

DOI: 10.26693/jmbs06.04.083

УДК 616.12-008.331.1:616.72-002.77:616.124.2]-07

Данюк І. О., Риндіна Н. Г.

ІМУННО-ЗАПАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Метою роботи стало визначення діагностичної цінності показників перекисного окиснення ліпідів, ендотеліальної функції та системної запальної відповіді щодо виявлення діастолічної дисфункції лівого шлуночка та діагностики випоту в порожнину перикарда у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Об'єкт та методи. Досліджено 93 пацієнта з ревматоїдним артритом в поєднанні з артеріальною гіпертензією II стадії. Хворим проводили ультразвукове дослідження серця, в крові оцінювали стан перекисного окиснення ліпідів, концентрацію прозапальних цитокінів, показники ендотеліальної функції.

Результати та висновки. Після проведення Ехо-КС у 79 хворих було встановлено ознаки порушення діастолічної функції лівого шлуночка (перша підгрупа), а у 14 пацієнтів ознак діастолічної дисфункції лівого шлуночка не встановлено (друга підгрупа). Встановлено достовірне збільшення концентрації асиметричного диметиларгініну (АДМА) на 16,3%, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) на 35,3%, інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) на 24,3%, співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-10 на 62,0%, С-реактивного білку на 52,6% та достовірне зменшення сумарних метаболітів оксиду азоту на 36,9% в підгрупі хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією і ознаками діастолічної дисфункції лівого шлуночка порівняно зі хворими без неї. Виявлено, що медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка були достовірно більшими на 24,4%, 25,2%, 20,4%, 17,6% та 21,4% порівняно з відповідними показниками у хворих без ознак діастолічної дисфункції ($p < 0,01$). Медіани показників вітаміну А, вітаміну Е та каталази у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка були достовірно меншими на 18,2%, 27,4% та 13,4% порівняно з відповідними показниками хворих з нормальною діастолічною функцією лівого шлуночка ($p < 0,01$). Найбільшу предикторну цінність щодо виявлення діастолічної дисфункції лівого шлуночка становили показники ІЛ-1 β АUC 0,882, чутливість 72,15% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,798-0,939] при оптимальній

точці розподілу $>9,67$ пг/мл та АДМА АUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,795 - 0,937] при оптимальній точці розподілу $>0,715$ μ моль/л. У 17 (18,28%) хворих першої підгрупи виявлено випіт в порожнині перикарду. Найбільш висока предикторна цінність щодо виявлення випоту в порожнині перикарда виявлено у АДМА АUC 0,913, 95% ДІ АUC [0,836-0,961] при оптимальній точці розподілу $>0,841$ μ моль/л, чутливість 94,12% і специфічність 85,53%.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № держ. реєстрації 0115U001772.

Вступ. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті при ревматоїдному артриті (РА) на 50% вище, ніж у загальній популяції [1]. У хворих на РА артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється з несприятливим прогнозом, і більш раннім розвитком серцево-судинних ускладнень [1]. За даними міжнародного дослідження COMORA, АГ є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у хворих на РА [2]. Розвитку серцево-судинних ускладнень при РА сприяє хронічне системне запалення, високий рівень прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [3, 4, 5]. 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 лівого шлуночка (ДД ЛШ) [6, 7]. Тривалий запальний процес призводить також до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) та зниженню активності антиоксидантної системи. ЕД підсилює ішемію і призводить до ще більшого утворення перекисних радикалів [8, 9]. При проведенні

метааналізу 25 досліджень, в яких були включені 5 836 пацієнта з РА, було доведено що РА є незалежним чинником розвитку ДД [10]. ДД є важливим предиктором хронічної серцевої недостатності, може тривалий час протікати безсимптомно, тому у хворих на РА в поєднанні з АГ доцільно виявляти ДД якомога раніше для своєчасного проведення заходів, здатних уповільнити прогресування хронічної серцевої недостатності [7, 11].

Мета дослідження. Визначити діагностичну цінність показників ПОЛ, ендотеліальної функції та системної запальної відповіді щодо виявлення діастолічної ДД ЛШ та щодо діагностики випоту в порожнину перикарда у хворих на РА в поєднанні з АГ.

