

DOI: 10.26693/jmbs04.05.208

УДК 616. 72- 002.77: 616.12-008.331.1-092:616.124.3]-07

Фуштей І. М., Риндіна Н. Г., Сідь Є. В.

ЗВ'ЯЗОК МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ З ДІАСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОЄДНАНУ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

nryndina81@gmail.com

У хворих на ревматоїдний артрит артеріальна гіпертензія асоціюється з несприятливим прогнозом, раннім розвитком серцево-судинних ускладнень. Одним з провідних аспектів патогенезу як ревматоїдного артриту, так і артеріальної гіпертензії є оксидативний стрес, порушення балансу між продукцією похідних вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів, та здатністю до нейтралізації цих високореактивних речовин. Високий рівень перекисного окиснення ліпідів сприяє апоптозу кардіоміоцитів і відіграє важливу роль в ремоделюванні міокарда, та розвитку діастолічної дисфункції.

Мета дослідження – визначити особливості процесів перекисного окиснення ліпідів та зв'язок показників оксидативного стресу з діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ревматоїдним артритом.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії в поєднанні з ревматоїдним артритом, 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії та 31 практично здорових осіб. Усім пацієнтам проводили ехокардіоскопію та доплер ехокардіоскопію за стандартним протоколом у М-та В-режимах. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів: ізолюваних подвійних зв'язків, шиффових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду. З метою дослідження антиоксидантної системи визначали рівні вітамінів А, Е, каталази.

Медіани показників ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом були достовірно вищі на 26,72%, 31,58%, 31,25%, 17,65% та 28,33% відповідно, проти показників хворих на артеріальну гіпертензію ($p < 0,05$). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфу-

нкцією лівого шлуночка відзначались достовірно більш виражені процеси перекисного окиснення ліпідів. Показники ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду підгрупи хворих з нормальною діастолічною функцією були достовірно нижчі на 20,2%, 19,9%, 17%, 12,5% та 17,6% відповідно проти показників хворих з діастолічною дисфункцією з порушенням релаксації лівого шлуночка, та на 34,2%, 37,6%, 33,9%, 33,3% та 38,8% проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, оксидативний стрес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № державної реєстрації 0115U001772. У рамках зазначеної теми авторами проведено вивчення особливостей показників оксидативного стресу у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом та зв'язок цих показників з діастолічною функцією лівого шлуночка.

Вступ. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється з несприятливим прогнозом, раннім розвитком серцево-судинних ускладнень [1]. Одним з провідних аспектів патогенезу як РА так і АГ є оксидативний стрес порушення балансу між продукцією похідних вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів, та здатністю до нейтралізації цих високореактивних речовин [2]. Основний ушкоджуючий механізм вільних радикалів полягає в руйнуванні мембран клітин, модифікації білків та ДНК шляхом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Високий рівень ПОЛ сприяє апоптозу кардіоміоцитів і відіграє

важливу роль в ремоделюванні міокарда, та розвитку діастолічної дисфункції [3, 4, 5].

Порушення діастолічної функції відбувається раніше ніж зниження скорочувальної здатності міокарда і може призводити до появи клінічних ознак серцевої недостатності, коли показники системної гемодинаміки ще в нормі.

Надзвичайно важливо виявляти та попереджати ці процеси на ранніх етапах, щоб максимально знизити ризик виникнення подальших необоротних ускладнень

Мета дослідження: визначити особливості процесів перекисного окиснення ліпідів та зв'язок показників оксидативного стресу з діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ревматоїдним артритом.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії в поєднанні з ревматоїдним артритом, 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» [6]; 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.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень

біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

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 1 ступеня 63 пацієнта, та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Середній вік 56 (51; 61) років. Активність за шкалою DAS28 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) за стандартним протоколом у M- та B-режимах ехоліній з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 MHz за загальноприйнятими методиками EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (The American Society of Echocardiography) [7]. Стан процесів ПОЛ оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів ПОЛ: ізольованих подвійних зв'язків, шиффових 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 (1988р) з використанням спектрофотометра СФ-46. Гідроперекісі ліпідів екстрагували з плазми сумішшю гептану та ізопропілового спирту. Концентрацію малонового альдегіду визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою по утворенню тримежинового комплексу з максимальним поглинанням 532 нм, молярним коефіцієнтом екстинкції $1,58 \times 10^5$ Мсм. Отримані дані розраховували на 1мл плазми. Використовували фотоелектроколориметр 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 1мл сироватки. Визначення рівня каталази здійснювали методом М. А. Корольюк та співавторів (1988р). Вимірювання оптичної щільності проводили на спектрофотометрі СФ-46.

