72%), разрастание СО с булавовидными ворсинами (58%), а у 57% всех обследованных больных было установлено наличие паннуса (ярко гиперемированная ткань). При микрооценке морфологических изменений СО выявлена, характерная для РА, пролиферация покровных синовиоцитов. Важно отметить, что практически в 70% биоптатов имелись признаки ангиогенеза с увеличением количества мелких сосудов с признаками активации эндотелия, а также полнокровные, застойные сосуды с большим количеством эритроцитов, что свидетельствует об активном кровоснабжении СО.

У пациентов с длительностью РА < 2 лет макроскопически в 2 раза чаще встречались признаки воспалительной гиперплазии СО (утолщение СО, отек) и выраженного ангиогенеза – гиперемированная СО с выраженным сосудистым рисунком ($p < 0,05$). При морфологической оценке у данной группы больных на 40% чаще превалировали признаки ангиогенеза и в 2 раза чаще отек СО ($p < 0,05$). Установленные особенности могут свидетельствовать о доминировании на ранних этапах развития РА воспалительно-экссудативных процессов и ангиогенеза [Каратеев Д.Е., 2003; Лялина В.В., 2007]. Ангиогенез является важным этапом патогенеза РА на ранних стадиях, обеспечивая миграцию иммуновоспалительных клеток к СО, снабжающих питательными веществами и кислородом пролиферирующую ткань. Увеличение эндотелиальной поверхности также создает условия для продукции цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, что способствует пролиферативно-деструктивным процессам в СО с развитием костно-хрящевых эрозий [Paleolog E.M., 2009; Marrelli A. et al., 2011].

У больных с длительностью РА > 2 лет на 40% чаще, чем у пациентов с меньшей длительностью РА, встречались артроскопические признаки гиперплазии СО с образованием булавовидных ворсин, в 2,5 раза чаще атрофические изменения СО и наличие фибрина ($p < 0,05$). При

морфологическом анализе у этих больных также в 1,7 раза чаще отмечалась гиперплазия ворсин с ярко выраженной пролиферацией покровных синовиоцитов (более 4 рядов) и образованием утолщенного многорядного покровного слоя, и на 40% чаще были выявлены признаки дезорганизации соединительной ткани (мукоидное набухание и фибриноидные изменения) ($p < 0,05$), что свидетельствует о доминировании пролиферативно-атрофических изменений на поздних этапах патогенеза РА [Раденска-Лоповок С.Г., 2014].

У высокопозитивных пациентов по АЦЦП при макрооценке изменений СО в 2 раза чаще наблюдалась гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком и в 2,5 раза чаще было зафиксировано наличие паннуса ($p < 0,05$). Морфологически у этих пациентов в 1,8 раза чаще отмечались признаки гиперплазии ворсин, на 45% чаще признаки ангиогенеза и в 2 раза чаще был отек СО ($p < 0,05$). Следовательно, более высокая интенсивность воспалительных процессов, ангиогенез в СО и наличие паннуса у высокопозитивных по АЦЦП пациентов с РА свидетельствует об агрессивном течении РА с быстрым развитием костно-хрящевой деструкции [Van Oosterhout M. et al., 2008; Vøyesen P. et al., 2009].

Взаимосвязи полученных клинико-лабораторных и инструментальных показателей. При проведении корреляционного и регрессионного анализа между изучаемыми показателями было установлено следующее. Уровень АнП коррелировал с ICAM-1 ($R = 0,38$, $p < 0,001$) и степенью ЭД ($R = 0,22$, $p = 0,04$); с УЗ показателями васкуляризации СО ($R = 0,71$, $p < 0,001$) и выпота в СЩ ($R = 0,32$, $p = 0,001$), уровнем VEGF в крови ($R = 0,42$, $p < 0,001$); с артроскопическими показателями гиперемии СО ($R = 0,41$, $p < 0,001$) и воспалительной гиперплазией ($R = 0,33$, $p < 0,01$); морфологическими – отеком СО ($R = 0,31$, $p < 0,05$) и ангиогенезом ($R = 0,38$, $p = 0,02$). Уровень АнП коррелировал с показателями ВАШ боли ($R = 0,21$, $p = 0,005$), HAQ ($R = 0,21$, $p = 0,004$), СРБ ($R = 0,26$, $p = 0,002$), TNF α ($R = 0,25$, $p = 0,005$) и DAS28 ($R = 0,25$, $p = 0,003$). Регрессионный анализ зависимости вариабельности степени васкуляризации СО от уровня АнП показал достаточно высокое значение множественной корреляции $R = 0,71$, $R^2 = 0,49$, нормализованного $R^2 = 0,499$, что свидетельствует о приближении линии регрессии к наблюдаемым данным.

На основании проведенного анализа можно предположить, что высокий уровень АнП в крови, особенно на ранних этапах развития РА, отражает интенсивность воспалительных процессов и ангиогенеза при РА, способствует развитию ЭД, что подтверждается четкими связями с клинико-лабораторными и инструментальными показателями данных процессов у обследованных больных РА. Последние исследования показывают, что АнП играет роль не только в развитии ССЗ при РА, но может способствовать прогрессированию РА посредством регуляции экспрессии молекул адгезии, провоспалительных

цитокинов (TNF- α , IL-1 и IL-6), хемокинов, секреции фактора роста и активации ангиогенеза [Chang Y., Wei W., 2015].

Высокий уровень АЛД выявил его значимость в развитии пролиферативно-деструктивных процессов при РА, о чем свидетельствуют прямая корреляция с УЗ показателями толщины СО, наличием паннуса и костно-хрящевых эрозий ($R = 0,48$; $R = 0,63$; $R = 0,54$, $p < 0,001$ во всех случаях). Регрессионный анализ зависимости вариабельности показателя паннуса и костно-хрящевых эрозий от уровня АЛД в крови показал высокое значение множественной корреляции ($R^2 = 0,66$; $R^2 = 0,57$, соответственно), что свидетельствует о приближении наблюдаемых данных к линии регрессии. Так же АЛД коррелировал с артроскопическими показателями: ворсинчатой гиперплазией СО ($R = 0,42$, $p < 0,01$) и наличием паннуса ($R = 0,43$, $p < 0,01$); морфологическими показателями гиперплазии ворсин с пролиферацией покровных клеток ($R = 0,41$, $p < 0,01$), мукоидного набухания и фибриноидными изменениями ($R = 0,30$, $p < 0,05$; $R = 0,35$, $p = 0,02$, соответственно). А при анализе корреляций АЛД с показателями клинического течения РА у обследованных больных были установлены прямые связи с рентгенологическими изменениями ($R = 0,52$, $p < 0,001$), СРБ ($R = 0,26$, $p = 0,01$).

Важная роль FGF в развитии патологического процесса при РА подтверждается наличием сильной корреляционной связи с АЛД ($R = 0,71$, $p < 0,001$) и регрессионным показателем ($R^2 = 0,51$). FGF обнаружил прямые связи с УЗ показателями толщины СО, паннуса и костно-хрящевых эрозий ($p < 0,001$), васкуляризации СО ($p < 0,05$), артроскопическими показателями ворсинчатой гиперплазии СО ($R = 0,46$, $p < 0,001$) и наличием паннуса ($R = 0,53$, $p < 0,001$).

На основании полученных данных можно предположить, что высокие уровни АЛД и FGF в крови, особенно на поздних стадиях РА, отображают интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов, что подтверждается четкими связями с клинико-лабораторными и инструментальными показателями данного процесса у обследованных больных РА. Это подтверждается данными, полученными при других заболеваниях: лейомиоме матки [Isobe A. et al., 2010], миокардиофиброзе и сосудистом воспалении [Gravez B. et al., 2015], а также при хронической болезни почек и ожирении [Muñoz-Durango N. et al., 2015]. Кроме того, некоторые исследования показали, что на синовиальных клетках больных РА были высокие уровни минералокортикоидных рецепторов, которые коррелировали с уровнем активности болезни [Muñoz-Durango N. et al., 2015].