Матеріал та методи дослідження. Набір пацієнтів проводився на базі відділення ревматології КНП «Міська лікарня № 10» ЗОР, м. Запоріжжя. Було досліджено 93 пацієнта з РА в поєднанні з АГ II стадії (середній вік 56 [51; 61] років). З них 15 (16,13%) чоловіків та 78 (83,87%) жінок. З АГ I ступеня досліджено 63 пацієнта, з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Активність РА за шкалою DAS28 – 4,64 [4,24; 4,88] балів відповідала середній активності процесу. Усім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження на апараті Ultima PRO 30 (Україна) у М- та В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 MHz за загальноприйнятими методиками. Стан процесів ПОЛ оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів: 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. З метою оцінки ендотеліальної функції судин визначали концентрацію асиметричного диметиларгініну (ADMA) в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів «ADMA Xpress ELISA Kit» ЗАТ «БиоХимМак» (Росія) та рівень кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_x) в крові в реакції з реактивом Гріса. Проводили дослідження концентрації інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), інтер-

лейкіну-10 (ІЛ-10) та С-реактивного білку (СРБ) в сироватці за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН -1 бета-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» та «СРБ-ИФА-БЕСТ» АТ «Вектор-бест» (Росія).

Критерії включення в дослідження: наявність інформованої згоди на участь у дослідженні, наявність встановленого діагнозу АГ II стадії, наявність встановленого діагнозу РА, стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення). 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.

Статистичну обробку здійснювали з використанням пакета програм PSP (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]. Використовували ROC-аналіз з метою визначення оптимальної точки розподілу параметрів, при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC - Area under the ROC curve) та його 95% довірчий інтервал (ДІ), чутливість (Se) і специфічність (Sp).

Результати дослідження. Після проведення Ехо-КС група із досліджуваних пацієнтів була поділена на дві підгрупи, в залежності від наявності ознак ДД. У 79 хворих було встановлено ознаки порушення діастолічної функції ЛШ (перша підгрупа), а у 14 пацієнтів ознак ДД не встановлено (друга підгрупа). Серед хворих першої підгрупи виявлено 59 (63,4%) пацієнтів з ДД по типу порушення релаксації і 20 (21,5%) з псевдонормальним типом. Хворі першої та другої підгруп порівнювались за показниками ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції. Результати дослідження представлені у **таблиці 1**.

Виявлено, що медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду у хворих з ДД ЛШ були достовірно більшими на 24,4%, 25,2%, 20,4%, 17,6% та 21,4% порівняно з відповідними показниками у хворих без ознак ДД ($p < 0,01$). Медіани показників вітаміну А, вітаміну Е та каталази у хворих з ДД ЛШ були достовірно меншими на 18,2%, 27,4% та 13,4% порівняно з відповідними показниками хворих з нормальною діастолічною функцією ЛШ ($p < 0,01$). Медіани NO_x у хворих з ДД ЛШ були нижче на 36,9%, нітритів на 37,5%, нітратів на 37,0% в порівнянні

з відповідними показниками підгрупи з нормальною діастолічною функцією ЛШ. Медіани показників АДМА були достовірно більшими на 16,3%, ІЛ-1 β на 35,3%, ІЛ-10 24,3%, співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 на 62%, СРБ на 52,6% у підгрупі хворих з ДД ЛШ в порівнянні з відповідними показниками пацієнтів з нормальною діастолічною функцією ЛШ ($p < 0,01$).

За допомогою ROC-аналізу визначили цінність показників ПОЛ, ендотеліальної функції та маркерів системної запальної відповіді у хворих на РА в поєднанні з АГ щодо діагностики порушення діастолічної функції ЛШ. Результати представлені у **таблиці 2**.

Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,882, чутливість 72,15% та специфічність 100% відповідно діагностики порушення діастолічної функції ЛШ виявлена у показника ІЛ-1 β 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 ДД ЛШ у хворих на РА в поєднанні з АГ 95% ДІ [0,795-0,937] при оптимальній точці розподілу $>0,715$ μ моль/л.

