

Abstract

N. G. Ryndina,

State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", 20, Vinter blvd., 69096 Zaporizhzhia, Ukraine

CORRECTION OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AND LEFT VENTRICULAR REMODELING PROCESSES IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Rheumatoid arthritis (RA) is recognized as an independent cardiovascular risk factor. The presence of arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis is associated with an unfavorable prognosis; the combination of diseases significantly interrelates to the course of each one. An important issue is the selection of complex therapy to correct diastolic dysfunction and left ventricular remodeling processes.

The study involved 60 patients with RA in combination with hypertension, who were divided into two groups: group I and group II of 30 people each. All patients received basic therapy for RA, NSAIDs and GK. The control group III included 30 almost healthy people. Patients of group I additionally received ramipril 10 mg daily and amlodipine 5–10 mg daily.

All patients from group I also received atorvastatin 20 mg daily and metabolic therapy of Mildronate 5 ml 0.5 g/5 ml intravenous drip per 200 ml sodium chloride solution 0.9 % once a day for ten days, followed by a switch to capsules Mildronate 250 mg at a dose of 500 mg per day for 3 months. After repeated examination three months later, the patients of group I showed a decrease in myocardial mass index by 8.86 % ($p < 0.05$), decreased size of the left atrium by 5.52 % ($p < 0.05$), improved diastolic function: 13.33 % of patients showed normalization, and 6,67 % had type II diastolic dysfunction transition to type I ($p < 0.05$). Also in the patients of group I with fluid in the pericardial cavity there was a decrease in the final diastolic size of the circular rim of the fluid by 46.6 % ($p < 0.05$). Patients in group II showed an increase in myocardial mass index by 3.33 %, size of the left atrium by 8.68 % ($p < 0.05$) and the number of patients with diastolic dysfunction increased by 10 % ($p < 0.05$). The size of the circular rim of fluid in the patients of group II with fluid in the pericardial cavity increased by 6.67 % ($p < 0.05$).

It can be concluded that such a scheme is relevant and can be recommended in order to select rational complex therapy in patients with RA in combination with hypertension.

Keywords: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, diastolic dysfunction, left ventricular remodeling, metabolic therapy.

Corresponding author: ryndina30@gmail.com

Резюме

Н. Г. Риндіна,
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», бульвар Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096

КОРЕКЦІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ревматоїдний артрит (РА) визнаний незалежним фактором кардіо-оваскулярного ризику. Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) асоціюється з несприятливим прогнозом, поєднання захворювань істотно взаємообтяжує перебіг кожного з них. Актуальним питанням залишається підбір комплексної терапії з метою корекції діастолічної дисфункції та процесів ремоделювання ЛШ.

Обстежено 60 хворих на РА в поєднанні з АГ, які були розділені на дві групи I групи та II групи по 30 чоловік. Усі хворі отримували базисну терапію лікування РА, НПЗП та ГК. Контрольна III група практично здорові люди 30 пацієнтів. Пацієнти I групи додатково до базисної терапії отримували гіпотензивну терапію: інгібітор АПФ раміприл 10 мг на добу та блокатор кальцієвих каналів амлодипін 5–10 мг на добу. Разом з цим усі пацієнти I групи приймали аторвастатин 20 мг на добу та метаболічну терапію Мілдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 % один раз на добу протягом десяти днів, з подальшим переходом на прийом капсул Мілдронат 250 мг, в дозі 500 мг на добу, протягом 3-х місяців.

При повторному обстеженні, через три місяці, у пацієнтів I групи відмічалось зменшення індексу маси міокарда на 8,86 % ($p < 0,05$), зменшення розміру лівого передсердя на 5,52 % ($p < 0,05$) та покращення діастолічної функції, у 13,33 % пацієнтів відмічалась нормалізація, а у 6,67 % перехід діастолічної дисфункції II типу в I тип ($p < 0,05$). Також у пацієнтів I групи, у яких була виявлена рідина в порожнині перикарда, відмічалось зменшення кінцево діастолічної товщини циркулярного обідка рідини на 46,6 % ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи відмічалось збільшення індекса маси міокарда на 3,33 %, розміру лівого передсердя на 8,68 % ($p < 0,05$) та на 10 % збільшився відсоток пацієнтів з діастолічною дисфункцією ($p < 0,05$). Товщина циркулярного обідка рідини у пацієнтів II групи, у яких була виявлена рідина в порожнині перикарда, збільшилась на 6,67 % ($p < 0,05$).

Можна зробити висновок, що така схема є актуальною і може бути рекомендована з метою підбору раціональної, комплексної терапії у хворих на РА в поєднанні з АГ.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, діастолічна дисфункція, ремоделювання лівого шлуночка, метаболічна терапія.