При анализе VEGF были установлены сильные корреляции с УЗ показателями выпота в СЩ и степенью васкуляризации СО ($p < 0,01$), с артроскопическими показателями гиперемии и сосудистого рисунка СО ($R =$

0,51, $p < 0,001$), воспалительной гиперплазии СО ($R = 0,32$, $p = 0,02$). VEGF имел прямые корреляции практически со всеми маркерами иммуновоспалительного процесса – СРБ и АЦЦП ($R = 0,22$, $p = 0,02$; $R = 0,26$, $p = 0,01$, соответственно), СОЭ, TNF α и DAS28 ($R = 0,28$; $R = 0,32$; $R = 0,31$, $p < 0,001$ во всех случаях).

Таким образом, наши результаты подтверждают ранее полученные данные о связи уровня VEGF с провоспалительными ЦК (TNF α) и интенсивностью ангиогенеза (гиперваскуляризация СО) [Каратеев Д.Е., 2003; Zhao M.S. et al., 2012], которые участвуют в патогенезе РА и способствуют высокой активности заболевания (DAS28). Также установлена четкая взаимосвязь уровней VEGF и АнII в крови, особенно на ранних этапах развития РА.

Проведенный дисперсионный анализ ANOVA/MONOVA влияния исследованных показателей РААС и факторов роста на рентгенологические изменения показал, что наибольшая внутригрупповая дисперсия имела место у АД и FGF ($SS = 25,69$; $SS = 13,12$, соответственно), что по критерию F соответствовало высокому уровню значимости ($p = 0,001$). АнII имел меньшую силу воздействия ($SS = 8,27$), но по критерию Фишера влияние было достоверным ($F = 4,15$, $p = 0,02$). Попытка построить модель множественной регрессии, в которой в роли зависимой переменной выступали рентгенологические изменения суставов, а независимыми переменными были АнII, АД, FGF и VEGF в целом была удовлетворительной: критерий $F = 11,32$, $p < 0,01$. В то же время, коэффициент детерминации $R^2 = 0,47$, что свидетельствовало о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным и о возможности построения качественного прогноза. То есть, одновременное увеличение АД и FGF более неблагоприятно влияет на рентгенологические изменения, чем одновременное увеличение АД и АнII или АнII и FGF (рис. 2).

Проведенный дисперсионный анализ ANOVA/MONOVA влияния исследованных показателей РААС и факторов роста на показатель активности РА DAS28 показал, что достаточная внутригрупповая дисперсия имела место у АнII и VEGF ($SS = 5,0$; $SS = 4,79$, соответственно), что по критерием F соответствовало уровню статистической значимости ($p < 0,05$). Одновременная высокая концентрация АнII и VEGF в крови неблагоприятно влияет на показатель активности РА у обследованных больных.

Уровень ICAM-1 в крови коррелировал с уровнями TNF α , VEGF и АнII в крови, степенью активности DAS28 ($p < 0,001$, во всех случаях), особенно на ранних этапах РА, а повышенный уровень его в крови отражал ухудшение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у обследованных больных РА ($p < 0,01$). Ранее было установлено, что именно ICAM и E-селектин оказывают существенное влияние на формирование ревматоидного паннуса [Volin M.V.,

2005; Foster W. et al., 2009], а также существуют исследования, где показана четкая связь между молекулами адгезии и маркерами воспаления при РА, например ICAM-1 и СРБ, РФ [Navarro-Hernández R.E. et al., 2009].

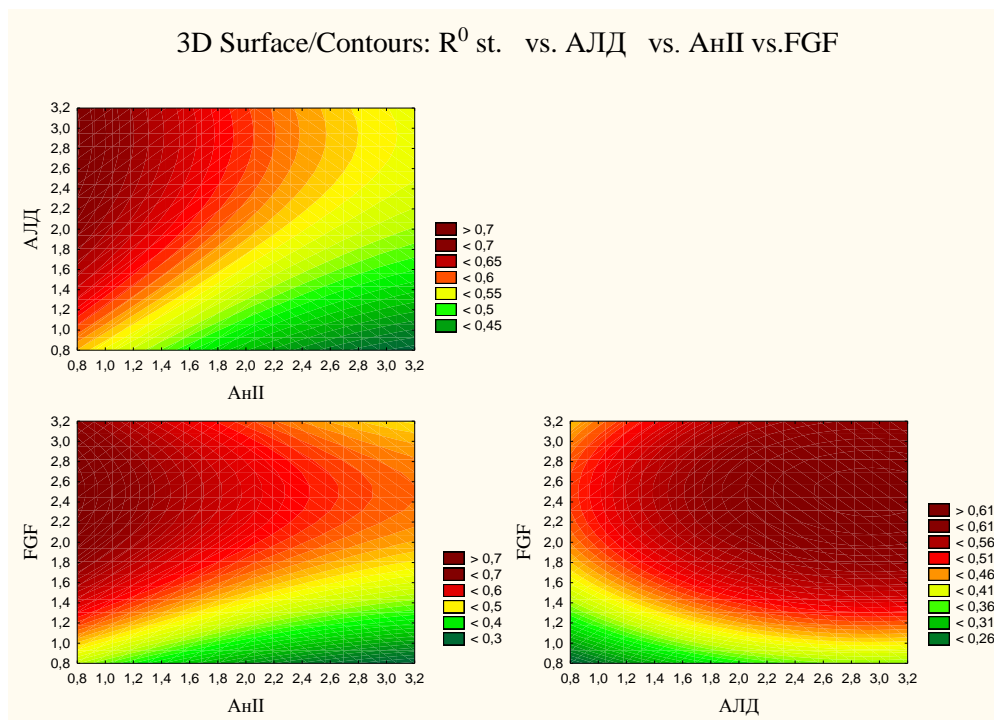


Рис. 2. Трехмерный контурный график взаимосвязи между уровнями АнII, АЛД, FGF и рентгенологическими показателями у обследованных больных РА.

Проведенный дисперсионный анализ ANOVA/MONOVA взаимосвязи различных показателей УЗИ суставов и степени активности РА по индексу DAS28 показал, что достаточная внутригрупповая дисперсия имела место у показателей выпота в СЦ и васкуляризации СО (SS = 12,13; SS = 8,99, соответственно); критерий F составил (F = 8,99, p = 0,0002; F = 4,23, p = 0,01, соответственно), то есть была установлена зависимость между высокой интенсивностью васкуляризации СО, выпотом в СЦ и нарастанием показателя DAS28.

Дисперсионный анализ взаимосвязи показателей УЗИ суставов с рентгенологическими изменениями суставов показал, что наибольшая внутригрупповая дисперсия (квадрат сумм SS) имела место у показателей паннуса и костно-хрящевых эрозий (SS = 76,49; SS = 77,77, соответственно); критерий F был высок и составил (F = 74,62, F = 78,53, p < 0,001). Показатели толщины СО и васкуляризации имели меньшую силу взаимодействия с рентгенологическими изменениями (SS = 39,31; SS = 12,33, соответственно), но по критерию F влияние было достоверно (F = 19,19, p < 0,001; F = 4,42, p = 0,01, соответственно). То есть была установлена зависимость между показателями

толщины СО, паннуса, костно-хрящевыми эрозиями и прогрессирующим рентгенологическим деструкциям у обследованных больных РА.