У 17 (18,28%) хворих першої підгрупи виявлено випіт в порожнині перикарду. Лабораторні маркери були проаналізовані в залежності від наявності рідини в порожнині перикарду. Медіани показників вмісту 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 малонного альдегіду 5,98 [5,5; 6,22] нмоль/мл у хворих з наявністю випоту в порожнині перикарда були достовірно більшими на 18,65%, 19,73%, 25,25%, 20% та 26,76% відповідно порівняно з медіанами показників вмісту 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

Таблиця 1 – Показники ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на РА в поєднанні з АГ в залежності від наявності ДД ЛШ (Me [25 ; 75])

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
Ізольовані 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
Малонний 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, μ моль/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 2 – Цінність показників ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції щодо порушення діастолічної функції у хворих на РА в поєднанні з АГ

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95% ДІ AUC	Se, %	Sp, %
ІЛ-1 β , 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 β /ІЛ-10	$>3,1$	0,863	[0,777 - 0,926]	68,35	100
СРБ, мг/л	$>33,2$	0,842	[0,751 - 0,909]	58,23	100
АДМА, μ моль/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
Малонний 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

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 у хворих на РА в поєднанні з АГ з ознаками ДД та 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 у хворих з випотом в перикарді були достовірно нижче на 38,4%, 55,4% та 37,2% відповідно порівняно 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 у хворих без випоту в перикарді ($p < 0,001$). Медіани показників ІЛ-1 β 23,22 [22,25; 24,11] пг/мл, ІЛ-10 4,25 [3,94; 5,05] пг/мл, співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-10 5,07 [4,69; 5,69] та СРБ 40,97 [38; 44,2] мг/л у хворих з наявністю випоту в порожнині перикарда були достовірно більшими на 52,24%, 15,76%, 38,86% та 26,9% відповідно в порівнянні з медіанами показників ІЛ-1 β 11,09 [6,73; 19,64] пг/мл, ІЛ-10 3,58 [3,02; 4,21] пг/мл, співвідношенням ІЛ-1 β / ІЛ-10 3,10 [1,74; 5,11] та СРБ 40,97 [38; 44,2] мг/л у хворих без випоту в перикарді ($p < 0,001$). Медіани показників сумарних метаболітів азоту 12 [11; 13] мкмоль/л, нітритів 4,2 [4; 4,8] мкмоль/л та нітратів 8 [8; 8,5] мкмоль/л у хворих з наявністю випоту в порожнину перикарда були достовірно нижчими на 25,0%, 30,0% та на 11,11% відповідно в порівнянні з медіанами показників NO $_x$ 16 [13; 18,9] мкмоль/л, нітритів, 6 [5; 7,1] мкмоль/л та нітратів 9,5 [8; 12] мкмоль/л у хворих без рідини в порожнині перикарда ($p < 0,05$). Медіана показника АДМА була достовірно вище на 25,25% у хворих з наявністю випоту в порожнину перикарда ($p < 0,001$).

При проведенні ROC-аналізу визначили цінність досліджуваних маркерів щодо діагностики випоту в порожнину перикарда. Результати представлені в таблиці 3.

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 μ моль/л. Показник 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%.

Обговорення результатів дослідження.

Надзвичайно актуальним залишається питання виявлення найбільш значущих предикторів виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих ревматологічного профілю. Роль прозапальних цитокінів та СРБ в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА вивчалась в багатьох клінічних дослідженнях [12, 13, 14]. Однією серед задач є визначення впливу прозапальних цитокінів на процеси ремоделювання міокарду. Так, робота Mokotedi L. et al. продемонструвала, що системне запалення в результаті колаген-індукованого артриту сприяє зменшенню релаксації міокарду та скороченню часу раннього діастолічного наповнення ЛШ. В нашій роботі встановлено, що показники ІЛ-1 β були на 35,3%, ІЛ-10 на 24,3%, співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-10 на 62,0% та СРБ на 52,6% достовірно більшими в підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ та ознаками ДД ЛШ порівняно з відповідними показниками хворих з нормальною діастолічною функцією ЛШ, що узгоджується з результатами зарубіжних авторів.