Резюме

Н. Г. Рындина,
ГУ «ЗМАПО МЗ Украины», бульвар Винтера, 20, г. Запорожье, 69096

КОРРЕКЦИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ревматоидный артрит (РА) признан независимым фактором кардиоваскулярного риска. Наличие артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, сочетание заболеваний существенно взаимоотяго-

щает течение каждого. Актуальным вопросом остается подбор комплексной терапии с целью коррекции диастолической дисфункции и процессов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Обследовано 60 больных РА в сочетании с АГ, которые были разделены на две группы I группу и II группу по 30 человек. Все больные получали базисную терапию лечения РА, НПВП и ГК. Контрольная III группа практически здоровые люди 30 пациентов. Пациенты I группы дополнительно к базисной терапии получали гипотензивную терапию: ингибитор АПФ рамиприл 10 мг в сутки и блокатор кальциевых каналов амлодипин в средней дозе 7,5 мг в сутки. Также все пациенты I группы получали аторвастатин 20 мг в сутки и метаболическую терапию Милдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутривенно капельно на 200 мл раствора натрия хлорида 0,9 % один раз в сутки на протяжении десяти дней, с последующим переходом на прием капсул Милдронат 250 мг в дозе 500 мг в сутки в течение 3-х месяцев.

При повторном обследовании, через три месяца у пациентов I группы отмечалось уменьшение индекса массы миокарда на 8,86 % ($p < 0,05$), уменьшение размера левого предсердия на 5,52 % ($p < 0,05$) и улучшение диастолической функции, в 13,33 % пациентов отмечалась нормализация, а в 6,67 % переход диастолической дисфункции II типа в I тип ($p < 0,05$). Также у пациентов I группы, у которых была обнаружена жидкость в полости перикарда, отмечалось уменьшение конечного диастолического размера циркулярного ободка жидкости на 46,6 % ($p < 0,05$). У пациентов II группы отмечалось увеличение индекса массы миокарда на 3,33 %, размера левого предсердия на 8,68 % ($p < 0,05$) и на 10 % увеличился процент пациентов с диастолической дисфункцией ($p < 0,05$). Размер циркулярного ободка жидкости у пациентов II группы, у которых была обнаружена жидкость в полости перикарда, увеличился на 6,67 % ($p < 0,05$).

Можно сделать вывод, что такая схема актуальна и может быть рекомендована с целью подбора рациональной, комплексной терапии у больных РА в сочетании с АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, ремоделирование левого желудочка, метаболическая терапия.

Автор, відповідальний за листування: ryndina30@gmail.com

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) реєструється у всіх країнах світу, у всіх вікових етнічних і расових групах, вражаючи приблизно 0,5–2 % дорослого населення в найбільш працездатному віці (частіше 35–55 років). Частота розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) при ревматоїдному артриті коливається від 18 % до 70,5 % за різними даними [1]. Поширеність збільшується пропорційно тривалості та тяжкості перебігу ревматоїдного артриту (РА). Поєднання захворювань суттєво взаємообтяжують перебіг кож-

ного. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА на 50 % вище, ніж у загальній популяції, а ризик розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) вище в 1,7 разів [2]. Прояви кардіоваскулярної патології при РА мають ряд відмінних рис, що включають високу частоту безбольової ішемії, малосимптомний перебіг, атипичну маніфестацію серцево-судинних подій [8]. Це обумовлено хронічним запальним процесом, підвищенням рівня прозапальних цитокінів, С-реактивного протеїну та постійним прийомом кардіотоксичних препаратів [3, 4]. Діастолічна дисфункція (ДД) є важли-

вим предиктором ХСН, може тривалий час перебігати безсимптомно, тому дуже важливо раннє її виявлення і своєчасна корекція [5; 6; 7].

Мета дослідження: покращити комплексну схему лікування хворих на РА в поєднанні з АГ з акцентом корекції діастолічної дисфункції та процесів ремоделювання ЛШ.

Матеріали та методи дослідження

В групу дослідження включили 60 хворих на РА в поєднанні з АГ, які були розділені на дві групи: першу (І група) та другу (ІІ група) по 30 хворих. Усі хворі отримували базисну терапію лікування РА, НПЗП та ГК. Контрольна третя група (ІІІ група) включала практично здорових пацієнтів 30 чоловік. Усі пацієнти І групи додатково до базисної терапії РА отримували гіпотензивну терапію інгібітор АПФ раміприл в дозі 10 мг на добу та блокатор кальцієвих каналів амлодипін в середній дозі 7,5 мг на добу. Разом з цим усі пацієнти І групи приймали аторвастатин 20 мг на добу та метаболічну терапію: Мілдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 % один раз на добу протягом десяти днів, з подальшим переходом на прийом капсул Мілдронат 250 мг, в дозі 500 мг на добу, протягом 3-х місяців. Пацієнти ІІ групи отримували тільки базисну терапію лікування РА, НПЗП, ГК. Пацієнти І та ІІ групи були співставимі по віковим показникам, гендерною ознакою, ступеням активності запального процесу, тривалістю захворювання, індексом маси тіла, ступеням АГ та середньою дозою базисної і ГК терапії.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу ГХ ІІ стадії згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013, та Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2012; Наявність встановленого діагнозу РА згідно з критеріями ACR/EULAR 2010 року та згідно з Наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит»; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення); наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення хворих з дослідження: верифікований діагноз ішемічної хвороби серця; АГ ІІІ стадії; вторинні форми АГ; порушення ритму; клінічні ознаки серцевої недостатності

ПБ–ІІІ ст; цукровий діабет; гіпотиреоз; ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м; ожиріння 3–4 ступенів; онкологічні захворювання; попередня тепрапія мілдронатом, раміприлом та аторвастатином до моменту включення в дослідження; відмова від участі в дослідженні.

Усім хворим було проведено комплексне обстеження при первинному огляді та повторно через три місяці. Проводилось загальне клінічне обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ) в динаміці, електрокардіограма (ЕКГ), ехокардіоскопія (ЕКС) за допомогою ультразвукового апарату «ULTIMA PRO-30» м. Харків за стандартним протоколом у М- та В-режимах, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, ліпідограма, С-реактивний протеїн). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 6,0. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного (М) та інтерквартильних інтервалів, якісні показники — у вигляді абсолютних значень і відсотків. Достовірність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію *t* Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження

Пацієнти І групи 30 чоловік: 24 жінки (80 %) та чоловіки 6 (20 %) , середній вік 57,4 ± 4,07 р., середня активність за шкалою DAS 28 4,48 ± 0,37, середнє ШОЕ 31,7 ± 4,59 мм в год. Тривалість хвороби РА в середньому 7 років. Тривалість АГ 11 років. Середня доза метотрексату 12,5 (10; 15) мг на тиждень. Середня добова доза ГК за метілпреднізолоном 6 мг/добу. Пацієнти ІІ групи 30 чоловік: 26 жінки (86,67 %) та чоловіки 4 (13,33 %), середній вік 54,7 ± 4,19 р., середня активність за шкалою DAS28 4,53 ± 0,36, середнє ШОЕ 32,23 ± 5,03 мм в год. Тривалість хвороби РА в середньому 7,5 років. Тривалість АГ 9 років. Середня доза метотрексату 11,5 (10; 15) мг на тиждень. Середня добова доза ГК за метілпреднізолоном 5,5 мг/добу.

При первинному обстеженні за даними ЕКГ та ЕКС гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) виявлена у 29 пацієнтів І групи та у 28 пацієнтів ІІ групи. Ексцентрична гіпертрофія у 3 пацієнтів І групи (10 %) та у 3 пацієнтів ІІ групи (10 %). Концентрична гіпертрофія у 22 пацієнтів І групи (73,33 %) та 22 пацієнтів ІІ групи (73,33 %). Концентричне ремоделювання у 4 (13,33 %) пацієнтів І групи та 3 пацієнтів ІІ групи (10 %).

Нормальна структура міокарду у 1 пацієнта I групи (3,33 %) та 2 пацієнтів II групи (6,67 %).

На фоні проведеного лікування, при повторному обстеженні через 3 місяці, у пацієнтів I групи за даними ЕКС відзначалась позитивна динаміка: товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) зменшилась на 8,3 % у 7 пацієнтів, а товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ)

зменшилась на 9,5 % у 6 пацієнтів ($p < 0,05$), індекс маси міокарда зменшився на 8,86 % ($p < 0,05$), розмір лівого передсердя зменшився на 5,52 % ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи відзначалась негативна динаміка: у 8 пацієнтів збільшення товщини МШП на 3,33 % ($p < 0,05$), збільшився розмір лівого передсердя на 8,68 % ($p < 0,05$) та індекс маси міокарда на 3,69 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Динаміка показників ЕКС у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування протягом 3-х місяців

	I група n = 30 пацієнтів		II група n = 30 пацієнтів	
	Первинне обстеження	Повторне Обстеження Через 3 міс.	Первинне обстеження	Повторне Обстеження Через 3 міс.
Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ)	264,81 ± 56,44	239,49 ± 59,77 ($p < 0,05$)	258,79 ± 55,04	264,36 ± 51,22 ($p < 0,05$)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ)	136,72 ± 34,90	124,05 ± 32,44 ($p < 0,05$)	139,14 ± 31,04	142,15 ± 29,2 ($p < 0,05$)
Товщина міжшлуночкової перетинки (см)	1,30 ± 0,10	1,25 ± 0,09 ($p < 0,05$)	1,26 ± 0,08	1,29 ± 0,08 ($p < 0,05$)
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (см)	1,37 ± 0,17	1,30 ± 0,16 ($p < 0,05$)	1,25 ± 0,04	1,27 ± 0,05 ($p < 0,05$)
Фракція викиду (%)	51,66 ± 6,01	55,27 ± 6,76	52,31 ± 7,89	51,07 ± 11,07 ($p < 0,05$)
Розмір лівого передсердя (ЛП)	2,90 ± 0,56	2,74 ± 0,52 ($p < 0,05$)	2,85 ± 0,49	2,88 ± 0,49 ($p < 0,05$)

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка виявлена у 26 хворих I групи та 27 хворих II групи при первинному обстеженні. На фоні проведеної терапії у 4 пацієнтів (13,33 %) I групи відзначалась нормалізація діастолічної функції, а у

2 пацієнтів (6,67 %) перехід діастолічної дисфункції II типу в I тип ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи при повторному обстеженні негативна динаміка: на 10 % збільшився відсоток пацієнтів з діастолічною дисфункцією ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Динаміка показників діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування

Діастолічна функція	I група n = 30 пацієнтів		II група n = 30 пацієнтів	
	Первинне обстеження	Повторне Обстеження Через 3 міс.	Первинне обстеження	Повторне Обстеження через 3 міс.
Норма	4 (13,33 %)	8 (26,67 %) ($p < 0,05$)	6 (20 %)	3 (10 %) ($p < 0,05$)
Діастолічна дисфункція I типу	20 (66,67 %)	18 (60 %) ($p < 0,05$)	17 (56,67 %)	20 (66,67 %) ($p < 0,05$)
Діастолічна дисфункція II типу	6 (20 %)	4 (13,33 %) ($p < 0,05$)	7 (23,33 %)	7 (23,33 %) ($p < 0,05$)

У 6 пацієнтів (20 %) І групи та 4 пацієнтів (13,33 %) ІІ групи виявлена рідина в порожнині перикарда. У пацієнтів І групи при первинному обстеженні середня товщина циркулярного обідка рідини $0,88 \pm 0,12$ см, у пацієнтів ІІ групи $0,85 \pm 0,25$ см. На фоні проведеної терапії кінце-

во діастолічна товщина циркулярного обідка рідини пацієнтів І групи зменшилась на 46,6 % ($p < 0,05$). У пацієнтів ІІ групи при повторному обстеженні товщина циркулярного обідка рідини збільшилась на 6,67 % ($p < 0,05$).

Висновки

1. Використання в схемі лікування комплексної терапії, з включенням гіпотензивної терапії раміприлом та амлодипіном, з використанням аторвастатину та метаболічної терапії мілдронатом у хворих на РА в поєднанні з АГ дозволяє достовірно зменшити процеси ремоделювання ЛШ.

2. Комплексна терапія суттєво зменшує

прояви діастолічної дисфункції міокарда, що дозволяє знизити ризики подальших серцево-судинних ускладнень та прогресування серцевої недостатності.

3. На фоні прийому комплексної терапії відзначається достовірно зменшення проявів перикардиту, зменшення кінцево діастолічної товщини циркулярного обідка рідини в перикарді.

References (список літератури)

1. Dougados M, Soubrier M, Antunez A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:62-68.
2. Zegkos T, Kitis G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2016; 3: 86–101.
3. McMaster W, Kirabo A, Madhur M, Harrison D. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015; 116:1022-1033.
4. Yndestad A, Damas J, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007; 9:236-241.
5. Sharma A, Kaushik R, Kaushik RM, Kakkar R. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis—a case-control study. *Modern Rheumatology.* 2015; 25(4):552-557.
6. Mokotedi L, Gunter S, Robinson C, Norton R, Woodiwiss AG, Tsang L, Dessein PH, Millen AM. The Impact of Different Classification Criteria Sets on the Estimated Prevalence and Associated Risk Factors of Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2017. Retrieved from: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2017/2323410/> ID 2323410, 13 pages.
7. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I, Beqiri A. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *International Journal of Clinical Practice.* 2016; 60(6):683-688.
8. Kirilova IG, Novikova DS, Popkova TV, Gorbunova NU, Markelova IE, Korsakova YO, Volkova AE, Aleksandrova EN, Novikov AA, Fomichova OA. [Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis prior to the appointment of basic anti-inflammatory therapy]. *Therapeutic archive.* 2015; 87(5):16-23.

(received 03.01.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 03.01.2019, опубліковано 29.03.2019)