Таким образом, в нашем исследовании были установлены прямые корреляции между ухудшением показателей УЗИ суставов, в частности: увеличение выпота в СЩ, наличие теносиновитов и гиперваскуляризации СО и нарастанием лабораторных показателей иммуновоспалительной активности РА (СОЭ, СРБ, DAS28, АЦЦП, TNF α), а также высоким уровнем АнП и повышением уровня маркеров ангиогенеза (ICAM-1, VEGF) в крови, что в свою очередь приводило к ухудшению клинических показателей (утренняя скованность, ЧПС, ВАШ боли, HAQ). Установлено также, что показатели толщины СО, формирование паннуса и костно-хрящевых эрозий тесно коррелировали с увеличением продолжительности РА, уровнем СРБ и АЦЦП в крови, высоким уровнем АЛД и FGF в крови, что тоже приводило к ухудшению клинических показателей (ЧБС, ВАШ боли, HAQ) и прогрессирующему деструктивным процессам.

На основе проведенного литературного обзора и собственных данных можно предположить, что АнП и АЛД занимают важное место в процессах, протекающих в организме больных РА. Хотя они и являются звеньями единой РААС, но действие их носит этапный характер и направлено на различные участки патогенеза заболевания, и в определенные моменты они могут реагировать независимо. Так, АнП в большей степени влияет на функцию эндотелия и стимулирует ангиогенез на ранних этапах РА, в то время как АЛД, причём не всегда независимо от АнП, в большей степени стимулирует пролиферацию и гипертрофию синовиальной оболочки в развернутой стадии заболевания.

Влияние иАПФ и АМР на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при комплексном лечении РА. Выявленные нами данные о роли РААС в развитии ЭД, ангиогенеза, пролиферации и прогрессирования РА явились предпосылкой включения препаратов иАПФ и АМР в комплексную терапию больных РА с высоким уровнем АнП и/или АЛД. Так же следует отметить, что у всех обследованных больных РА были повышены показатели СС риска по стандартизированным шкалам и значительно превышали показатели КГ: по ФШ в 3 раза, а по шкале SCORE в 4 раза, по шкале PROCAM в 2,5 раза. Полученные данные подтверждают ряд исследований, которые свидетельствуют о том, что больные РА являются группой повышенного СС риска и развития ССЗ [Maradit-Kremers H. et al., 2005; Peterson M.J. et al., 2008; Кропотина Т.В. с соавт., 2013] и требуют ранней их профилактики и коррекции. Следует отметить, что при рассмотрении целесообразности использования иАПФ у больных РА руководство EULAR, 2010 [Peters M., 2010] в большей степени рассматривало их противовоспалительный эффект. Однако последние рекомендации EULAR, 2016

[Agca R. et al., 2017] сочли широкое применение иАПФ в ревматологической практике преждевременными. В данном исследовании изучалось воздействие блокаторов РААС на эндотелий с целью устранения ЭД и её осложнений [Tikiz H et al., 2005; Flammer A.J. et al., 2008], влияние на ангиогенез [Mahmoudabady M. et al., 2015] и на пролиферацию фибробластов [D'Souza K.M. et al., 2015], и лишь опосредованное влияние на процессы воспаления. Подобные свойства блокаторов РААС достаточно убедительно изучены в кардиологической и нефрологической практике [Erstein V.J. et al., 2012]. В то же время прямое интерполирование имеющихся данных на ревматологических больных невозможно.

Включение иАПФ в комплексную терапию больных РА с высоким уровнем АнП в крови улучшало показатели суставного синдрома и иммуновоспалительного процесса (табл. 2).

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей после комплексного лечения с добавлением иАПФ в группах больных РА, Me (LQ; UQ)

Показатели	Ic группа (n = 43)			Iк группа (n = 41)		
	До	После	Динамика (%)	До	После	Динамика (%)
ВАШ, мм	70 (52,5; 82,5)	60* (50; 80)	-14	70 (50; 75)	50*# (50; 60)	-29
HAQ, баллы	1,55 (1,1; 1,95)	1,35* (0,9; 1,75)	-13	1,65 (1,2; 2,1)	1,2* (0,8; 1,6)	-27
СОЭ, мм/час	30 (22,5; 36,5)	21* (16; 25)	-30	28 (17; 37)	18*# (12; 23)	-36
СРБ, мг/л	43 (21,15; 61,55)	24* (12; 35,25)	-44	46 (36; 60)	19,6* (12; 24)	-57
DAS 28	5,04 (4,62; 5,8)	4,67* (4,06; 5,35)	-7	5,17 (4,48; 5,66)	4,23*# (3,81; 4,67)	-18
TNF- α , нг/л	1,9 (1,4; 2,87)	1,74* (1,25; 2,6)	-8	2,09 (1,6; 2,8)	1,67* (1,3; 1,9)	-20
VEGF, пг/мл	456,6 (323,6; 578,7)	471,8 (289,6; 566,9)	3	498,8 (341,1; 635,5)	305,2*# (189,7; 388,7)	-39
ЭЗВД, %	9,3 (8,7; 9,7)	9,4 (9,04; 10,7)	1	9,19 (8,6; 10,2)	11,29*# (9,7; 11,8)	23
ЭНВД, %	14,3 (13,6; 15,5)	14,2 (13,3; 16,55)	-1	14,4 (13,6; 15,6)	17,45*# (16,1; 17,9)	21
K	0,38 (0,29; 0,47)	0,4 (0,34; 0,68)	5	0,36 (0,28; 0,59)	0,68*# (0,5; 0,74)	69
ICAM-1, нг/мл	8,2 (7,8; 10,14)	8,3 (7,1; 9,3)	1	8,03 (7,5; 10,1)	6,7*# (5,6; 7,34)	-17
FGF, пг/мл	13,6 (11,6; 18,7)	13,5 (11,6; 18,2)	-1	14,84 (11,6; 17,8)	12,9* (9,8; 17,2)	-13

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) до и после лечения в пределах одной группы по критерию Уилкоксона, # – достоверное отличие ($p < 0,05$) между группами после лечения по критерию Манна-Уитни.

Уменьшалась продолжительность утренней скованности, улучшались показатели ВАШ, HAQ, СОЭ по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$). В обеих группах улучшение индекса DAS28 после лечения было $> 1,2$, что по критериям эффективности лечения EULAR считается удовлетворительным ответом, однако в группе Ic снижение было на 7%, а в группе Ik на 18%, что достигало достоверной разницы ($p = 0,022$). И в достоверно большем проценте случаев была достигнута низкая степень активности в группе больных РА, получавших комплексную терапию (41%) (рис. 3).

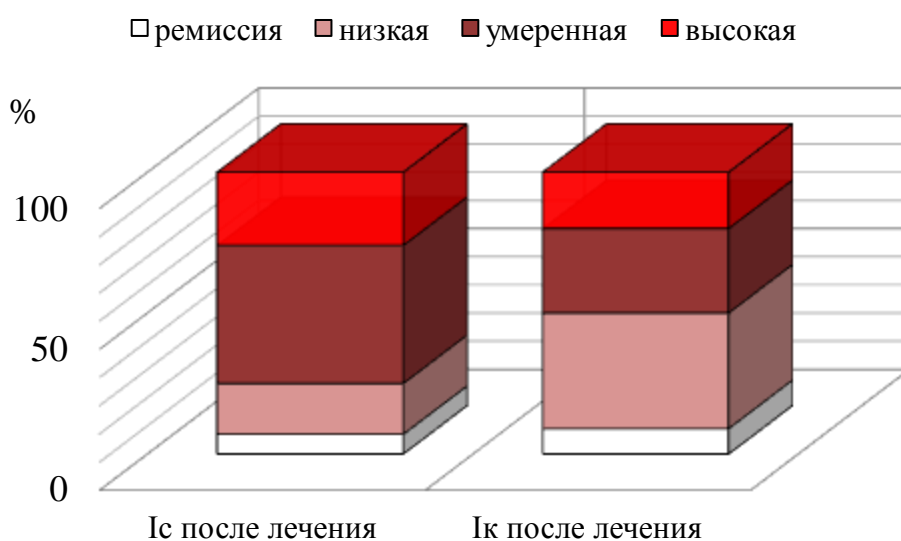


Рис. 86. Динамика индекса DAS28-СРБ после 12 мес. лечения в группах сравнения, (%).