Одним з ключових факторів, відповідних за формування ЕД є АДМА. Відомо, що АДМА пригнічує утворення оксиду азоту – ключового регулятора тонусу судин, грає важливу роль в розвитку серцево-судинних захворювань [15]. Так, у роботі Xiaohong Liu et al. було встановлено, що збільшення концентрації АДМА у крові корелює з підвищенням

Таблиця 3 – Цінність показників ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції щодо виявлення випоту в порожнині перикарда у хворих на РА в поєднанні з АГ

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95% ДІ AUC	Se, %	Sp, %
ІЛ-1 β , 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 β /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, μ моль/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

ризик розвитку хронічної хвороби нирок, АГ, атеросклерозу, цукрового діабету та інфаркту міокарду [17]. В нашій роботі ми виявили не тільки достовірне збільшення концентрації АДМА на 16,3% та зменшення концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту на 36,9% у хворих на РА в поєднанні з АГ з ознаками ДД, але й встановили зв'язок між АДМА та погіршенням діастолічної функції ЛШ. Нами встановлено, що найбільшу інформативну предикторну цінність щодо виявлення ДД ЛШ у хворих на РА в поєднанні з АГ становлять показник ІЛ-1 β AUC 0,882, чутливість 72,15% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,798-0,939] при оптимальній точці розподілу >9,67 пг/мл та показник АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,795 - 0,937] при оптимальній точці розподілу >0,715 μ моль/л. Окрім того, нами було проведено дослідження прогностичних маркерів щодо виявлення випоту в порожнині перикарду у хворих на РА в поєднанні з АГ з ознаками ДД ЛШ. Встановлено найбільш високу цінність щодо виявлення випоту в порожнині перикарда у показника АДМА AUC 0,913, 95% ДІ AUC [0,836-0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 μ моль/л, чутливість 94,12% і специфічність 85,53%, що де-

монструє патогенетичний зв'язок між зменшенням синтезу оксиду азоту під впливом АДМА та формуванням випоту в порожнині перикарду.

Висновки

1. Найбільшу прогностичну цінність серед імунно-запальних маркерів щодо виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на РА в поєднанні з АГ мають показники ІЛ-1 β 95% ДІ [0,798 - 0,939] при оптимальній точці розподілу >9,67 пг/мл і АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,795 - 0,937] при оптимальній точці розподілу >0,715 μ моль/л.
2. Найбільш високу предикторну цінність серед імунно-запальних маркерів щодо виявлення випоту в порожнину перикарду має показник АДМА AUC 0,913, 95% ДІ AUC [0,836 - 0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 μ моль/л, чутливість 94,12% і специфічність 85,53%.

Перспективи подальших досліджень. Полягають у подальшому вивченні імунно-запальних предикторів розвитку діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ у хворих на РА та пошуку найбільш ефективних комбінацій корекції АГ у хворих на РА.

References

1. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1642-1647. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211066
2. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Maya Buch H. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 7(3): 62-68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
3. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Sep/Oct 23; 29(5): 317-321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
4. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018 Apr 23; 361: k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
5. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019 Jul; 18(7): 679-690. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.005
6. del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6): 1118-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
7. Cavazzana I, Vizzardi E, Franceschini FM. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a usual travel-mate? *Arch Chest Dis.* 2019 Sep 10; 89(3). doi: 10.4081/monaldi.2019.1137
8. Bryant RE, Geoffrey MT, Daniel RA, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018 Apr 23; 361: k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
9. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Jul 14; 7: 404-420. doi: 10.1038/s41584-018-0022-8
10. Aslam A, Banteali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res.* 2013; 65: 534-43. doi: 10.1002/acr.21861
11. Rodrigues P, Ferreira B, Fonseca T, Quelhas RC. Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Mar; 37(3): 847-859. doi: 10.1007/s10554-020-02057-3
12. Crowson CH, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel Piet LCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735

