

# ВЛИЯНИЕ СПИРОНОЛАКТОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

[\*Е. Б. Комарова\*](#)

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (г. Луганск, Украина)*

У 94-х пациентов с ревматоидным артритом с повышенным содержанием альдостерона в крови исследовали показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, уровни молекулы межклеточной адгезии и сосудистого эндотелиального фактора роста, а также иммунно-воспалительные маркеры до и после комплексного лечения с использованием спиронолактона в дозе 25–50 мг в сутки в течение 12 месяцев. Комплексная терапия ревматоидного артрита эффективнее улучшала показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса на 15 %, способствовала снижению концентрации ICAM-1 на 17 % и VEGF на 30 %, существенно снижало уровень С-реактивного белка на 15 % и фактора некроза опухоли альфа на 12 % в отличие от стандартной терапии. Комплексная терапия позволила снизить индекс активности ревматоидного артрита DAS28 на 16 % больше, чем стандартная терапия.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, альдостерон, спиронолактон, маркеры воспаления, активность заболевания.

---

**Комарова Елена Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина, рабочий телефон: +380509723993, e-mail: elbelcom@ua.fm

---

*Введение.* Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играет системное, хроническое воспаление, которое имеет место при ревматоидном артрите (РА), поэтому риск развития ССЗ у пациентов с РА увеличен на 50 % [1]. Аутоиммунный воспалительный процесс при РА повреждает эндотелий сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), что ведет к прогрессированию болезни с развитием внесуставных проявлений (висцерализации) [2, 3]. На современном этапе кроме инструментальной диагностики выявления ЭД [4] используют определение биомаркеров

эндотелиальной активации и дисфункции, одним из которых является молекула межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule — ICAM-1) [5]. Экспрессия ICAM-1 эндотелиальными клетками происходит при их активации провоспалительными цитокинами (ЦК), тесно коррелирует с синовиальным воспалением при РА и способствует развитию висцеральных осложнений [6]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста — VEGF также играет важную роль и в патогенезе РА [7, 8], и в развитии ЭД [6].

Клинические и экспериментальные исследования патофизиологии ССЗ свидетельствуют что альдостерон (АЛД) обладает провоспалительными и пролиферативными свойствами, стимулирует экспрессию провоспалительных ЦК, молекул адгезии и факторов роста [9]. В экспериментальных условиях АЛД стимулирует экспрессию ICAM-1, VEGF, увеличивает адгезию лейкоцитов вдоль сосудистой стенки, что приводит к сосудистому воспалению [5, 10]. На экспериментальных моделях было показано, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) снижало оксидативный стресс, гипертрофическое ремоделирование, экспрессию ICAM-1 в сосудистой стенке и уровень провоспалительных ЦК [11, 12].

Применение спиронолактона в комплексной терапии РА может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска ССЗ, что является перспективной и актуальной задачей современной ревматологии.

*Цель исследования:* изучить влияние спиронолактона на показатели ЭД и маркеры воспаления у больных РА.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 94 больных с РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010) с повышенным уровнем альдостерона в сыворотке крови. Средний уровень АЛД составил 189,1 (159,6; 233,8) пг/мл, что превышало показатели контрольной группы 98,25 (74,4; 110,1) пг/мл в 2 раза ( $p < 0,01$ ). Среди обследованных пациентов было 14 мужчин и 80 женщин, средний возраст составил  $40,12 \pm 10,2$  года, средняя длительность заболевания РА была  $4,22 \pm 3,43$  года. Все обследования были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

У всех пациентов была исследована эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса (методика Целермайера-Соренсена), которая выявила наличие ЭД у обследованных пациентов: уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) меньше 10 %, эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) меньше 15 %, коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К)  $< 0,59$  [4]. Среднее значение ЭЗВД у обследованных больных РА составило  $9,2 \pm 2,3$  %, ЭНВД —  $13,9 \pm 2,9$  %, К —  $0,37 \pm 0,21$ .

Также у всех пациентов определялись иммунологические маркеры ЭД — ICAM-1 и VEGF; маркеры активности воспалительного процесса: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), индекс активности заболевания DAS28, фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ); уровень АЛД в крови. Концентрация ЦК в крови определялась иммуноферментным анализом с помощью исследовательских наборов: TNF $\alpha$  (Вектор-Бест, Россия), ICAM-1 (Diacclone, Франция), VEGF и АЛД (Diagnostic, Канада).

Все обследованные пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы: I — 47 пациентов (26,4 %), которые получали стандартное лечение РА; II — 47 (26,4 %) больных, которые дополнительно принимали АМР — спиронолактон 25–50 мг в сутки в течение 12 месяцев в зависимости от концентрации калия в крови соответственно рекомендациям RALES [11]. Пациенты I и II групп статистически не отличались по всем исследуемым показателям до лечения.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, USA). Использовались непараметрические методы: медиана (Me), нижний и верхний квартиль (LQ; UQ), тест Манна-Уитни (U), критерий Вилкоксона (W). Достоверным считался результат при уровне  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* При анализе динамики показателей ЭД в исследуемых группах после лечения (табл. 1) было выявлено, что в I группе показатели ЭД после лечения не достигали статистических различий: ЭЗВД ( $W = 0,62$ ;  $p = 0,53$ ), ЭНВД ( $W = 0,64$ ;  $p = 0,52$ ), К ( $W = 0,07$ ;  $p = 0,93$ ), ICAM-1 ( $W = 0,68$ ;  $p = 0,49$ ) и VEGF ( $W = 1,68$ ;  $p = 0,09$ ). Тогда как во II группе все показатели после лечения достоверно улучшались: ЭЗВД ( $W = 4,13$ ;  $p < 0,001$ ), ЭНВД ( $W = 4,28$ ;  $p < 0,001$ ), К ( $W = 3,65$ ;  $p < 0,001$ ), ICAM-1 ( $W = 4,77$ ;  $p < 0,001$ ) и VEGF ( $W = 4,78$ ;  $p < 0,001$ ). Сравнение показателей ЭД после лечения двух исследуемых групп показало достоверное улучшение их во II группе по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ ), но значительно снижались показатели ICAM-1 ( $p < 0,001$ ) и VEGF ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1

**Динамика показателей ЭД в исследуемых группах больных РА, Me (LQ; UQ)**

| Показатели       | I группа (n = 47)     |                       |            | II группа (n = 47)    |                        |            | U    | p       |
|------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------------------|------------|------|---------|
|                  | До                    | После                 | Прирост, % | До                    | После                  | Прирост, % |      |         |
| ЭЗВД, %          | 9,6<br>(9,1; 11,25)   | 10<br>(9,3; 10,85)    | 2          | 9,2<br>(8,45; 9,8)    | 10,8*<br>(10,2; 11,3)  | 17         | 2,04 | 0,04    |
| ЭНВД, %          | 14,6<br>(13,45; 16)   | 14,9<br>(13,5; 15,6)  | 2          | 13,9<br>(12,9; 15)    | 15,5*<br>(15,3; 16,1)  | 12         | 2,49 | 0,01    |
| К                | 0,4<br>(0,3; 0,6)     | 0,4<br>(0,35; 0,5)    | 0          | 0,4<br>(0,3; 0,5)     | 0,6*<br>(0,6; 0,7)     | 50         | 2,03 | 0,035   |
| ICAM-1,<br>пг/мл | 8,2<br>(7,2; 10)      | 8,2<br>(6,9; 9,89)    | 0          | 7,66<br>(6,14; 8,85)  | 6,34*<br>(5,37; 7,21)  | -17        | 3,8  | < 0,001 |
| VEGF, пг/мл      | 467,5<br>(289; 621,8) | 478,3<br>(283; 612,5) | 3          | 355,1<br>(269; 518,6) | 245,6*<br>(201; 355,9) | -30        | 3,15 | 0,002   |

*Примечание:* \* — отличия достоверны после лечения в пределах одной группы по критерию Вилкоксона (W),  $p < 0,05$

Положительная динамика маркеров иммунно-воспалительной активности РА после лечения была в обеих исследуемых группах (табл. 2). Так сравнение показателей до и после лечения в I группе выявило достоверное снижение показателей маркеров активности РА: СОЭ ( $W = 5,09$ ;  $p < 0,001$ ), СРБ ( $W = 4,79$ ;  $p < 0,001$ ),  $TNF\alpha$  ( $W = 4,89$ ;  $p < 0,001$ ), DAS28 ( $W = 4,88$ ;  $p < 0,001$ ); во II группе — СОЭ ( $W = 5,3$ ;  $p < 0,001$ ), СРБ ( $W = 3,41$ ;  $p < 0,001$ ),  $TNF\alpha$  ( $W = 5,23$ ;  $p < 0,001$ ), DAS28 ( $W = 5,97$ ;  $p < 0,001$ ). Сравнение изменений маркеров активности РА после лечения I и II групп показало, что статистически значима была разница по улучшению показателей  $TNF\alpha$  и DAS28 во II группе ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что DAS28 во II группе снижался на 16 % больше по сравнению с показателем I группы.

Таблица 2

**Динамика маркеров иммунно-воспалительной активности РА в исследуемых группах Me (LQ; UQ)**

| Показатели  | I группа (n = 43)   |                       |            | II группа (n = 41)   |                       |            | U    | p     |
|-------------|---------------------|-----------------------|------------|----------------------|-----------------------|------------|------|-------|
|             | До                  | После                 | Прирост, % | До                   | После                 | Прирост, % |      |       |
| СОЭ, мм/час | 28<br>(18; 35,5)    | 20*<br>(13,5; 28)     | -29        | 25<br>(15; 33)       | 18*<br>(12; 20,5)     | -28        | 1,05 | 0,078 |
| СРБ, мг/мл  | 18,1<br>(10; 36,3)  | 13,9*<br>(6; 25,65)   | -23        | 18,1<br>(12,9; 24,3) | 11,3*<br>(8,15; 14)   | -38        | 2,01 | 0,045 |
| TNFα, пг/мл | 2,1<br>(1,75; 2,8)  | 2*<br>(1,5; 2,5)      | -5         | 1,9<br>(1,3; 2,3)    | 1,6*<br>(1,05; 1,95)  | -17        | 2,31 | 0,013 |
| DAS28       | 4,9<br>(4,22; 5,59) | 4,65*<br>(4,08; 5,26) | -5         | 4,87<br>(3,84; 5,78) | 3,66*<br>(3,32; 4,37) | -21        | 2,14 | 0,02  |

*Примечание:* \* — отличия достоверны после лечения в пределах одной группы по критерию Вилкоксона (W),  $p < 0,05$

Таким образом, включение спиронолактона в комплексную терапию РА в течение 12 месяцев приводило к улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (увеличивает показатели ЭЗВД на 15 %, ЭНВД на 10 % и К на 50 %), по сравнению со стандартной терапией, способствовало снижению концентрации ICAM-1 в крови на 17 %, а уровня VEGF в крови на 30 %; снижало СРБ на 15 %, TNFα на 12 % в отличие от стандартной терапии. Комплексная терапия позволила снизить DAS28 на 1,2, что согласно критериям EULAR эффективности лечения РА считается удовлетворительным.

Включение АМР в комплексную терапию РА приводит к уменьшению выработки АЛД, обладающего провоспалительными и пролиферативными эффектами [9, 10, 13]. Это в свою очередь приводит к снижению экспрессии провоспалительного ЦК TNFα — инициирующего каскад реакций аутоиммунного воспаления и способствующего хронизации заболевания [2, 14]. Уменьшение выработки СРБ способствует не только снижению активности аутоиммунного воспаления (положительная динамика индекса DAS28), но и сосудистого поражения эндотелия [5, 14]. Снижение концентрации маркеров ЭД (ICAM-1 и VEGF) в крови улучшает показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и снижает риск развития висцеральных осложнений при РА [6, 8].

*Выводы.* Применение спиронолактона в комплексной терапии РА в течение года способствовало эффективному снижению маркеров аутоиммунного воспаления, улучшало показатели ЭД и значительно снижало индекс активности заболевания по сравнению со стандартной терапией.

#### *Список литературы*

1. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST\_RA study / A. Naranjo [et al.] // Arthritis Res. Ther. — 2008. — Vol. 10. — P. 30.
2. Насонов Е. Л. Ревматология : клинические рекомендации / Е. Л. Насонов. — 2-е изд. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 345 с.
3. Ребров А. П. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом / А. П. Ребров, Н. М. Никитина // Клин. медицина. — 2008. — № 2. — С. 56–59.
4. Лелюк В. Г. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патологии : методическое руководство / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — М., 2005. — 40 с.
5. Современные маркеры взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [Электронный ресурс] / Е. Н. Воробьева [и др.] //

- Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2014. — № 2.  
— Режим доступа : ([http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1295](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1295)). — Дата обращения : 30.03.2015.
6. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. / W. Foster [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48 (3). — P. 285-288.
  7. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis / P. A. Klimiuk [et al.] // *Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 804-809.
  8. Taylor P. C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy / P. C. Taylor // *Rheumat.* — 2005. — Vol. 44 (6). — P. 721-728.
  9. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via mineralocorticoid receptor-independent action involving the consecutive activation of Gα13, c-Src, the insulin-like growth factor-I receptor, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt / S. Bunda [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (24). — P. 16633-47.
  10. Seredyuk V. Role of Aldosterone, Mitogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease / V. Seredyuk // *The Pharma Innovation Journal*. — 2013. — Vol. 2 (5). — P. 36-40.
  11. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 709-717.
  12. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients / C. Savoia [et al.] // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 432-439.
  13. Atlas S. A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition / S. A. Atlas // *J. Manag. Care Pharm.* — 2007. — Vol. 13 (8) (Suppl. S-b). — P. S9—S20.
  14. Ханмурзаева Н. Б. Взаимосвязь уровня цитокинов со степенью повышения артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / Н. Б. Ханмурзаева, С. Н. Маммаев // *Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание*. — 2013. — № 6. — Режим доступа : ([http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1206](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1206)). — Дата обращения : 30.03.2015.

# INFLUENCE OF SPIRONOLACTONUM ON INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MARKERS OF INFLAMMATIONS AT PATIENTS WITH PSEUDORHEUMATISM

*E. B. Komarova*

*SE «Lugansk State Medical University» (Lugansk, the Ukraine)*

Indicators of endothelial regulation of vascular tonus, levels of molecule of intercellular adhesion and vascular endothelial factor of increase, and also immune and inflammatory markers before complex treatment with usage of Spironolactonum in dose of 25-50 mg per day within 12 months were investigated at 94 patients with pseudorheumatism with raised maintenance of Aldosteronum in blood. Complex therapy of pseudorheumatism improved indicators of endothelial regulation of vascular tonus on 15 % more effectively, promoted depression of concentration of ICAM-1 on 17 % and VEGF on 30%, reduced the level of S-reactive protein on 15 % and alpha tumor necrosis factor on 12% unlike standard therapy. Complex therapy allowed lowering an index of pseudorheumatism activity of DAS28 on 16 % more than standard therapy.

**Keywords:** pseudorheumatism, endothelial dysfunction, Aldosteronum, Spironolactonum, inflammation markers, disease activity.

---

## About authors:

**Komarova Elena Borisovna** — candidate of medical science, assistant professor of internal medicine chair of postdegree education faculty at SE «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine, office phone: +380509723993, e-mail: elbelcom@ua.fm

## List of the Literature:

1. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST\_RA study / A. Naranjo [et al.] // Arthritis Res. Ther. — 2008. — Vol. 10. — P. 30.
2. Nasonov E. L. Rheumatology : clinical references / E. L. Nasonov. — 2nd prod. — M.: GEOTAR-media, 2010. — 345 p.
3. Rebrov A. P. Risk factors of cardiovascular pathology at patients with pseudorheumatism / A. P. Rebrov, N. M. Nikitina // Clin. medicine. — 2008. — N 2. — P. 56-59.
4. Lelyuk V. G. Ultrasonic assessment of condition of peripheric arterial system in norm and at pathologists: methodical management / V. G. Lelyuk, S.E. Lelyuk. — M., 2005. — 40 p.
5. Modern markers of interrelation of cardiovascular diseases and metabolic syndrome [electron resource] / E. N. Vorobyova [etc.] // Medicine and education in Siberia: online scientific journal. — 2014. — N 2. — Access mode : ([http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1295](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1295)). — Access date : 30.03.2015.
6. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers

- of endothelial damage/dysfunction / W. Foster [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48 (3). — P. 285-288.
7. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis / P. A. Klimiuk [et al.] // *Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 804-809.
  8. Taylor P. C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy / P. C. Taylor // *Rheumat.* — 2005. — Vol. 44 (6). — P. 721-728.
  9. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via mineralocorticoid receptor-independent action involving the consecutive activation of Galpha13, c-Src, the insulin-like growth factor-I receptor, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt / S. Bunda [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (24). — P. 16633-47.
  10. Seredyuk V. Role of Aldosterone, Mitogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease / V. Seredyuk // *The Pharma Innovation Journal*. — 2013. — Vol. 2 (5). — P. 36-40.
  11. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 709-717.
  12. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients / C. Savoia [et al.] // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 432-439.
  13. Atlas S. A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition / S. A. Atlas // *J. Manag. Care Pharm.* — 2007. — Vol. 13 (8) (Suppl. S-b). — P. S9—S20.
  14. Khanmurzayeva N. B. Interrelation of the level of cytokines with extent of rising of arterial pressure at patients with essential arterial hypertension [electron resource] / N. B. Hanmurzayeva, S. N. Mammayev // *Medicine and education in Siberia: online scientific journal*. — 2013. — N 6. — Access mode : ([http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1206](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1206)). — Date of the address : 30.03.2015.