Включение иАПФ улучшало эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса (табл. 2) - увеличивало показатели ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К, и снижало уровень ICAM-1 в крови ($p < 0,001$). Улучшение функции эндотелия у больных с применением иАПФ в комплексной терапии могло быть связано не только с блокировкой эффектов АнП – вазоконстрикции, снижением эндотелина-1 и увеличением NO [Liang W. et al., 2008], но и со снижением уровня молекул адгезии в крови – ICAM-1 [Ferrario С.М., 2006], которые участвуют в патогенезе ЭД и являются одним из основных биомаркеров ЭД [Armstrong E.J. et al., 2006; Foster W. et al., 2009; Wolf S.I., 2012].

Позитивное действие иАПФ в комплексной терапии подтверждено улучшением показателей УЗИ суставов: уменьшением выпота в СЦ ($Z = 2,63$, $p = 0,008$), регрессом толщины и васкуляризации СО ($Z = 2,81$, $p = 0,005$) (за счет уменьшением количества больных с оценкой в 2–3 балла ($p < 0,05$) и увеличением пациентов с оценкой 0 баллов ($\chi^2 = 10,5$, $p = 0,001$), уменьшением

показателя теносиновитов ($Z = 2,12$, $p = 0,03$). Уровень VEGF в крови после лечения (табл. 2) в группе Iк снижался на 39% ($W = 5,16$, $p < 0,001$) и отличался от показателя после лечения в Iс группе ($Z = 3,16$, $p = 0,002$). Более эффективное улучшение показателей УЗИ суставов в группе комплексного лечения объясняется дополнительным влиянием иАПФ на воспалительно-экссудативные процессы [Esteban V. et al., 2004; Çobankara V. et al., 2005] и на снижение уровня VEGF [Сердюк В.Н., 2013]. Комплексная терапия приводила к снижению концентрации в крови маркера ангиогенеза, улучшала показатели выпота в СЩ и оценки васкуляризации СО, что способствовало снижению скорости образования паннуса и тормозило образование новых костно-хрящевых эрозий.

Добавление иАПФ в комплексную терапию РА положительно влияло на макро- и микрооценку СО, а именно: по данным артроскопии уменьшались воспалительная гиперплазия СО в 1,6 раз ($t = 2,71$, $p = 0,04$), гиперемия и сосудистый рисунок на 55% ($t = 2,99$, $p = 0,03$) (рис. 4), наличие фибрина снижалось в 1,7 раз ($t = 4,03$, $p = 0,01$); при морфологическом исследовании уменьшались признаки воспаления в виде отека в 2,5 раза ($t = 2,69$, $p = 0,04$), ангиогенеза – уменьшение количества сосудов с признаками интенсивного кровообращения и эндовакулита ($t = 4,13$, $p = 0,01$).



До лечения. Выраженная гиперемия и сосудистый рисунок, гиперплазия ворсин СО.



После лечения. Незначительная гиперемия и гиперплазия ворсин СО.

Рис. 4. Артроскопия синовиальной оболочки коленного сустава у больной М., 27 лет, Ревматоидный артрит, длительность 8 мес., серопозитивный вариант, высокопозитивный по АЦЦП, высокой степени активности (DAS 28-СРБ–5,2), Ro ст. 0, ФНС II (HAQ = 1,3).

Следует отметить: только в экспериментальных исследованиях на животных было показано, что применение иАПФ снижало развитие легочного фиброза у крыс [Cheng Z.J. et al., 2005] и индуцированного артрита [Dalbeth N. et al., 2005].

В нашем исследовании впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ уменьшать процессы воспаления и ангиогенеза в синовии у больных РА.

Таким образом, включение иАПФ в комплексную терапию РА в течение 12 месяцев улучшало и лабораторные показатели иммуновоспалительного процесса (СОЭ, СРБ, TNF α), и инструментальные (синовит, теносиновиты), а также снижало интенсивность ангиогенеза (уменьшение уровня VEGF, способствовало уменьшению гиперваскуляризации СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии), улучшало состояние эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (уменьшение уровня ICAM-1 в крови, увеличение ЭЗВД и ЭНВД). Все это приводило к улучшению оценки клинического состояния здоровья пациентов (ВАШ, HAQ) и снижало активность заболевания (DAS28 > 1,2), а также способствовало снижению скорости образования паннуса и тормозило образование новых костно-хрящевых эрозий.

Таблица 3. Динамика исследуемых показателей после комплексного лечения с добавлением АМР в группах больных РА, Me (LQ; UQ)

Показатели	Пс группа (n = 47)			Пк группа (n = 47)		
	До	После	Динамика (%)	До	После	Динамика (%)
ВАШ, мм	60 (50; 80)	60* (50; 70)	-1	70 (50; 80)	50*# (40; 60)	-29
HAQ, баллы	1,6 (1,15; 1,9)	1,5* (1,12; 1,83)	-6	1,45 (1,05; 1,67)	1,2*# (0,9; 1,42)	-17
СОЭ, мм/час	28 (18; 35)	20* (13,5; 28)	-29	25 (15; 33)	18* (12; 20,5)	-28
СРБ, мг/л	18,1 (10; 36,3)	13,9* (6; 25,65)	-23	18,1 (12,9; 24,25)	11,3* (8,15; 14)	-38
DAS 28	4,9 (4,22; 5,59)	4,65* (4,08; 5,26)	-5	4,87 (3,84; 5,87)	3,66*# (3,32; 4,37)	-21
TNF- α , нг/л	2,1 (1,75; 2,8)	2* (1,5; 2,5)	-5	1,9 (1,3; 2,3)	1,6*# (1,05; 1,95)	-17
ЭЗВД, %	9,6 (9,05; 11,2)	10 (9,35; 10,85)	4	9,2 (8,45; 9,8)	10,8*# (10,2; 11,3)	17
ЭНВД, %	14,6 (13,45; 165)	14,9 (13,75; 15,6)	2	13,9 (12,9; 15)	17,45*# (16,1; 17,9)	12
К	0,4 (0,3; 0,6)	0,4 (0,35; 0,5)	0	0,4 (0,3; 0,5)	0,6*# (0,6; 0,7)	50
ICAM-1, нг/мл	8,2 (7,2; 10)	8,2 (6,9; 9,89)	0	7,66 (6,14; 8,85)	6,34*# (5,37; 7,21)	-17
FGF, пг/мл	24,3 (20,23; 28,7)	23,6 (20,8; 27,55)	-3	23,2 (20,3; 27,5)	19,7*# (17,85; 23,4)	-15

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) до и после лечения в пределах одной группы по критерию Уилкоксона, # – достоверное отличие ($p < 0,05$) между группами после лечения по критерию Манна-Уитни.

Включение АМР в комплексную терапию РА у пациентов с высоким уровнем АЛД в крови улучшало показатели суставного синдрома и иммуновоспалительного процесса в целом (табл. 3).

Улучшались показатели ЧБС, НАQ и ВАШ боли, снижались СРБ, TNF α . Индекс DAS28 улучшался после лечения в обеих группах, но в группе Пс уменьшение было на 5%, а в группе Пк на 21%, что отличалось при сравнении групп ($U = 1421$, $p = 0,018$), при этом в группе Пк индекс DAS28 уменьшался $> 1,2$, что по критериям эффективности лечения EULAR считается удовлетворительным ответом на лечение. Также у большего числа пациентов Пк была достигнута низкая степень активности (42%). Позитивное влияние АМР подтверждено улучшением эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса: увеличением ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К ($p < 0,001$, во всех случаях) (табл. 3). Уровень ICAM-1 в группе Пк достоверно снижался ($W = 4,77$, $p < 0,001$) и статистически отличался от показателя Пс группы ($p < 0,001$). Это подтверждает ряд исследований [Багрий А.Э. с соавт., 2007], в которых применение спиронолактона приводило к улучшению ЭД и снижению экспрессии ICAM-1 в сосудистой стенке.

Включение АМР в комплексную терапию снижало уровень FGF (табл. 3) в крови ($W = 5,77$, $p < 0,001$): отличия были достоверны между сравниваемыми группами после лечения ($p = 0,001$), что возможно обусловлено блокированием эффектов АЛД, способного повышать уровень FGF [Seredyuk V., 2013]. Это, в свою очередь, может приводить к быстрой активации рецепторов роста фибробластов, который стимулирует их пролиферацию [Huang L.L. et al., 2012].

Позитивное действие АМР подтверждено и улучшением показателей УЗИ суставов (рис. 5): уменьшением толщины СО ($Z = 2,02$, $p < 0,05$), васкуляризации СО ($Z = 2,36$, $p = 0,02$) (за счет увеличения в 3 раза пациентов с оценкой в 0 баллов ($\chi^2 = 4,22$, $p = 0,04$)), уменьшением наличия паннуса ($\chi^2 = 3,93$, $p = 0,042$). В группе Пс у 10% пациентов появились новые костно-хрящевые эрозии, которые не были зафиксированы до начала лечения. Уровень VEGF уменьшался ($W = 4,78$, $p < 0,001$) на 30% и достоверно отличался от показателя Пс группы ($Z = 3,15$, $p = 0,002$).

Добавление АМР к стандартной терапии РА в течение 12 месяцев улучшала макро- и микрооценку СО у обследованных больных РА. А именно, при артроскопии – уменьшение воспалительной гиперплазии на 40% ($t = 2,67$, $p = 0,04$), ворсинчатой гиперплазии в 1,7 раза ($t = 2,92$, $p = 0,03$), признаков наличия паннуса на 35% ($t = 3,36$, $p = 0,02$) и фибрина в 2,4 раза ($t = 4,06$, $p = 0,01$); улучшение морфологической оценки СО – уменьшение отека на 50% ($t = 2,79$, $p = 0,03$), пролиферация покровных клеток не превышала 3 рядов ($t = 2,78$, $p = 0,03$),

уменьшение фибриноидных изменений на 45% ($t = 2,67$, $p = 0,04$). Полученные данные можно объяснить угнетением пролиферативных и антиапоптотических эффектов АД, которые были установлены у больных с ССЗ, ХБП и ХОБЛ, благодаря активации рецепторов FGF, стимулируя пролиферацию фибробластов и выработку коллагена [Fiebeler A. et al., 2007; Terada Y. et al., 2008; Huang L.L. et al., 2012; Seredyuk V., 2013].

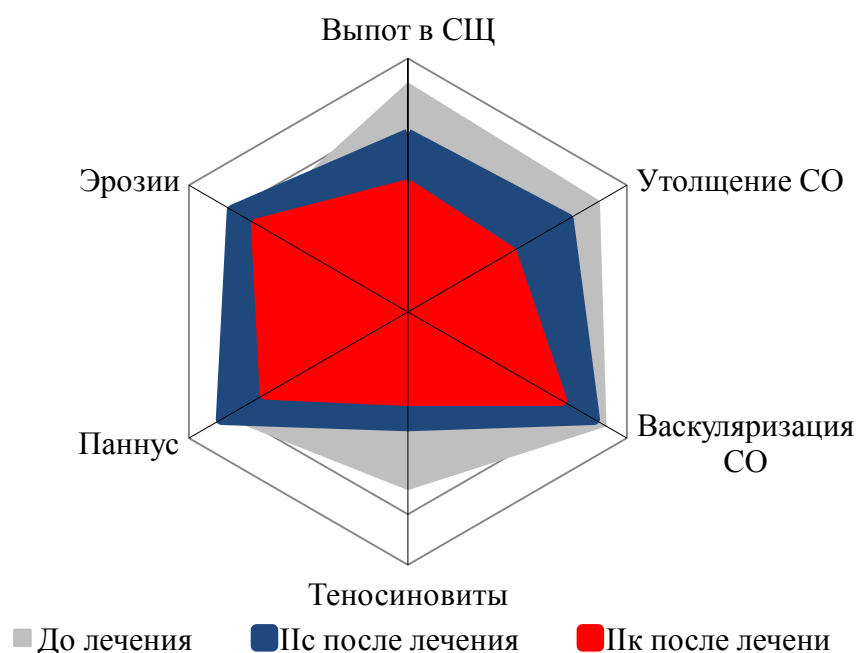


Рис. 5. Влияние стандартной и комплексной терапии с АМР на показатели УЗИ суставов, %.

Таким образом, комплексная терапия РА с добавлением АМР в течение 12 месяцев улучшала и лабораторные показатели иммуновоспалительного процесса (СРБ, $TNF\alpha$, РФ), и инструментальные (выпот в СЩ, воспалительная гиперплазия СО). Но особенно позитивно, указанная терапия влияла на пролиферативные процессы (снижение FGF в крови, уменьшение пролиферации СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии), улучшала показатели функции эндотелия. Все это приводило к улучшению клинического состояния здоровья пациентов (ВАШ, HAQ) и снижало активность заболевания, а также способствовало уменьшению образования паннуса и тормозило образование новых костно-хрящевых эрозий.

Таким образом, в диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто современное решение актуальной научной проблемы в области клинической медицины, а именно ревматологии: показаны особенности изменений уровней АнП и АД в крови в зависимости от клинического течения РА, установлены корреляционные связи АнП и АД с тяжестью течения РА и

прогрессированием костно-хрящевых эрозий, с маркерами ангиогенеза и пролиферации (VEGF, FGF, ICAM-1), эндотелиальной регуляцией сосудистого тонуса, характером изменений СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии. Включение в комплексную терапию РА иАПФ и АМР было обосновано вследствие индивидуализации лечения на основании наличия повышенного СС риска, оценки состояния РААС, степени активности и агрессивности течения заболевания, а также подбора индивидуальной схемы лечения. Положительные эффекты предложенной комплексной терапии у обследованных больных РА были доказаны не только клинико-лабораторными, инструментальными исследованиями, но и с помощью артроскопической и морфологической оценки синовии.

ВЫВОДЫ

1. У больных РА выявлены изменения РААС, проявляющиеся повышением уровней АнП и АДД в крови в 2 раза по сравнению с КГ. С увеличением длительности РА содержание АнП в крови уменьшается, а концентрация АДД возрастает. Высокий уровень АнП в крови наблюдается у пациентов с длительностью РА < 2 лет, высокой степенью активности и высокопозитивных по АЦЦП. Высокий уровень АДД установлен у пациентов с длительностью течения РА > 2 лет и высокопозитивных по АЦЦП.

2. У больных РА уровень FGF в крови в 2,5 раза выше КГ. Высокий уровень FGF установлен у больных с длительным течением РА и высокопозитивных по АЦЦП. Уровень FGF в крови коррелирует с уровнем АДД ($R^2 = 0,52$), длительностью заболевания и Ro ст. ($p < 0,001$), с показателями толщины СО, паннуса и костно-хрящевых эрозий ($p < 0,001$) и оценкой васкуляризации СО ($p < 0,05$) по данным УЗИ суставов.

3. Высокая активность РА ухудшает функцию эндотелия снижая показатели ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К, увеличивает концентрацию ICAM-1 в крови в 1,5 раза. Эти нарушения нарастают по мере увеличения длительности РА. У высокопозитивных по АЦЦП установлен высокий уровень ICAM-1 в крови.

4. У пациентов с РА концентрация VEGF в крови в 2 раза превышает показатель КГ. Высокий уровень VEGF в крови наблюдается у пациентов с РА < 2 лет, высокой активностью заболевания и высокопозитивных по АЦЦП. Увеличение уровня VEGF в крови коррелирует с нарастанием степени активности и локальным воспалением (количеством выпота в СЩ, наличием теносиновитов и оценкой васкуляризации СО).

5. У больных с длительностью РА < 2 лет преобладают воспалительно-экссудативные признаки поражения суставов при УЗИ – выпот в СЩ,

теносиновиты и гиперваскуляризация СО ($p < 0,05$), а у пациентов с длительностью заболевания > 5 лет преобладают пролиферативно деструктивные процессы – утолщение СО, паннус и костно-хрящевые эрозии ($p < 0,001$). С ростом степени активности РА увеличивается частота наличия теносиновитов, количество выпота в СЩ в 2 раза и в 6 раз чаще наблюдается гиперваскуляризация СО. У высокопозитивных по АЦЦП пациентов в 2 раза чаще наблюдается выпот в СЩ, гиперваскуляризация СО, наличие теносиновитов и костно-хрящевых эрозий.

6. При артроскопии у больных с длительностью РА < 2 лет, а также у высокопозитивных по АЦЦП в 2 раза чаще наблюдаются макроскопические признаки воспалительной гиперемии и выраженного ангиогенеза СО, что подтверждено и морфологической оценкой – на 40% чаще признаки ангиогенеза и в 2 раза чаще отек СО. При артроскопии у больных с длительностью РА > 2 лет на 40% чаще отмечается гиперплазия СО, в 2,5 раза чаще - атрофические изменения СО и наличие фибрина ($p < 0,05$); морфологически – в 1,7 раза преобладает гиперплазия ворсин с выраженной пролиферацией покровных синовиоцитов и на 40% чаще встречаются признаки дезорганизации соединительной ткани.

7. Высокий уровень АнП в крови у больных с длительностью РА < 2 лет связан с интенсивностью воспалительных процессов ($p < 0,01$), ангиогенеза ($R^2 = 0,49$) и развитием ЭД ($p < 0,01$). Уровень АнП прямо коррелировал с показателями ВАШ, ФНС, HAQ, СОЭ, СРБ, TNF α и DAS28, васкуляризации и отека СО (данные УЗИ, артроскопии, морфологии) и уровнем VEGF в крови ($p < 0,001$). Увеличение VEGF в крови коррелирует с ростом уровня TNF α и интенсивностью ангиогенеза. Одновременно, высокая концентрация АнП и VEGF в крови неблагоприятно влияет на степень активности РА по DAS28 ($p < 0,05$).

8. Высокий уровень АЛД в крови, особенно у больных с длительностью РА > 2 лет, связан с интенсивностью пролиферативно-деструктивных ($R^2 = 0,57$) и воспалительных процессов ($p < 0,05$). Уровень АЛД прямо коррелирует с показателями рентгенологических изменений, ЧБС, СРБ, с утолщением СО ($R^2 = 0,49$), наличием паннуса и костно-хрящевых эрозий, с артроскопическими показателями – ворсинчатой гиперплазией СО и наличием паннуса ($p < 0,01$), морфологическими показателями – гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток ($p < 0,01$), мукоидным набуханием и фибриноидными изменениями. Одновременное увеличение АЛД и FGF негативно влияет на рентгенологические изменения суставов ($p < 0,001$).

9. Включение иАПФ в комплексную терапию РА у больных с высоким уровнем АнП в крови в течение 12 месяцев снижало показатели

иммуновоспалительного процесса (СОЭ, СРБ, TNF α , выпот в СЩ, теносиновиты), интенсивность ангиогенеза (снижение VEGF на 39%, гиперваскуляризации СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии) ($p < 0,05$), уменьшало уровень ICAM-1 в крови, улучшало эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса (увеличение ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К) ($p < 0,001$). Все это приводило к улучшению клинического состояния здоровья пациента (ВАШ, HAQ) и снижению активности заболевания (DAS28 $> 1,2$), а также способствовало снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий ($p < 0,05$).

10. Включение АМР в комплексную терапию РА у больных с высоким уровнем АЛД в крови в течение 12 месяцев улучшало показатели иммуновоспалительного процесса (снижало СРБ, TNF α), эндотелиальной дисфункции (увеличивало ЭЗВД, ЭНВД и коэффициент К), снижало уровни ICAM-1, FGF и VEGF в крови ($p < 0,05$), что способствовало торможению пролиферативно-деструктивных процессов по данным УЗИ – уменьшение васкуляризации СО, толщины СО, наличие паннуса ($p < 0,05$), по данным артроскопии – уменьшение воспалительной и ворсинчатой гиперплазии, признаков паннуса на 35%, по данным морфологии – снижение признаков отека на 50%, пролиферации покровных клеток - на 45%. Все это приводило к улучшению клинического состояния здоровья пациента (ВАШ, HAQ) и уменьшало активность заболевания (DAS28 $> 1,2$), а также способствовало снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики активности процесса и дальнейшего мониторинга течения РА показано проведение УЗИ суставов с доплером, особенно на ранней стадии заболевания, при отсутствии костно-хрящевых эрозий по данным рентгенологического исследования. При проведении УЗИ суставов у больных РА следует оценивать степень васкуляризации СО, толщину СО и наличие паннуса как предикторов тяжелого течения РА.

2. Для оценки интенсивности ангиогенеза у больных РА следует исследовать VEGF и АнП в крови, и с помощью УЗИ суставов – степень васкуляризации СО.

3. Для определения интенсивности пролиферативно-деструктивных процессов целесообразно определять уровни АЛД и FGF в крови.

4. Больным РА с высоким уровнем АнП в крови, высокой активностью и/или высокопозитивным по АЦЦП, особенно на ранних стадиях заболевания,

необходимо дополнительное назначение к базисной терапии иАПФ (рамиприл в дозе 2,5-5 мг) на протяжении не менее 12 месяцев.

5. Больным РА с высоким уровнем АД, с длительным течением РА, не достигшим низкой степени активности и/или высокопозитивным по АЦЦП, целесообразно дополнительное назначение к базисной терапии АМР в дозе 25-50 мг в сутки в течение 12 месяцев под контролем калия в крови.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Можливості артроскопії в діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту (обзор литературы) / **О. Б. Комарова**, Б. О. Ребров, К. С. Лібстер, О. О. Панкрат'єв // Лікарська справа. — 2013. — № 8. — С. 79–84. (издание включено в международную наукометрическую базу SCOPUS).

2. Взаимосвязи факторов роста с клинико-лабораторными показателями у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Медицинский журнал западного Казахстана. — 2015. — Т. 45. — № 1. — С. 13–16. (издание включено в международную базу данных Ulrich's International Periodical Directory, CINECA).

3. Влияние спиронолактона на показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры воспаления у больных ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / **Е. Б. Комарова** // Медицина и образование в Сибири. — 2015. — № 2. — Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1702.pdf>. — Загл. с экрана.

4. Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и молекулы межклеточной адгезии в зависимости от тяжести течения ревматоидного артрита [Электронный ресурс] / **Е. Б. Комарова** // Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 2. — Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2015/2/9.pdf> — Загл. с экрана.

5. Влияние спиронолактона на артроскопические показатели синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Практическая медицина. — 2015. — Т. 90. — № 5. — С. 138-140.

6. Особенности ультразвуковых показателей и маркера ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня антител к циклическому цитруллинированому пептиду / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров // Медицинский вестник Юга России. — 2015. — № 4. — С. 51–55.

7. Изменение уровней ангиотензина, альдостерона, фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 2. — С. 171–174.

8. Связи альдостерона с клинико-лабораторными показателями у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Практическая медицина. — 2016. — Т. 94. — № 2. — С. 51–54.

9. Влияние уровня альдостерона на морфоструктуру синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова**, О. А. Реброва // Пермский медицинский журнал. — 2016. — Т. 33. — № 4. — С. 55–60.
10. Influence of selenium on clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis and subclinical hypothyroid dysfunction / А. К. Князева, **Е. В. Комарова**, N. N. Kuvichko // Russian Open Medical Journal. — 2016. — Vol. 5. — № 4. — e0406.
11. Корреляции данных ультразвукового обследования суставов с клиничко-лабораторно-инструментальными показателями у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Современные технологии в медицине. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 92–97.
12. Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания / **Е. Б. Комарова** // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 1. — С. 28–32.
13. Особенности ультразвукового исследования суставов у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова**, О. А. Реброва, И. И. Покрышка, Ю. Г. Киндрицкая // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 1. — С. 53–56.
14. Макрооценка синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроскопии / **Е. Б. Комарова** // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 3. — С. 241–244.
15. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров, А. К. Князева // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 72–76.
16. Маркеры тяжелого деструктивного течения ревматоидного артрита / **Е. Б. Комарова** // Сеченовский вестник — 2017. — Т. 29. — № 4. — С. 29–33.
17. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией / А. К. Князева, **Е. Б. Комарова**, Н. Г. Блудова // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 4. — С. 25–29.

Другие публикации

18. The importance of power dopler ultrasonography in diagnosis of early stage rheumatoid arthritis / Omar Nabil Al-Alusi, **Е. В. Комарова**, Rebrov B. A. // Український медичний альманах. — 2009. — Т. 12. — № 3. — С. 127–129.
19. Клиническое значение определения антител к циклическому цитруллинированному пептиду у больных с недифференцированным артритом / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров, М. В. Волощук, И. П. Гнилицкая, С. С. Касинец // Український ревматологічний журнал (Тези наукових доповідей V Національного конгресу ревматологів України). — 2009. — № 3 (37). — С. 37.
20. Изменение уровней альдостерона и молекул межклеточной адгезии у больных с различной степенью активности ревматоидного артрита / **Е. Б. Комарова**, Омар Набил Ал-Алуси, Усама Албун Алсури, А. Б. Благодаренко, Л. В. Ходош, А. К. Князева // Український ревматологічний журнал (Тези наукових доповідей V Національного конгресу ревматологів України). — 2009. — №3 (37). — С.36–37.

21. Особенности изменения уровня альдостерона у больных ревматоидным артритом / **Комарова Е. Б.** // Український медичний альманах. - 2011. — Т. 14. — № 3. — С. 86–88.
22. Фактор росту фібробластів у хворих на ревматоїдний артрит / *О. Б. Комарова* // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2011. — Т. 6. — № 3. — С. 32.–34.
23. Клініко-лабораторні показники ревматоїдного артриту у хворих з антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду / **О. Б. Комарова** // Перспективи медицини та біології. — 2011. — Т. III. — № 2. — С. 34–37.
24. Особенности изменений ICAM-1 в крови у пациентов с ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров // Український ревматологічний журнал. — 2011. — Т. 45. — № 3. — С. 79–81.
25. Возможности ультразвукового исследования в диагностике раннего ревматоидного артрита / С. С. Касинец, **Е. Б. Комарова**, Т. В. Мещерякова // Проблеми остеології. — 2011. — Т. 14. — № 4. — С. 42–45.
26. Ознаки ультразвукової діагностики суглобів при ранньому ревматоїдному артриті / С. С. Касинець, **Е. Б. Комарова**, Т. В. Мещерякова, Ю. Г. Киндрицька // Український ревматологічний журнал (Тези наукових доповідей «Аутоімунні ревматичні хвороби: сучасні напрямки ранньої діагностики та лікування, моніторинг стану пацієнтів і попередження ускладнень»). — 2011. — Т. 45 — № 3. — С. 9.
27. Спиринолактон в комплексной терапии ревматоидного артрита / **Е. Б. Комарова**, О. А. Реброва, И. А. Целая, В. В. Былино // Український ревматологічний журнал (Тези наукових доповідей «Аутоімунні ревматичні хвороби: сучасні напрямки ранньої діагностики та лікування, моніторинг стану пацієнтів і попередження ускладнень»). — 2011. — Т. 45 — № 3. — С. 11–12.
28. Зміни рівнів альдостерону та фактору росту фібробластів у крові хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова**, Б. О. Ребров, С. С. Касинець, Ю. Г. Киндрицька, О. В. Фельдман // Матеріали XI з'їзду ВУЛТ «Українські медичні вісті». — 2011. — Т. 9. — № 1-4 (72-75). — С.125.
29. Судинний ендотеліальний фактор росту у хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова** // Збірник наукових праць: «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики». — 2012. — Київ-Луганськ. — Випуск 24. — С. 559–565.
30. Ангіогенез – важлива ланка початку та хронізації ревматоїдного артриту / **О. Б. Комарова**, Б. О. Ребров // Український ревматологічний журнал. — 2012. — Т. 50 — № 4. — С. 1–5.
31. Особливості імунноферментних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на субклінічний гіпотиреоз з ревматоїдним артритом / А. К. Князева, **О. Б. Комарова** // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2012. — Т. 7. — № 2. — С. 125–128.
32. Судинний ендотеліальний фактор росту у хворих ревматоїдним артритом / **О. Б. Комарова**, А. К. Князева, І. О. Целая, М. В. Волощук // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». — 2012. — Вінниця. — С. 49–50.

33. Особливості змін рівня TNF- α у крові пацієнтів з ревматоїдним артритом в залежності від тривалості захворювання / С. С. Касинець, А. К. Князева, **О. Б. Комарова** // Український медичний альманах (Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини: проблеми і шляхи вирішення»). — 2012. — Т. 15. — № 3. — С. 74.
34. Артроскопія колінного суглобу при ревматоїдному артриті / **О. Б. Комарова**, К. С. Лібстер, І. І. Покришка, Б. О. Ребров, В. В. Біліно // Український ревматологічний журнал (Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань»). — 2012. — Т. 49. — № 3. — С. 95–96.
35. Комплексна терапія в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова** // Перспективи медицини та біології. — 2013. — Т. 5. — № 2 — С. 90–93.
36. Вплив раміприлу на маркери запального процесу у хворих на ранній ревматоїдний артрит / С. С. Касинець, **О. Б. Комарова**, Б. О. Ребров // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2013. — Т. 14. — № 2. — С. 228–230.
37. Нові можливості в діагностиці та лікуванні раннього ревматоїдного артрита / Б. О. Ребров, С. С. Касинець, **О. Б. Комарова** // Український ревматологічний журнал — 2013. — Т. 53. — № 3. — С. 35–39.
38. Гистология синовиальной оболочки при ревматоидном артрите / **Е. Б. Комарова**, А. Б. Куринный, Л. А. Рудюк, С. С. Касинець // Український медичний альманах (Матеріали ІХ конгресу Асоціації патологів України «Актуальні проблеми патології»). — 2013. — Т. 16. — № 3. — С. 189–190.
39. Взаимосвязи показателей ультразвукового исследования суставов и ангиотензин-альдостероновой системы у больных ревматоидным артритом / С. С. Касинець, **Е. Б. Комарова**, Т. М. Синенко, В. В. Былино // Український ревматологічний журнал (Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України). — 2013. — Т. 53. — № 3. — С. 128–129.
40. Морфоструктура синовиальной оболочки при ревматоидном артрите / **Е. Б. Комарова**, А. Б. Куренной // Морфология. — 2013. — Т. VII. — № 3. — С. 65–69.
41. Влияние длительности заболевания на ангиотензин-альдостероновую систему у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров, С. С. Касинець, И. А. Целая // Український ревматологічний журнал (Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України). — 2013. — Т. 53. — № 3. — С. 130–131.
42. Взаємозв'язки ангіотензину II та альдостерону з клініко-лабораторними показниками перебігу ревматоїдного артриту / **О. Б. Комарова** // Український медичний альманах. — 2014. — Т. 17. — № 3. — С. 49–51.
43. Эффективность рамиприла в комплексной терапии ревматоидного артрита / **Е. Б. Комарова** // Естественно-гуманитарные исследования. — 2014. — Т. 4. — № 2. — С. 114–118.

44. Вплив ангіотензин-альдостеронової системи на показники УЗД суглобів у хворих з ревматоїдним артритом / **О. Б. Комарова** // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2014. — Т. 13-14. — №. 1-2. — С. 51–54.

45. Влияние рамиприла на артроскопические и морфологические показатели синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Український морфологічний альманах. — 2014. — Т. 12. — № 4. — С. 71–74.

46. Динаміка показників ультразвукового дослідження суглобів після комплексного лікування у хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова** // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — Т. 21. — № 2. — С. 87-89.

47. Синовіальна оболонка у хворих на ревматоїдний артрит з високим рівнем антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду / **О. Б. Комарова**, А. Б. Курінний // Український морфологічний альманах. — 2014. — Т. 12. — № 3. — С. 38–40.

48. Артроскопічні зміни синовіальної оболонки у хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова**, Б. А. Ребров, К. С. Лібстер // Медицина неотложных состояний. — 2014. — Т. 58. — № 3. — С. 94–96.

49. Вплив раміприлу на показники УЗД суглобів у хворих на ревматоїдний артрит/ **О. Б. Комарова**, Б. О. Ребров // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2014. — Т. 15. — № 3. — С. 340–343.

50. Вплив судинного ендотеліального фактора росту на клініко-лабораторно-інструментальні показники у хворих на ревматоїдний артрит / Воронков В. Г., **Комарова Е. Б.** // Український ревматологічний журнал. — 2014. — Т. 57. — № 3. — С. 91–93.

51. Effectiveness of spironolacton in complex therapy of rheumatoid arthritis / **Е. Комарова**, В. Rebrov // European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. — 2014. — Vol. 7. — № 1. — P. 11–13.

52. Взаимодействия ангиотензина II с показателями оценки синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Сборник научных трудов II международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины». — 2015. — С. 79–81.

53. Взаимодействия ангиотензина II с клинико-лабораторными показателями у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова**, И. И. Покрышка, А. К. Князева // Сборник научных трудов X международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли». Inter Medical. — 2015. — Т. 10. — № 4. — С. 43–46.

54. Микрооценка синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом с высоким уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду / Комарова Е. Б., Куренной А. Б., Покрышка И. И. // Сборник тезисов XV юбилейной северо-западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2015». — СПб, 2015. — С. 76–77.

55. Changes of fibroblast growth factor`s blood concentration in different clinical course of rheumatoid arthritis / В. А. Rebrov, **Е. В. Комарова**, А. В. Blagodarenko, I. I. Pokryshka // Osteoporosis international with other metabolic bone

diseases: WCO-IOF-ESCEO abstracts 2016, 14-17 April. — 2016. — Vol. 27. — Suppl. 1. — P. 260.

56. Influence of spironolactone on inflammatory process markers in patients with rheumatoid arthritis / **Е. В. Комарова**, В. А. Rebrov, G. A. Belkina, I. I. Pokryshka, R. K. Beshimova // Osteoporosis international with other metabolic bone diseases: WCO-IOF-ESCEO abstracts 2016, 14-17 April. — 2016. — Vol. 27. — Suppl. 1. — P. 261.

57. The role of fibroblast growth factor in the destruction in rheumatoid arthritis / **Е. В. Комарова**, А. В. Blagodarenko, О. А. Rebrova, А. В. Kurennoy // Bone abstracts: ECTS 2016, 14-17 May. — 2016. — Vol. 5. — P1.

58. Arthroscopic macro-assessment of synovia in rheumatoid arthritis patients high antiCCP / **Е. В. Комарова**, В. А. Rebrov, А. В. Blagodarenko, I. I. Pokryshka // Annals of the Rheumatic diseases Osteoporosis international with other metabolic bone diseases: The EULAR journal. — 2016. — Vol. 75. — Suppl. 2. — P. 194 (THU0047).

59. Level of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients with subclinical hypothyroid dysfunction / А. Knyazeva, В. Rebrov, **Е. Комарова**, А. Blagodarenko // Annals of the Rheumatic diseases Osteoporosis international with other metabolic bone diseases: The EULAR journal. — 2016. — Vol. 75. — Suppl. 2. — P. 209–210. (THU0085).

60. Efficiency of complex therapy of rheumatoid arthritis using ramipril / В. А. Rebrov, **Е. В. Комарова**, I. I. Blaginina, А. В. Blagodarenko // Annals of the Rheumatic diseases Osteoporosis international with other metabolic bone diseases: The EULAR journal. — 2016. — Vol. 75. — Suppl. 2. — P. 248 (THU0176).

61. Корреляция ангиотензина II и показателей синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом / **Комарова Е. В.**, Ребров В. А., Реброва О. А., Покрышка И. И., Куренной А. Б. // Сборник тезисов конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2016». — СПб, 2016. — С. 112–113.

62. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis / В. Rebrov, **Е. Комарова**, А. Blagodarenko, G. Belkina, I. Pokryshka // Annals of the Rheumatic diseases. — 2017. — Vol. 76. — Suppl. 2. — Annual European Congress of Rheumatology (Madrid, 14–17 June 2017). Abstracts. — P. 115–116. (AB0196).

Патенты на полезную модель Украины

1. Патент №80909 Україна, МПК А61В10/00, G01N33/48. Спосіб прогнозування деструкції суглобів у хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова**, Н. Г. Блудова; заявник ДЗ «Луганський державний медичний університет». - №201300471 заявл. 14.01.2013, опубл. 10.06.2013, Бюл. №11.

2. Патент №86443 Україна, МПК А61Р 29/00, А61Р 31/00. Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит / **О. Б. Комарова**, С. С. Касинець; заявник ДЗ «Луганський державний медичний університет». - №201309527 заявл. 30.07.2013; опубл. 25.12.2013, Бюл. №24.

3. Патент №90012 Україна, МПК А61Р 29/00, А61Р 31/00. Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит з важким перебігом / **О. Б. Комарова**; заявник ДЗ «Луганський державний медичний університет». - №201313941 заявл. 02.12.2013; опубл. 12.05.2014, Бюл. №9.

КОМАРОВА
Елена Борисовна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БЛОКАТОРОВ
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Подписано в печать _____ .2018.

Формат 60 x 90/16. Усл. печ. л. 2,5. Тираж 100 экз.