13. Arts EE, Fransen J, Broeder AD, van Riel Piet LCM, Popa CD. 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. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(10): 1693-1699. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997
14. Avan A, Belin S, Tavakoly S, Ghayour-Mobarhan M. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol.* 2018 Nov; 233(11): 8508-8525. doi: 10.1002/jcp.26791
15. Tain YL, Hsu ChN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel).* 2017 Mar 6; 9(3): 92. doi: 10.3390/toxins9030092
16. Mokotedi L, Michel FS, Mogane C, Gomes M, Woodiwiss AJ, Norton GR, et al. Associations of inflammatory markers with impaired left ventricular diastolic and systolic function in collagen-induced arthritis. *PLoS One.* 2020 Mar 24; 15(3): e0230657. doi: 10.1371/journal.pone.0230657
17. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide.* 2018 Aug. 1; 78: 113-120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004

УДК 616.12-008.331.1:616.72-002.77:616.124.2]-07

ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Данюк И. А., Рындина Н. Г.

Резюме. Целью работы стало исследование диагностической значимости показателей перекисного окисления липидов, эндотелиальной функции и системного воспалительного ответа в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка, и в диагностике выпота в полость перикарда у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией.

Объект и методы. Было проведено обследование 93 пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией II стадии. Больным проводили ультразвуковое исследование сердца, в крови оценивали состояние перекисного окисления липидов, концентрацию провоспалительных цитокинов, показателей эндотелиальной функции.

Результаты и выводы. После проведения Эхо-КС у 79 больных были установлены признаки нарушения диастолической функции левого желудочка (первая подгруппа), а у 14 пациентов признаков диастолической дисфункции левого желудочка не установлено (вторая подгруппа). Выявлено достоверное увеличение концентрации асимметричного диметиларгинина на 6,3%, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) на 35,3%, интерлейкина-10 (ИЛ-10) на 24,3%, соотношение ИЛ-1 β / ИЛ-10 на 62,0%, С-реактивного белка (СРБ) на 52,6% и достоверное уменьшение суммарных метаболитов NO на 36,9% в подгруппе больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и признаками диастолической дисфункции левого желудочка по сравнению с больными без таковой.

Выявлено, что медианы показателей изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шифовых оснований и малонового альдегида у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка были достоверно больше на 24,4%, 25,2%, 20,4%, 17,6% и 21,4% по сравнению соответствующими показателями у больных без признаков диастолической дисфункции ($p < 0,01$). Медианы показателей витамина А, витамина Е и каталазы у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка были достоверно меньшими на 18,2%, 27,4% и 13,4% по сравнению с соответствующими показателями больных с нормальной диастолической функцией левого желудочка ($p < 0,01$).

У 17 (18,28%) больных первой подгруппы обнаружено выпот в полости перикарда. Наибольшую предикторную ценность среди исследуемых маркеров по выявлению диастолической дисфункции левого желудочка выявлено у показателей ИЛ-1 β AUC 0,882, чувствительность 72,15% и специфичность 100%, 95% ДИ [0,798-0,939] при оптимальной точке распределения $>9,67$ пг / мл и у АДМА AUC 0,879 чувствительность 75,95% и специфичность 100%, 95% ДИ [0,795-0,937] при оптимальной точке распределения $>0,715$ мкмоль/л. Наиболее высокая предикторная ценность в диагностике выпота в полость перикарда обнаружена у показателя асимметричного диметиларгинина AUC 0,913, 95% ДИ AUC [0,836-0,961] при оптимальной точке распределения $>0,841$ мкмоль/л, чувствительность 94,12% и специфичность 85,53%.

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

UDC 616.12-008.331.1:616.72-002.77:616.124.2]-07

Immune-Inflammatory Predictors of Diastolic Dysfunction of Left Ventricle in Patients with Rheumatoid Arthritis Combined with Hypertension**Daniuk I. O., Ryndina N. G.**

Abstract. Hypertension is the most common concomitant disease in patients with rheumatoid arthritis. Diastolic dysfunction of left ventricle is an important predictor of chronic heart failure, which can be asymptomatic for a long time. Therefore, it is advisable to detect diastolic dysfunction of left ventricle as early as possible, which can slow the progression of chronic heart failure.

The purpose of the study was to determine the value of lipid peroxidation, endothelial function and systemic inflammatory response markers for diagnostic of diastolic dysfunction of left ventricle and for diagnostic of pericardial effusion in patients with rheumatoid arthritis combined with hypertension.

Materials and methods. 93 patients with rheumatoid arthritis in combination with stage II hypertension were studied. The ultrasound examination of heart was performed. The serum laboratory markers of lipid peroxidation, concentration of pro-inflammatory cytokines, markers of endothelial function were determined.

Results and discussion. Signs of diastolic dysfunction of left ventricle were found in 79 patients and no signs of diastolic dysfunction were found in 14 patients. It was detected that there was a significant increase of concentration of asymmetric dimethylarginine by 16.3%, interleukin-1 β by 35.3%, interleukin-10 by 24.3%, the ratio of interleukin-1 β / interleukin-10 by 62.0%, C-reactive protein by 52.6% and there was a significant decrease of total nitric oxide metabolites by 36.9%, nitrites by 37.5% and nitrates by 37.0% in patients with signs of diastolic dysfunction of left ventricle compared to the patients without diastolic dysfunction of left ventricle ($p < 0.01$). It was found that the levels of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases and malonic aldehyde in patients with diastolic dysfunction of left ventricle were significantly higher by 24.4%, 25.2%, 20.4%, 17.6% and 21.4% respectively compared to the corresponding markers in patients without signs of diastolic dysfunction of left ventricle ($p < 0.01$). The levels of vitamin A, vitamin E and catalase in patients with diastolic dysfunction of left ventricle were significantly lower by 18.2%, 27.4% and 13.4% compared to the corresponding markers of patients with normal left ventricle diastolic function ($p < 0.01$). The highest predictor value for the diagnostic of diastolic dysfunction of left ventricle was detected in interleukin-1 β area under the ROC curve 0.882, sensitivity 72.15% and specificity 100%, 95% CI [0.798-0.939] at the optimal distribution point >9.67 pg/ml and in asymmetric dimethylarginine area under the ROC curve 0.879 sensitivity 75.95% and specificity of 100%, 95% CI [0.795-0.937] at the optimal distribution point >0.715 μ mol/l.

In 17 (18.28%) patients, the effusion in the pericardial cavity was detected. It was detected that there was a significant increase of isolated double bonds by 18.65%, diene conjugates by 19.73%, diene ketones by 25.25%, schiff bases by 20%, malonic aldehyde by 26.76% and there was a significant decrease of vitamin A by 38.4%, vitamin E by 55.4% and catalase by 37.2% in patients with effusion in the pericardial cavity. The significant increase of asymmetric dimethylarginine was detected by 25.25%, interleukin-1 β – by 52.24%, interleukin-10 – by 15.76%, the ratio of interleukin-1 β / interleukin-10 – by 38.86% and C-reactive protein – by 26.9% in patients with effusion in the pericardial cavity. In addition, patients with cavity effusion have significant decrease of nitric oxide metabolites by 25.0%, nitrites by 30.0% and nitrates by 11.11% compared to the patient without effusion. The highest predictor value for the detection of effusion in the pericardial cavity was found in asymmetric dimethylarginine area under the ROC curve 0.913, 95% CI area under the ROC curve [0.836-0.961] at the optimal distribution point >0.841 μ mol/l, sensitivity 94.12% and specificity 85.53%.

Conclusion. The markers, which have the highest prognostic value for diagnostic of diastolic dysfunction of left ventricle in patients with rheumatoid arthritis combined with hypertension, are interleukin-1 β and asymmetric dimethylarginine. In addition, asymmetric dimethylarginine has the highest predictor value for detecting fluid in the pericardial cavity.

Keywords: rheumatoid arthritis, hypertension, diastolic dysfunction of left ventricle.

ORCID and contributionship:Inna O. Daniuk: 0000-0002-4596-5709^{D,E,F}Natalya G. Ryndina: 0000-0002-8060-3789^{A,B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Inna O. Daniuk

Zaporizhzhya State Medical University,

Department of internal diseases-3

26, Mayakovskiy Avenue, Zaporizhzhya 69000, Ukraine

tel: +380969777251, e-mail: daniuk.inna.alex@gmail.com

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 17.06.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування