

УДК 612.12-008. 331.1:616.72-002.77:616.124.2]-073.432.19

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.179350

МАРКЕРИ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ З ДІАСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Н. Г. Риндіна

Вступ. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) ранній розвиток серцево-судинних ускладнень обумовлений хронічним системним запаленням, високим рівнем прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Мета дослідження. З метою ранньої діагностики ускладнень дослідити діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на АГ в поєднанні з РА та визначити цінність показників ПОЛ, ендотеліальної функції (ЕФ), маркерів системної запальної відповіді щодо порушення діастолічної функції ЛШ, та виявлення випоту в порожнину перикарда.

Матеріали і методи. Обстежено 96 пацієнтів з АГ II стадії в поєднанні з РА, 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії та 31 практично здорових осіб. Пацієнтам проводили ехокардіоскопію, визначали рівні ізольованих подвійних зв'язків, шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, маленового альдегіду, вітамінів А, Е, каталази, асиметричного диметиларгеніну (АДМА), інтерлейкіну-1 бета (ІЛ 1-В), інтерлейкіну-10 (ІЛ 10), високочутливого С-реактивного білку (ВЧ СРБ) та рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

Результати. Медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ, маленового альдегіду, АДМА, ІЛ 1-В, ІЛ 10 та ВЧ-СРБ в підгрупі хворих на АГ в поєднанні з РА з діастолічною дисфункцією ЛШ були вищі на 24,4 %, 25,2 %, 20,4 %, 17,6 %, 21,4 %, 16,3 %, 35,3 %, 24,3 % та 52,6 % відповідно, проти показників хворих з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,05$).

Висновки. Найбільша предикторна цінність щодо порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ в поєднанні з РА виявлена у показника ІЛ 1-В, АУС 0,882, чутливість 72,15 %, специфічність 100 % при оптимальній точці розподілу $> 9,67$ пг/мл, а щодо виявлення рідини в порожнині перикарда у показника АДМА АУС 0,913 при оптимальній точці розподілу $> 0,841$ μмоль/л, чутливість 94,12 %, специфічність 85,53 %

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, діастолічна функція лівого шлуночка, перекисне окислення ліпідів, ендотеліальна дисфункція

Copyright © 2019, N. Ryndina.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті при ревматоїдному артриті (РА) на 50 % вище, ніж у загальній популяції. У хворих на РА артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється з несприятливим прогнозом, і більш раннім розвитком серцево-судинних ускладнень. АГ є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у хворих на РА, за даними міжнародного дослідження COMORA [1, 2].

Розвитку серцево-судинних ускладнень сприяє хронічне системне запалення, високий рівень прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Вільні радикали грають роль вторинних месенджерів при активації ряду внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, руйнують мембрани клітин, сприяють модифікації білків та ДНК, порушують електролітний обмін шляхом ПОЛ, що призводить до ремоделювання міокарда, порушення процесів релаксації та розвитку діастолічної дисфункції [3, 4]. Тривалий запальний процес призводить також до розвитку ендотеліальної дис-

функції та зниженню активності антиоксидантної системи. А ендотеліальна дисфункція підсилює ішемію і призводить до ще більшого утворення перекисних радикалів [5, 6]. При проведенні метааналізу 25 досліджень, в яких були включені 5 836 пацієнта з РА, було доведено що ревматоїдний артрит є незалежним чинником розвитку діастолічної дисфункції (ДД) [7]. ДД є важливим предиктором хронічної серцевої недостатності, може тривалий час протікати безсимптомно, тому у хворих на АГ в поєднанні з РА доцільно виявляти ДД якомога раніше для своєчасного проведення заходів, здатних уповільнити прогресування хронічної серцевої недостатності [8, 9].

Мета дослідження: З метою ранньої діагностики ускладнень дослідити діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на АГ в поєднанні з РА та визначити цінність показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), ендотеліальної функції (ЕФ) та маркерів системної запальної відповіді щодо порушення діастолічної функції ЛШ, та виявлення випоту в порожнину перикарда.

2. Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі кафедри терапії клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України», відбір пацієнтів проводився в ревматологічному та терапевтичному відділенні КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» Запорізької міської ради з 2016 по 2018 роки. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 96 пацієнтів з АГ II стадії в поєднанні з РА, 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії та 31 практично здорових осіб.

Критерії включення в дослідження: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу АГ II стадії; наявність встановленого діагнозу РА, який розвився після дебюту АГ (для пацієнтів основної групи); інформована згода пацієнтів для подальшого спостереження; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення) для хворих основної групи.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: встановлений діагноз ішемічної хвороби серця; АГ III стадії; вторинні форми АГ; клінічні ознаки серцевої недостатності II Б – III ст., гемодинамічно значущі порушення ритму та вади серця; цукровий діабет та гіпотиреоз; порушення функції нирок ШКФ <60 мл/хв./1,73 м; ожиріння 3–4 ступенів; онкологічні захворювання;

При проведенні діагностичних заходів спираліся на протоколи МОЗ України наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит» [10]; рекомендаціями Асоціації ревматологів України та ACR/ EULAR 2010 року; протоколом діагностики та лікування згідно з Наказом № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», рекомендаціями Української асоціації кардіологів та ESC 2018 року.

До основної першої групи (I групи) увійшли 93 пацієнта з АГ II стадії в поєднанні з РА, з них 15 (16,13 %) чоловіків та 78 (83,87 %) жінок. З АГ I ступеня 63 пацієнта, та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Середній вік 56 (51; 61) років. Активність за шкалою DAS 28 4,64 [4,24; 4,88] балів відповідала середній активності процесу, середня тривалість АГ у пацієнтів I групи 9 (8; 10) років, середня тривалість РА 6 [4; 7] років. До контрольної другої групи (II групи) увійшли 45 пацієнтів з АГ II стадії з них 10 (20 %) чоловіків та 36 (80 %) жінок, середня тривалість АГ також 9 [8; 10] років. Середній вік 56 [54; 59] років. З АГ 1 ступеня 30 пацієнтів, та з АГ 2 ступеня 15 пацієнтів. До контрольної третьої групи (III групи) увійшли 31 практично здорова особа, 7 (22,58 %) чоловіків та 24 (77,42 %) жінки. Середній вік 54 [51; 58] роки. Групи були відповідні за віком та гендерною ознакою ($p=0,16$).

Усім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження на апараті Ultima PRO 30 (Україна) у М-

та В- режимах ехолакації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 МНз за загальноприйнятими методиками EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (The American Society of Echocardiography) [11]. Для дослідження діастолічної функції ЛШ визначали: peak A wave (A) velocity максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (м/с), peak E wave (E) velocity максимальну швидкість кровотоку в період систоли передсердь (м/с), E/A ratio (A/E) – співвідношення E до A максимальних швидкостей потоку, IVRT – час ізвольомічного розслаблення ЛШ (мс), DT- час сповільнення раннього діастолічного наповнення (с), MV Mean Velocity (e') – ранню діастолічну швидкість руху мітрального кільця (м /sec) та E/e' ratio – співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення E до швидкості мітрального кільця e'. Стан процесів ПОЛ оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів ПОЛ: ізольованих подвійних зв'язків, шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду. З метою оцінки антиоксидантної системи визначали рівень вітамінів А, Е та каталази. Дієнові кон'югати визначали методом В. Б. Гаврилова (1988 р.) з використанням спектрофотометра СФ-46. Гідроперекісі ліпідів екстрагували з плазми сумішшю гептан- ізопропіловий спирт. Концентрацію малонового альдегіду визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою по утворенню тримежинового комплексу з максимальним поглинанням 532 нм, молярним коефіцієнтом екстинкції $1,58 \times 10^5$ М см. Отримані дані розраховували на 1мл плазми. Використовували фотоелектроколометр КФК-2. З метою дослідження антиоксидантної системи визначали рівні вітамінів А і Е методом Томсона в модифікації Р.Г. Черняускіне (1983р). Концентрацію вітамінів розраховували на 1 мл сироватки. Визначення рівня каталази здійснювали методом М. А. Королюк та співавторів (1988р). Вимірювання оптичної щільності проводили на спектрофотометрі СФ-46.

З метою оцінки ендотеліальної функції судин визначали концентрацію асиметричного диметиларгеніну (АДМА) в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів «ADMA Xpress ELISA Kit» ЗАТ «Биохим-Мак» (Росія) та рівень кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_x) в крові, метод визначення базувався на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх в реакції з реактивом Гріса.

Концентрацію інтерлейкіну-1 бета (ІЛ 1-В), інтерлейкіну-10 (ІЛ 10) та високочутливого С-реактивного білку (ВЧ СРБ) в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 бета-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» та «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» АТ «Вектор-бест» (Росія).

Статистичну обробку здійснювали з використанням пакета програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016) і Apache Open Office (version 4.1,

ліцензії GNU GPL). Дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me [Q25; Q75]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості (p) нижче 0,05. Використовували ROC-аналіз з метою визначення оптимальної точки поділу параметрів, при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та його 95 % ДІ, чутливість (Se) і специфічність (Sp). Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. Виявлення оптимальної точки поділу параметрів проводили за допомогою Youden index.

3. Результати дослідження

При проведенні ЕКС достовірної різниці між показниками діастолічної функції лівого шлуночка пацієнтів з АГ в поєднанні з РА та пацієнтів з АГ не виявлено (p>0,05) (табл. 1).

За типом трансмітрального потоку в групі хворих на АГ в поєднанні з РА з нормальним кровотоком було 14 (15,1 %) пацієнтів, з типом порушення релаксації 59 (63,4 %) пацієнтів, з псевдонормальним типом 20 (21,5 %) пацієнтів. В групі хворих на АГ з нормальним кровотоком було 9 (20 %) пацієнтів, з типом порушення релаксації 27 (60 %) пацієнтів, псевдонормальним типом 9 (20 %) пацієнтів.

Всім пацієнтам основної групи хворим на АГ в поєднанні з РА проводили визначення рівня ізолюваних подвійних зв'язків, шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, малонового альдегіду, вітамінів А і Е, каталази, ІЛ 1-В, ІЛ 10, ВЧ СРБ, метаболітів оксиду азоту та АДМА. Показники були проаналізовані в залежності від наявності діастолічної дисфункції (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ, вітаміну А, Е, каталази, ендотеліальної функції та маркерів системної запальної відповіді у хворих на АГ в поєднанні з РА в залежності від наявності діастолічної дисфункції ЛШ (Me [25 ;75], n=93).

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на АГ + РА з діастолічною дисфункцією ЛШ (n=79)	Хворі на АГ + РА з нормальною діастолічною функцією (n=14)	p-рівень
Ізолювані подвійні зв'язки, у.о./мл	27,1 [22,6; 29,4]	20,35 [18,1; 24,3]	p<0,01
Дієнові кон'югати, у.о./мл	29,2 [23,6; 32,6]	21,85 [17,8; 27,2]	p<0,01
Дієнові кетони, у.о./мл	4,9 [4,2; 5,6]	3,9 [3,7; 4,3]	p<0,01
Шифові основи, у.о./мл	17 [14; 20]	14 [12; 15]	p=0,001
Малоновий альдегід, нмоль/мл	4,76 [4,2; 5,5]	3,74 [3,61; 4,55]	p=0,001
Вітамін А, мкмоль/л	1,48 [1,21; 1,69]	1,81 [1,59; 1,98]	p<0,01
Вітамін Е, мкмоль/л	9,51 [8,11; 12,6]	13,1 [12,3; 15,1]	p<0,01
Каталаза, мкат/л	16,2 [13,4; 18,6]	18,7 [16,4; 20,5]	p<0,01
NO _x , мкмоль/л	14 [12; 16]	22,2 [20,4; 23]	p<0,01
NO ₂ , мкмоль/л	5 [4; 6,5]	8 [7; 9]	p=0,01
NO ₃ , мкмоль/л	8,5 [8; 10,1]	13,5 [12; 14,5]	p<0,01
АДМА, μмоль/л	0,80 [0,72; 0,96]	0,80 [0,72; 0,96]	p<0,01
ІЛ 1-В, пг/мл	17,37 [9,21; 22,52]	6,13 [3,54; 7,69]	p<0,01
ІЛ 10, пг/мл	3,95 [3,23; 4,29]	2,99 [2,85; 3,49]	p<0,01
ІЛ 1-В/ІЛ 10	4,24 [2,49; 5,61]	1,61 [1,25; 2,59]	p<0,01
ВЧ СРБ, мг/л	35 [28,4; 40,4]	16,6 [9,3; 29]	p<0,01

Таблиця 1

Показники діастолічної функції обстежених осіб (Me (25 ;75), n=164)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на АГ + РА (n=93)	Хворі на АГ (n=45)	Практично здорові особи (n=31)	p-рівень
А, мм/с	0,51 [0,47; 0,69]	0,55 [0,46; 0,69]	0,68 [0,65; 0,72]	p ₁₋₂ =1,0 p _{1-3, 2-3} <0,001
Е, мм/с	0,66 [0,61; 0,68]	0,65 [0,52; 0,68]	0,52 [0,50; 0,57]	p ₁₋₂ =1,0 p _{1-3, 2-3} <0,001
А/Е	0,74 [0,72; 1,16]	0,81 [0,70; 1,31]	1,3 [1,27; 1,34]	p ₁₋₂ =0,84 p _{1-3, 2-3} <0,001
IVRT, с	108 [94; 114]	105 [90; 111]	75 [65; 76]	p ₁₋₂ =0,244 p _{1-3, 2-3} <0,001
DT, с	249 [209; 255]	248 [202; 250]	182,5 [175; 190]	p ₁₋₂ =0,239 p _{1-3, 2-3} <0,001
e', м/с	0,081 [0,070; 0,089]	0,086 [0,081; 0,089]	0,096 [0,092; 0,101]	p ₁₋₂ =0,99 p _{1-3, 2-3} <0,001
Е/е'	8,27 [7,47; 9,57]	7,86 [7,36; 8,61]	5,46 [5,25; 5,8]	p ₁₋₂ =0,39 p _{1-3, 2-3} <0,001

Медіани показників ізолюваних подвійних зв'язків 27,1 [22,6; 29,4] у.о./мл, дієнових кон'югатів 29,2 [23,6; 32,6] у.о./мл, дієнових кето-

нів 4,9 [4,2; 5,6] у.о./мл, шифових основ 17 [14; 20] у.о./мл та малонового альдегіду 4,76 [4,2; 5,5] нмоль/мл хворих на АГ в поєднанні з РА з діастолічною дисфункцією ЛШ були достовірно вищі на 24,4 %, 25,2 %, 20,4 %, 17,6 % та 21,4 % відповідно в порівнянні з показниками ізольованих подвійних зв'язків 20,35 [18,1; 24,3] у.о./мл, дієнових кон'югатів 21,85 [17,8; 27,2] у.о./мл, дієнових кетонів 3,9 [3,7; 4,3] у.о./мл, шифових основ 14 [12; 15] у.о./мл та малонового альдегіду 3,74 [3,61; 4,55] нмоль/мл хворих на АГ в поєднанні з РА з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,01$). А медіани показників вітаміну А 1,48 [1,21; 1,69] мкмоль/л, вітаміну Е 9,51 [8,11; 12,6] мкмоль/л та каталази 16,2 [13,4; 18,6] мкат/л хворих на АГ в поєднанні з РА з діастолічною дисфункцією ЛШ були достовірно нижче на 18,2 %, 27,4 % та 13,4 % в порівнянні з показниками вітаміну А 1,81 [1,59; 1,98] мкмоль/л, вітаміну Е 13,1 [12,3; 15,1] мкмоль/л та каталази 18,7 [16,4; 20,5] мкат/л хворих на АГ в поєднанні з РА з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,01$). Медіана показника сумарних метаболітів азоту хворих на РА в поєднанні з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ NO_x 14 [12; 16] мкмоль/л була нижче на 36,9 % в порівнянні з показником хворих на РА в поєднанні з АГ з нормальною діастолічною функцією 22,2 [20,4; 23] мкмоль/л ($p < 0,01$). Медіани показників NO_2 5 [4; 6,5] мкмоль/л та NO_3 8,5 [8; 10,1] мкмоль/л хворих на РА в поєднанні з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ були також достовірно нижче на 37,5 % та 37 % в порівнянні з показниками хворих на РА в поєднанні з АГ з нормальною діастолічною функцією NO_2 8 [7; 9] мкмоль/л та NO_3 13,5 [12; 14,5] мкмоль/л ($p < 0,01$). А медіана показника АДМА у хворих на РА в поєднанні з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ була достовірно вище на 16,3 % в порівнянні з АДМА 0,80 [0,72; 0,96] мкмоль/л хворих на РА в поєднанні з АГ з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,01$). Медіани показників ІЛ 1-В 17,37 [9,21; 22,52] пг/мл, ІЛ 10 3,95 [3,23; 4,29] пг/мл та співвідношення ІЛ 1-В/ ІЛ 10 4,24 [2,49; 5,61] хворих на АГ в поєднанні з РА з діастолічною дисфункцією ЛШ були достовірно вищі на 35,3 %, 24,3 % та 62 % відповідно, в порівнянні з медіанами показників ІЛ 1-В 6,13 [3,54; 7,69] пг/мл, ІЛ 10 2,99 [2,85; 3,49] пг/мл, та співвідношення ІЛ 1-В/ ІЛ 10 1,61 [1,25; 2,59] хворих на АГ в поєднанні з РА з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,01$). Медіана показника ВЧ СРБ 35 [28,4; 40,4] мг/л хворих на АГ в поєднанні з РА з діастолічною дисфункцією ЛШ була також достовірно вище на 52,6 % в порівнянні з медіаною ВЧ СРБ 16,6 [9,3; 29] мг/л хворих на АГ в поєднанні з РА з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,01$).

За допомогою ROC- аналізу визначили цінність показників перикисного окислення ліпідів, вітаміну А, Е, каталази, АДМА та маркерів системної запальної відповіді у хворих на АГ в поєднанні з РА щодо порушення діастолічної функції (табл. 3).

Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,882, чутливість 72,15 % та специфічність 100 % відповідно порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на

АГ в поєднанні з РА виявлена у показника ІЛ 1-В 95 % ДІ [0,798–0,939] при оптимальній точці розподілу $>9,67$ пг/мл. Показник АДМА мав площу під ROC-кривою AUC 0,879 чутливість 75,95 % та специфічність 100 % відповідно виникнення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на АГ в поєднанні з РА 95 % ДІ [0,795–0,937] при оптимальній точці розподілу $>0,715$ мкмоль/л.

Таблиця 3
Цінність показників щодо порушення діастолічної функції у хворих на АГ в поєднанні з РА за результатами ROC-анлізу

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95 % ДІ AUC	Se, %	Sp, %
ІЛ 1-В, пг/мл	$>9,67$	0,882	[0,798–0,939]	72,15	100
ІЛ 10, пг/мл	$>3,12$	0,752	[0,651–0,836]	81,01	71,43
ІЛ 1-В/ ІЛ 10	$>3,1$	0,863	[0,777–0,926]	68,35	100
ВЧ СРБ, мг/л	$>33,2$	0,842	[0,751–0,909]	58,23	100
АДМА, мкмоль/л	$>0,715$	0,879	[0,795–0,937]	75,95	100
NO_x , мкмоль/л	$\leq 17,8$	0,831	[0,785–0,931]	82,28	85,71
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	$>21,3$	0,809	[0,715–0,883]	81,01	71,43
Дієнові кон'югати, у.о./мл	$>28,5$	0,773	[0,674–0,853]	56,96	92,86
Дієнові кетони, у.о./мл	$>4,4$	0,799	[0,703–0,875]	68,35	92,86
Шифові основи, у.о./мл	>16	0,769	[0,671–0,850]	59,49	92,86
Малоновий альдегід, нмоль/мл	$>3,99$	0,765	[0,666–0,847]	78,48	71,43
Вітамін А, мкмоль/л	$\leq 1,48$	0,784	[0,686–0,863]	51,9	100
Вітамін Е, мкмоль/л	$\leq 12,2$	0,797	[0,701–0,873]	74,68	78,57
Каталаза, мкат/л	$\leq 17,7$	0,704	[0,600–0,794]	70,89	71,43

У 17 хворих (18,28 %) основної групи з АГ в поєднанні з РА виявлена рідина в порожнині перикарду. В субкостальній позиції по задній стінці ЛШ та попереду низхідної частини аорти визначався анехогенний простір до 0,8 см, діастолічна септа-

ція листків перикарду перед верхівкою та правими камерами серця до 3–4 мм. Показники ізольованих подвійних зв'язків, шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, малонового альдегіду, вітамінів А і Е, каталази, ІЛ 1-В, ІЛ 10, ВЧ СРБ, метаболітів оксиду азоту та АДМА були проаналізовані в залежності від наявності рідини в порожнині перикарда. Медіани показників рівня ізольованих подвійних зв'язків 30,3 [28,8; 32,2] у.о./мл, дієнових кон'югатів 33,2 [31,2; 37,5] у.о./мл, дієнових кетонів 5,9 [5,7; 6,1] у.о./мл, шифових основ 20 [19; 22] у.о./мл та малонового альдегіду 5,98 [5,5; 6,22] нмоль/мл хворих на АГ в поєднанні з РА з наявністю випоту в порожнині перикарда були вище на 18,65 %, 19,73 %, 25,25 %, 20 % та 26,76 % відповідно, в порівнянні з медіанами показників рівня ізольованих подвійних зв'язків 24,65 [20,4; 27,5] у.о./мл, дієнових кон'югатів 26,65 [19,85; 30,2] у.о./мл, дієнових кетонів 4,41 [3,9; 4,95] у.о./мл, шифових основ 16 [13; 18] у.о./мл, та малонового альдегіду 4,38 [3,77; 4,9] нмоль/мл підгрупи хворих на АГ в поєднанні з РА без рідини в перикарді ($p < 0,001$). А медіани показників вітаміну А 0,98 [0,61; 1,21] мкмоль/л, вітаміну Е 5,2 [4,53; 7,9] мкмоль/л та каталази 10,8 [9,1; 13,4] мкат/л хворих на АГ в поєднанні з РА були достовірно нижче на 38,4 %, 55,4 % та 37,2 % відповідно, в порівнянні з медіанами показників вітаміну А 1,59 [1,41; 1,9] мкмоль/л, вітаміну Е 11,65 [9,16; 13,46] мкмоль/л та каталази 17,2 [15,2; 19,6] мкат/л підгрупи хворих на АГ в поєднанні з РА без рідини в перикарді ($p < 0,001$). Медіани показників ІЛ 1-В 23,22 [22,25; 24,11] пг/мл, ІЛ 10 4,25 [3,94; 5,05] пг/мл, співвідношення ІЛ 1-В/ ІЛ 10 5,07 [4,69; 5,69] та СРП 40,97 [38; 44,2] мг/л підгрупи хворих на АГ в поєднанні з РА з наявністю випоту в порожнині перикарда були достовірно вищі на 52,24 %, 15,76 %, 38,86 % та 26,9 % відповідно, в порівнянні з медіанами показників ІЛ 1-В 11,09 [6,73; 19,64] пг/мл, ІЛ 10 3,58 [3,02; 4,21] пг/мл, співвідношенням ІЛ 1-В/ ІЛ 10 3,10 [1,74; 5,11] та СРП 40,97 [38; 44,2] мг/л підгрупи хворих на АГ в поєднанні з РА без рідини в перикарді ($p < 0,001$). Медіани показників сумарних метаболітів азоту NO_x 12 [11; 13] мкмоль/л, NO_2 4,2 [4; 4,8] мкмоль/л та NO_3 8 [8; 8,5] мкмоль/л в підгрупі хворих на АГ в поєднанні з РА з наявністю випоту в порожнину перикарда були достовірно нижчі на 25 %, 30 % та на 11,11 % відповідно в порівнянні з медіанами показників NO_x 16 [13; 18,9] мкмоль/л, NO_2 , 6 [5; 7,1] мкмоль/л та NO_3 9,5 [8; 12] мкмоль/л підгрупи хворих на АГ в поєднанні з РА без рідини в порожнині перикарда ($p < 0,05$). А медіана показника АДМА була достовірно вище на 25,25 % в підгрупі хворих на АГ в поєднанні з РА з наявністю випоту в порожнину перикарда ($p < 0,001$). Наявність випоту в порожнині перикарда асоціювалось з більш вираженими процесами ПОЛ, ендотеліальної дисфункції та проявами системної запальної відповіді.

При проведенні ROC – аналізу визначили цінність показників системної запальної відповіді, показників ПОЛ, вітаміну А, Е, каталази та показників ендотеліальної дисфункції щодо виникнення випоту

в порожнині перикарда у хворих на АГ в поєднанні з РА. Результати представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Цінність показників щодо виявлення випоту в порожнині перикарда у хворих на АГ в поєднанні з РА за результатами ROC-анлізу

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95 % ДІ AUC	Se, %	Sp, %
ІЛ 1-В, пг/мл	>20,52	0,727	[0,625–0,814]	70,59	77,63
ІЛ 10, пг/мл	>3,1	0,656	[0,550–0,751]	100	28,95
ІЛ 1-В/ ІЛ 10	>3,61	0,765	[0,666–0,847]	100	57,89
СРП, мг/л	>36,8	0,870	[0,785–0,931]	88,24	80,26
АДМА, мкмоль/л	>0,841	0,913	[0,836–0,961]	94,12	85,53
NO_x , мкмоль/л	$\leq 13,7$	0,840	[0,750–0,908]	88,24	71,05
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	>27,6	0,707	[0,604–0,797]	70,59	72,37
Дієнові кон'югати, у.о./мл	>27,3	0,652	[0,546–0,748]	82,35	51,32
Дієнові кетони, у.о./мл	>5,4	0,750	[0,649–0,834]	64,71	86,84
Шифові основи, у.о./мл	>18	0,664	[0,559–0,759]	58,82	73,68
Малоновий альдегід, нмоль/мл	>5,23	0,730	[0,628–0,817]	70,59	84,21
Вітамін А, мкмоль/л	$\leq 1,23$	0,684	[0,580–0,777]	64,71	81,58
Вітамін Е, мкмоль/л	$\leq 7,92$	0,738	[0,637–0,824]	58,82	88,16
Каталаза, мкат/л	$\leq 13,9$	0,699	[0,595–0,789]	58,82	80,26

Найбільша площа під ROC-кривою та висока чутливість 94,12 %, і специфічність 85,53 % відповідно виявлення випоту в порожнині перикарда виявлена у показника АДМА AUC 0,913, 95 % ДІ AUC [0,836–0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 мкмоль/л. Показник ВЧ СРБ AUC 0,870, 95 % ДІ AUC [0,785–0,931] при оптимальній точці розподілу >36,8 мг/л мав також високу чутливість 88,24 % та специфічність 80,26 %. Показник сумарних метаболітів азоту NO_x AUC 0,840, 95 % ДІ AUC [0,750–0,908] при точці відсікання $\leq 13,7$ мав чутливість 88,24 % та специфічність 71,05 %.

4. Обговорення результатів дослідження

В нашому дослідженні було виявлено достовірний зв'язок діастолічної дисфункції лівого шлуночка з процесами ПОЛ, маркерами системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції у хворих на РА в поєднанні з АГ. Медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієо-

вих кетонів, шифових основ, малонового альдегіду, АДМА, ІЛ 1-В, ІЛ 10, співвідношення ІЛ 1-В/ ІЛ 10 та високочутливого СРБ в підгрупі хворих на артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією ЛШ були достовірно вищі на 24,4 %, 25,2 %, 20,4 %, 17,6 %, 21,4 %, 16,3 %, 35,3 %, 24,3 %, 62 % та 52,6 % відповідно, в порівнянні з показниками хворих на артеріальною гіпертензією з ревматоїдним артритом з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,05$). В дослідженні, яке проводилось в 13 ревматологічних центрах США та Європи, і включало 5638 пацієнтів з РА було доведено, що 30 % випадків ССЗ були пов'язані з характеристиками та активністю РА [12]. У великому клініко-епідеміологічному дослідженні в Нідерландах було доведено, що рівень маркерів системної запальної відповіді достовірно впливав на розвиток серцево-судинних захворювань у хворих на РА [13]. Роль прозапальних цитокінів та С-реактивного протеїну в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА також було доведено в Швейцарському дослідженні, яке включало 700 пацієнтів, з яких 442 пацієнта досягли п'ятирічного періоду спостереження [14]. Отже надзвичайно актуальним залишається питання виявлення найбільш значущих предикторів виникнення серцево-судинних ускладнень, з метою подальшого пошуку шляхів корекції. В нашому дослідженні найбільш інформативну предикторну цінність, щодо виявлення діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на РА в поєднанні з АГ, було отримано у показника ІЛ 1-В AUC 0,882, чутливість 72,15 % та специфічність 100 %, 95 % ДІ [0,798–0,939] при оптимальній точці розподілу $> 9,67$ пг/мл, та у показника АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95 % та специфічність 100 %, 95 % ДІ [0,795–0,937] при оптимальній точці розподілу $> 0,715$ μмоль/л. Найбільш висока предикторна цінність, щодо виявлення рідини в порожнині перикарда, також виявлена у показника АДМА AUC 0,913, 95 % ДІ AUC [0,836–0,961] при оптимальній точці розподілу $> 0,841$ μмоль/л, чутливість 94,12 %, і специфічність 85,53 %. АДМА пригнічує утворення оксиду азоту, ключового регулятора тону судин, грає важливу роль в розвитку серцево-судинних захворювань, що було доведено в 22 довгострокових когортних дослідженнях за участю 19 842 пацієнтів [15]. Але необхідні подальші дослідження для більш детального розуміння цих зв'язків у пацієнтів з РА в та АГ, бо поєднання двох захворювань суттєво погіршує перебіг кожного,

призводить до більш швидкого прогресування та розвитку ускладнень.

Обмеження дослідження. Наше дослідження обмежено часом, а зважаючи на те, що РА та АГ це хронічні захворювання, які поступово прогресують, доцільним є подальше тривале спостереження і контроль діастолічної функції, та показників ПОЛ, ендотеліальної функції, маркерів системної запальної відповіді в динаміці.

Раннє виявлення та попередження виникнення діастолічної дисфункції у хворих на РА в поєднанні з АГ попередить розвиток та прогресування хронічної серцевої недостатності, що в свою чергу може попередити розвиток фатальних серцево-судинних подій.

Перспективи подальшого дослідження. Виявлення предикторів виникнення діастолічної дисфункції у хворих на РА в поєднанні з АГ є надзвичайно актуальним питанням, яке потребує подальшого більш поглибленого вивчення з визначенням кореляційних зв'язків, для більш детального розуміння складних патогенетичних процесів. Рання діагностика та своєчасна корекція діастолічної дисфункції дозволить знизити відсоток виникнення серцево-судинних ускладнень.

5. Висновки

Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,882, чутливість 72,15 % та специфічність 100 % відповідно щодо порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом виявлена у показника ІЛ 1-В 95 % ДІ [0,798–0,939] при оптимальній точці розподілу $> 9,67$ пг/мл, та у показника АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95 % та специфічність 100 %, 95 % ДІ [0,795–0,937] при оптимальній точці розподілу $> 0,715$ μмоль/л. Найбільш висока предикторна цінність, щодо виявлення рідини в порожнині перикарда, також виявлена у показника АДМА AUC 0,913, 95 % ДІ AUC [0,836–0,961] при оптимальній точці розподілу $> 0,841$ μмоль/л, чутливість 94,12 %, і специфічність 85,53 %.

Медіани показників АДМА та ІЛ 1-В в підгрупі хворих на артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією ЛШ були достовірно вищі на 16,3 % та 35,3 % відповідно, проти показників підгрупи з нормальною діастолічною функцією ($p < 0,05$).

Конфлікт інтересів

Відсутній конфлікт інтересів.

Література

1. Holmqvist, M., Ljung, L., Askling, J. (2017). Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76 (10), 1642–1647. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211066>
2. Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., Balint, P., Balsa, A., Buch, M. H. et. al. (2013). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (1), 62–68. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
3. Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M., Lehman, A. J., Lacaille, D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (9), 1524–1529. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200726>

4. Del Rincón, I., Polak, J. F., O'Leary, D. H., Battafarano, D. F., Erikson, J. M., Restrepo, J. F. et. al. (2014). Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74 (6), 1118–1123. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205058>
5. Veselinovic, M., Barudic, N., Vuletic, M., Zivkovic, V., Tomic-Lucic, A., Djuric, D., Jakovljevic, V. (2014). Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 391 (1-2), 225–232. doi: <http://doi.org/10.1007/s11010-014-2006-6>
6. Mason, J. C., Libby, P. (2014). Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *European Heart Journal*, 36 (8), 482–489. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu403>
7. Aslam, F., Bandeali, S. J., Khan, N. A., Alam, M. (2013). Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Arthritis Care & Research*, 65 (4), 534–543. doi: <http://doi.org/10.1002/acr.21861>
8. Tomáš, L., Lazúrová, I., Oetterová, M., Pundová, L., Petrášová, D., Studenčan, M. (2013). Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 125 (9-10), 233–238. doi: <http://doi.org/10.1007/s00508-013-0349-8>
9. Pujades-Rodriguez, M., Duyx, B., Thomas, S. L., Stogiannis, D., Rahman, A., Smeeth, L., Hemingway, H. (2016). Rheumatoid Arthritis and Incidence of Twelve Initial Presentations of Cardiovascular Disease: A Population Record-Linkage Cohort Study in England. *PLOS ONE*, 11 (3), e0151245. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0151245>
10. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті: МОЗ України № 263. 11.04.2014. Available at: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140411_0263.html
11. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L. et. al. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16 (3), 233–271. doi: <http://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
12. Crowson, C. S., Rollefstad, S., Ik Dahl, E., Kitas, G. D., van Riel, P. L. C. M., Gabriel, S. E. et. al. (2017). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77 (1), 48–54. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735>
13. Arts, E. E., Fransen, J., Den Broeder, A. A., van Riel, P. L. C. M., Popa, C. D. (2017). Low disease activity (DAS28 \leq 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76 (10), 1693–1699. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210997>
14. Innala, L., Möller, B., Ljung, L., Magnusson, S., Smedby, T., Södergren, A. et. al. (2011). Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Research & Therapy*, 13 (4), R131. doi: <http://doi.org/10.1186/ar3442>
15. Willeit, P., Freitag, D. F., Laukkanen, J. A., Chowdhury, S., Gobin, R., Mayr, M. et. al. (2015). Asymmetric Dimethylarginine and Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Prospective Studies. *Journal of the American Heart Association*, 4 (6). doi: <http://doi.org/10.1161/jaha.115.001833>

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук професор Фуштей І. М.

Received date 27.08.2019

Accepted date 17.09.2019

Published date 30.09.2019

Риндіна Наталія Григорівна, аспірант, кафедра терапії клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: ryndina30@gmail.com