Статистичну обробку здійснювали з використанням пакета програм PSPPP (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.

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні ехокардіоскопії (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). Результати представлені в таблиці 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.

Були проаналізовані показники ПОЛ, каталази, вітаміну А та Е у пацієнтів з АГ в поєднанні з РА, у пацієнтів з АГ, та у групи практично здорових осіб. Результати представлені в таблиці 2.

У групі хворих на АГ в поєднанні з РА відмічались найбільш виражені прояви ПОЛ. Медіана показників рівня ізольованих подвійних

зв'язків 26,2 (21,3; 29,1) у.о./мл в групі хворих на АГ в поєднанні з РА була достовірно вище на 26,72% в порівнянні з медіаною показників групи хворих на АГ 19,2 (18,1; 20,3) у.о./мл (p < 0,001). Медіани показників дієнових кон'югатів 28,5 (22,7; 31,4) у.о./мл та дієнових кетонів 4,8 (4,1; 5,3) у.о./мл в групі хворих на АГ в поєднанні з РА були також достовірно вище на 31,58% та 31,25% відповідно, в порівнянні з медіанами показників дієнових кон'югатів 19,5 (18,1; 20,4) у.о./мл, та дієнових кетонів

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
	1	2	3	
A, 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
E, 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
A/E	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
E/e'	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

Таблиця 2 – Показники перикисного окиснення ліпідів, каталази, вітаміну А та Е у 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
	1	2	3	
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	26,2 [21,3; 29,1]	19,2 [18,1; 20,3]	8,6 [8,1; 9,4]	p _{1-2,2-3,1-3} < 0,001
Дієнові кон'югати, у.о./мл	28,5 [22,7; 31,4]	19,5 [18,1; 20,4]	4,22 [4,11; 4,56]	p _{1-2,2-3,1-3} < 0,001
Дієнові кетони, у.о./мл	4,8 [4,1; 5,3]	3,3 [3,1; 3,7]	3,1[2,9; 3,2]	p _{1-2,1-3} < 0,001 p ₂₋₃ = 0,15
шиффові основи, у.о./мл	17 [14; 19]	14 [12; 16]	7 [5; 8]	p ₁₋₂ = 0,003 p _{2-3,1-3} < 0,001
Малоновий альдегід, нмоль/мл	4,66 [3,94; 5,25]	3,34 [3,11; 3,54]	1,78 [1,63; 2,04]	p _{1-2,2-3,1-3} < 0,001
Вітамін А, мкмоль/л	1,51 [1,22; 1,79]	2,2 [1,99; 2,32]	2,28 [2,1; 2,38]	p _{1-2,1-3} < 0,001 p ₂₋₃ = 0,79
Вітамін Е, мкмоль/л	11,03 [8,98; 13,11]	19,05 [17,2; 20,98]	19,33 [18,59; 21,54]	p _{1-2, 1-3} < 0,001 p ₂₋₃ = 0,55
Каталаза, мкат/л	16,4 [13,8; 19,1]	23,2 [20,7; 24,6]	24,7 [23,5; 25,6]	p _{1-2,1-3} < 0,001 p ₂₋₃ = 0,27

3,3 (3,1; 3,7) у.о./мл групи хворих на АГ ($p < 0,001$). Медіани показників шиффових основ 17 (14; 19) у.о./мл та малонового альдегіду 4,66 (3,94; 5,25) нмоль/мл хворих на АГ в поєднанні з РА були достовірно вищі на 17,65% та 28,33% відповідно, проти показників шиффових основ 14 (12; 16) у.о./мл та малонового альдегіду 3,34 (3,11; 3,54) нмоль/мл групи хворих на АГ ($p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи хворих на АГ в поєднанні з РА відзначався значний дисбаланс та зниження усіх показників антиоксидантної системи. Медіани показників рівня вітаміну А 1,51 (1,22; 1,79) мкмоль/л та вітаміну Е 11,03 (8,98; 13,11) мкмоль/л у хворих на АГ в поєднанні з РА були достовірно нижчі на 31,33% та на 42,1% відповідно, в порівнянні з показниками рівня вітаміну А 2,2 (1,99; 2,32) мкмоль/л та вітаміну Е 19,05 (17,2; 20,98) мкмоль/л групи хворих на АГ ($p < 0,001$). Медіана показника рівня каталази в групі хворих на АГ в поєднанні з РА 16,4 (13,8; 19,1) мкат/л була достовірно нижча на 29,31% в порівнянні з показником групи хворих на АГ 23,2 (20,7; 24,6) мкат/л ($p < 0,001$).

Показники ПОЛ, вітаміну А, Е, каталази у хворих на АГ в поєднанні з РА були проаналізовані в залежності від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Результати представлені в таблиці 3.

У пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією медіана показника ізольованих подвійних зв'язків 20,35 (18,1; 24,3) у.о./мл була достовірно нижче на 20,2% проти медіани показника пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ 25,5 (21,3; 27,8) у.о./мл та на 34,2% проти медіани показника пацієнтів з РА та АГ з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції 30,95 (28,95; 32,4) у.о./мл ($p < 0,001$). Медіана показників дієнових кон'югатів пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією 21,85 (17,8; 27,2) у.о./мл була достовірно нижче на 19,9% в порівнянні з медіаною показників пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ 27,3 (20,3; 30,8) у.о./мл та на 37,6% нижче в порівнянні з медіаною показників дієнових кон'югатів пацієнтів з псевдонормальним типом

діастолічної дисфункції 35,0 (30,05; 38,25) у.о./мл ($p < 0,001$). Медіана показників дієнових кетонів пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією 3,9 (3,70; 4,3) у.о./мл була достовірно нижче на 17% проти медіани показників пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ 4,7 (4,1; 5,1) у.о./мл, та на 33,9% нижче проти медіани показників дієнових кетонів пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції 5,9 (5,6; 6,2) у.о./мл ($p < 0,001$). Медіани показників шиффових основ 14 (12; 15) у.о./мл та малонового альдегіду 3,74 (3,61; 4,55) у.о./мл пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією були достовірно нижчі на 12,5% та 17,6% відповідно, проти медіани показників шиффових основ 16 (13; 18) у.о./мл та малонового альдегіду 4,54 (3,94; 4,95) нмоль/мл пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ ($p < 0,05$), та на 33,3% та 38,8% нижче проти медіан показників шиффових основ 16 (13; 18) у.о./мл та малонового альдегіду 6,12 (5,59; 6,24) нмоль/мл пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$). Медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду пацієнтів РА та АГ з порушенням релаксації ЛШ були також достовірно нижчі на 17,6%, 22%, 20,3%, 23,8%, 25,8%

Таблиця 3 – Показники перикисного окиснення ліпідів, каталази, вітаміну А та Е у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом (Ме [25 ;75], n = 93)

Показник, одиниця вимірювання	Нормальна діастолічна функція (n=14)	Діастолічна дисфункція ЛШ з порушенням релаксації (n=59)	Діастолічна дисфункція ЛШ псевдонормальний тип (n=20)	p-рівень
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	20,35 [18,1; 24,3]	25,5 [21,3; 27,8]	30,95 [28,95; 32,4]	$p_{1-2, 1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,04$
Дієнові кон'югати, у.о./мл	21,85 [17,8; 27,2]	27,3 [20,3; 30,8]	35,0 [30,05; 38,25]	$p_{1-3, 2-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,04$
Дієнові кетони, у.о./мл	3,9 [3,70; 4,3]	4,7 [4,1; 5,1]	5,9 [5,6; 6,2]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
шиффові основи, у.о./мл	14 [12; 15]	16 [13; 18]	21 [19; 23]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Малоновий альдегід, нмоль/мл	3,74 [3,61; 4,55]	4,54 [3,94; 4,95]	6,12 [5,59; 6,24]	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Вітамін А, мкмоль/л	1,81 [1,59; 1,98]	1,52 [1,32; 1,86]	0,72 [0,6; 1,21]	$p_{1-2} = 0,074$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Вітамін Е, мкмоль/л	13,14 [12,33; 15,1]	11,49 [9,1; 13,2]	4,96 [4,54; 7,73]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Каталаза, мкат/л	18,7 [16,4; 20,5]	17,1 [15,2; 19,6]	10,35 [8,95; 12,5]	$p_{1-2} = 0,68$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$

відповідно, проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$). Медіани показників вітаміну А 1,81 (1,59; 1,98) мкмоль/л та каталази 18,5 (16,4; 20,5) мкат/л пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією були достовірно вище на 60,2% та 44,7% відповідно, проти медіан показників вітаміну А 0,72 (0,6; 1,21) мкмоль/л та каталази 10,35 (8,95; 12,5) мкат/л пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$). А медіани показників вітаміну А 1,52 (1,32; 1,86) мкмоль/л та вітаміну Е 11,49 (9,1; 13,2) мкмоль/л пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції були також достовірно нижчі на 52,63% та на 39,5% проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$). Достовірної різниці між показниками вітаміну А та каталази пацієнтів з РА в поєднанні з АГ з нормальною діастолічною функцією, та пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ не відмічалось ($p > 0,05$). Медіана показника вітаміну Е 13,14 (12,33; 15,1) мкмоль/л пацієнтів з РА та АГ з нормальною діастолічною функцією була достовірно вище на 12,6% та 62,3% проти показників вітаміну Е 11,49 (9,1; 13,2) мкмоль/л пацієнтів з порушенням релаксації ЛШ, та медіаною показника вітаміну Е 4,94 (4,54; 7,73) мкмоль/л пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$).

З метою виявлення цінності показників ПОЛ, вітамінів А та Е, каталази щодо виникнення діастолічної дисфункції у хворих на АГ в поєднанні з РА проведений ROC-аналіз. Результати представлені в таблиці 4.

Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,809, чутливість 81,01% та специфічність 71,43% відповідно до порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ в поєднанні з РА виявлена у показника ізольованих подвійних зв'язків (95% ДІ 0,715 to 0,883) при оптимальній точці розподілу $> 21,3$ у.о./мл. Показник дієнових кетонів мав площу під ROC-кривою AUC 0,799 (95% ДІ 0,703 to 0,875) чутливість 68,35% та специфічність 92,86% відповідно порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ в поєднанні з РА при оптимальній точці розподілу $> 4,4$ у.о./мл.

Favard Aslam, Salmen Bandedali та інші в метааналізі який включав 25 досліджень 1614 хворих на РА, опублікованому в 2014 році, виявили що діастолічна дисфункція ЛШ у хворих на РА зустрічалась в два рази частіше ніж в загальній популяції [8]. Хронічний запальний процес активує процеси ПОЛ, що впливають на функцію кардіомиоцитів, порушують процеси енергетичного обміну та роботу трансмембранних кальцієвих насосів, що приводить до діастолічної дисфункції.

Таблиця 4 – Цінність показників ПОЛ вітаміну А, Е та каталази щодо порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на АГ в поєднанні з РА за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95% ДІ AUC	Se, %	Sp, %
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	$>21,3$	0,809	0,715 to 0,883	81,01	71,43
Дієнові кон'югати, у.о./мл	$>28,5$	0,773	0,674 to 0,853	56,96	92,86
Дієнові кетони, у.о./мл	$>4,4$	0,799	0,703 to 0,875	68,35	92,86
шиффові основи, у.о./мл	>16	0,769	0,671 to 0,850	59,49	92,86
Малоновий альдегід, нмоль/мл	$>3,99$	0,765	0,666 to 0,847	78,48	71,43
Вітамін А, мкмоль/л	$\leq 1,48$	0,784	0,686 to 0,863	51,9	100
Вітамін Е, мкмоль/л	$\leq 12,2$	0,797	0,701 to 0,873	74,68	78,57
Каталаза, мкат/л	$\leq 17,7$	0,704	0,600 to 0,794	70,89	71,43

Раннє виявлення біохімічних порушень показників ПОЛ і антиоксидантної системи, та своєчасна їх корекція, можуть попередити розвиток діастолічної дисфункції, та в подальшому серцевої недостатності у хворих на АГ в поєднанні з РА.

Висновки

1. Достовірної різниці між показниками діастолічної функції лівого шлуночка пацієнтів з артеріальною гіпертензією та пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом не виявлено ($p > 0,05$). Але у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду були достовірно вищі на 26,72%, 31,58%, 31,25%, 17,65% та 28,33% відповідно, проти показників хворих на артеріальну гіпертензією ($p < 0,05$).
2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією ЛШ відзначались достовірно більш виражені процеси перекисного окиснення ліпідів. Показники ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шиффових основ, малонового альдегіду підгрупи хворих з нормальною діастолічною функцією були достовірно нижчі на 20,2%, 19,9%, 17%, 12,5% та 17,6% відповідно проти показників хворих з діастолічною дисфункцією з порушенням релаксації ЛШ, та на 34,2%, 37,6%, 33,9%, 33,3% та 38,8% проти показників пацієнтів з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ($p < 0,001$).

3. Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,809, чутливість 81,01% та специфічність 71,43% відповідно порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом виявлена у показника ізольованих подвійних зв'язків (95% ДІ 0,715 to 0,883) при оптимальній точці розподілу > 21,3 у.о./мл.

Перспективи подальшого дослідження. Поєднання АГ з РА призводить до більш виражених проявів оксидативного стресу, порушень внутрішньоклітинного обміну. Ці процеси протікають постійно, потребують моніторингу та своєчасної корекції. Тому надзвичайно актуальним є питання подальшого вивчення впливу процесів оксидативного стресу на серцево-судинну систему у хворих на АГ з РА.

References

1. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec; 53(12): 2143-54. PMID: 24907149. PMCID:PMC4241890. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
2. Veselinovic M, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, Tomic-Lucic A, Djuric D, et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2014; 391(1-2): 225–32. PMID: 24610042. DOI: 10.1007/s11010-014-2006-6
3. García-González A, Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savín T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Invest Clin*. 2015; 67(1): 46–53. PMID: 25857584
4. Sahebari M, Shakeri F, Azadi HG. Pro-oxidant- Antioxidant Balance (PAB) in Rheumatoid Arthritis and its Relationship to Disease Activity. *Curr Rheumatol Rev*. 2016; 11(1): 28–33. PMID: 26002455. DOI:10.2174/1573397111666150522094716
5. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, Pundová L, Petrášová D, Studenčan M. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 125(9-10): 233–8. PMID: 23579879. DOI: 10.1007/s00508-013-0349-8
6. Nakaz MOZ Ukraini № 263 vid 11.04.2014p. Revmatoidniy artrit adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazah. [digital resource]. Available from: www.moz.gov.ua [Ukrainian]
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 28(1): 233-70. PMID: 25712077. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
8. Aslam F, Banteali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(4): 534–43. PMID: 23002032. DOI: 10.1002/acr.21861

УДК 616. 72- 002.77: 616.12-008.331.1-092:616.124.3]-07

СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.

Фуштей И. М., Рындина Н. Г., Сидь Е. В.

Резюме. У больных ревматоидным артритом артериальная гипертензия ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений. Одним из ведущих аспектов патогенеза как ревматоидного артрита, так и артериальной гипертензии является оксидативный стресс, нарушение баланса между продукцией производных свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, и способностью к нейтрализации этих высокорепреактивных веществ. Высокий уровень перекисного окисления липидов способствует апоптозу кардиомиоцитов, и играет важную роль в ремоделировании миокарда, развитии диастолической дисфункции.

Цель исследования – определить особенности процессов перекисного окисления липидов и связь показателей оксидативного стресса с диастолической функцией левого желудочка у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 96 пациентов с артериальной гипертензией II стадии в сочетании с ревматоидным артритом, 45 пациентов с артериальной гипертензией II стадии и 31 практически здоровых лиц. Всем пациентам проводили эхокардиоскопию и доплер эхокардиоскопию по стандартному протоколу в М и В-режимах. Состояние процессов перекисного окисления липидов оценивали на основании первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов: изолированных двойных связей, шиффовых оснований, диеновых конъюгат, диеновых кетонов и малонового альдегида. С целью исследования антиоксидантной системы определяли уровни витаминов А, Е, каталазы.

Медианы показателей изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шиффовых оснований, малонового альдегида у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом были достоверно выше на 26,72%, 31,58%, 31,25%, 17,65% и 28,33% соответственно, по сравнению с показателями больных артериальной гипертензией ($p < 0,05$). У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом с диастолической дисфункцией левого желудочка отмечались достоверно более выражены процессы перекисного окисления липидов. Показатели изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шиффовых оснований, малонового альдегида подгруппы пациентов с нормальной диастолической функцией были достоверно ниже на 20,2%, 19,9%, 17%, 12,5% и 17,6% соответственно, по сравнению с показателями больных с диастолической дисфункцией с нарушением релаксации левого желудочка, и на 34,2%, 37,6%, 33,9%, 33,3%, и 38,8% против показателей пациентов с псевдонормальным типом диастолической дисфункции ($p < 0,001$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, диастолическая дисфункция левого желудочка, оксидативный стресс.

UDC 616. 72- 002.77: 616.12-008.331.1-092:616.124.3]-07

Connection of Oxidative Stress Markers with Diastolic Function of the Left Ventricle in Patients with Arterial Hypertension and Rheumatoid Arthritis

Fushthey I. M., Ryndina N. G., Sid' E. V.

Abstract. Patients with rheumatoid arthritis associate arterial hypertension with a poor prognosis and early development of cardiovascular complications. One of the leading aspects of the pathogenesis of both rheumatoid arthritis and arterial hypertension is oxidative stress, an imbalance between the production of derivatives of free radical oxidation and lipid peroxidation and the ability to neutralize these highly reactive substances. A high level of lipid peroxidation contributes to cardiomyocyte apoptosis and plays an important role in myocardial remodeling, manifestation of diastolic dysfunction.

The purpose of the study was to determine the features of lipid peroxidation and the relationship of oxidative stress indicators with left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis.

Material and methods. We examined 93 patients with arterial hypertension of II stage (grades 1 and 2) with rheumatoid arthritis, mean age 56 (51; 61) years, activity on the DAS 28 scale 4.64 (4.24; 4.88) points, and 45 patients with arterial hypertension of II stage (grades 1 and 2), mean age 54 (51; 58) years. Cardiac ultrasound examination was performed for all patients in standard M and B mode. The levels of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases, malonic aldehyde in the serum were determined in all patients. Statistical processing was performed using the PSPP program package (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) and Apache Open Office (version 4.1, GNU GPL license). The data is presented in the form of a median and interquartile range Me (Q25; Q75).

Results and discussion. There was no significant difference between the left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension and patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis ($p > 0.05$). The medians of indicators of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases, malonic aldehyde in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis were significantly higher by 26.72%, 31.58%, 31.25%, 17.65% and 28.33%, respectively, compared with patients with arterial hypertension ($p < 0.05$). Indicators of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases, malonic aldehyde subgroups of patients with normal diastolic function were significantly lower by 20.2%, 19.9%, 17%, 12.5% and 17.6%, respectively, compared with patients with diastolic dysfunction impaired left ventricular relaxation, and by 34.2%, 37.6%, 33.9%, 33.3%, and 38.8% against the indicators of patients with pseudonormal type of transmitral flow velocity ($p < 0.001$).

Conclusions. The largest area under the ROC curve was AUC 0.809, the sensitivity was 81.01% and the specificity was 71.43% respectively. The violation of left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis was found in the index of isolated double bonds (95% CI 0.715 to 0.883) at an optimal distribution point of > 21.3 cu / ml.

Keywords: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, diastolic left ventricular dysfunction, oxidative stress.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування