

DOI: 10.26693/jmbs05.04.138

УДК 616.72-002.77+616.12-008.331.1]:611.018.74-008-07

Данюк І. О.¹, Рундіна Н. Г.²

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

¹Запорізький державний медичний університет, Україна

²ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України

daniuk.inna.alex@gmail.com

За даними міжнародного дослідження COMORA було виявлено, що артеріальна гіпертензія є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у хворих на ревматоїдний артрит. Поєднання ревматоїдного артриту та артеріальної гіпертензії асоціюється з несприятливим прогнозом і більш раннім розвитком серцево-судинних ускладнень. Метою дослідження стало вивчення вазомоторної та секреторної функції ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит середнього ступеню активності в поєднанні з артеріальною гіпертензією II стадії та встановлення зв'язку між цитокіновим дисбалансом і порушенням функціонального стану ендотелію.

Основна група хворих – 93 пацієнта з ревматоїдним артритом середнього ступеню активності в поєднанні з артеріальною гіпертензією II стадії. Друга група – 45 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. Контрольна група – 31 практично здорова особа. Досліджували ендотелій-залежну вазодилатацію в реографічній модифікації проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії, концентрацію асиметричного диметиларгініну, кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту, інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та високочутливого С-реактивного білку в сироватці крові.

Встановлено достовірне зниження ендотелій-залежної вазодилатації у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією 7,58 [3,68; 11,59] % порівняно з групою хворих на гіпертонічну хворобу 10,28 [7,69; 14,02] % та контролем 25,23 [20,63; 27,83] %, а також достовірне зменшення сумарних метаболітів оксиду азоту 15,0 [12,5; 18,0] мкмоль/л порівняно із показником групи хворих на гіпертонічну хворобу 17,0 [15,0; 20,0] мкмоль/л та контролем 22,0 [22,0; 24,0] мкмоль/л. Виявлено достовірне збільшення вмісту асиметричного диметиларгініну 0,78 [0,68; 0,88] μ моль/л у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією в порівнянні з хворими на

гіпертонічну хворобу 0,61 [0,58; 0,64] μ моль/л та групою здорових осіб 0,53 [0,50; 0,59] μ моль/л. Встановлено кореляційні зв'язки між показниками оксиду азоту та асиметричного диметиларгініну ($R = - 0,82$, $p < 0,01$), ендотелій-залежної вазодилатації та асиметричного диметиларгініну ($R = - 0,79$, $p < 0,01$) у хворих основної групи.

Виявлено достовірне збільшення вмісту ІЛ-1 β у хворих основної групи 16,25 [7,67; 21,66] пг/мл порівняно з другою групою 4,13 [2,98; 5,18] пг/мл та контролем 2,79 [2,14; 3,13]. У хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією виявлено кореляційний зв'язок між асиметричним диметиларгініном та ІЛ-1 β ($R = + 0,81$, $p < 0,001$), ІЛ- β / ІЛ-10 ($R = + 0,59$, $p < 0,001$) та високочутливого С-реактивного білку ($R = + 0,80$, $p < 0,00$). Показники сумарних метаболітів оксиду азоту мали кореляційні зв'язки з показниками ІЛ-1 β ($R = - 0,71$, $p < 0,001$), співвідношенням ІЛ-1 β / ІЛ-10 ($R = - 0,70$, $p < 0,001$) та високочутливого С-реактивного білку ($R = - 0,65$, $p < 0,001$). Також встановлено кореляційний зв'язок між показниками високочутливого С-реактивного білку та ендотелій-залежної вазодилатації ($R = - 0,69$, $p < 0,001$), а також зв'язок між показниками високочутливого С-реактивного білку та асиметричного диметиларгініну ($R = + 0,80$, $p < 0,001$) у хворих основної групи.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція.

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. Ревматоїдний артрит (РА) є одним із найбільш розповсюджених ревматичних захворювань. РА визнано незалежним чинником кардіо-

васкулярного ризику. Хронічний запальний процес при РА призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів та асоціюється з порушенням ліпідного обміну і формуванням ендотеліальної дисфункції (ЕД) [1, 2]. За даними міжнародного дослідження COMORA було виявлено, що артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у хворих на РА [3]. Поєднання РА та АГ асоціюється з несприятливим прогнозом і більш раннім розвитком серцево-судинних ускладнень [4, 5, 6]. Тому надзвичайно важливою є своєчасна діагностика та корекція процесів ЕД у хворих на РА в поєднанні з АГ. Оцінка ЕД базується на визначенні ряду біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, серед яких важливими є асиметричний диметиларгінін (АДМА) та метаболіти оксиду азоту (NO). АДМА це метильоване похідне амінокислоти L-аргініна, що має здатність конкурентного гальмування NO-синтази та призводить до зменшення утворення NO [7]. Підвищений рівень АДМА асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань [8, 9, 10, 11]. Зниження рівню метаболітів NO вказує на дефіцит NO-залежної функції ендотелію [12]. Одним із проявів дефіциту утворення NO є погіршення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД). Детальне дослідження цитокінового профілю та його впливу на показники секреторної та вазомоторної функції ендотелію дасть можливість своєчасно виявити порушення функціонального стану ендотелію до початку формування атеросклеротичного процесу та його ускладнень.

Мета роботи – дослідити вазомоторну та секреторну функцію ендотелію у хворих на РА середнього ступеню активності в поєднанні з АГ II стадії та встановити зв'язок між цитокіновим дисбалансом і порушенням функціонального стану ендотелію.

Матеріал та методи дослідження. Основна група хворих (I група) – 93 пацієнта з РА середнього ступеню активності в поєднанні з АГ II стадії (середній вік – 56 [51; 61] років). Активність за шкалою DAS 28 – 4,64 [4,24; 4,88] бали. Кількість хворих на АГ 1 ступеню становило 63 пацієнта, з АГ 2 ступеню – 30. До другої групи увійшли 45 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії (середній вік – 56 [54; 59] років). З АГ 1 ступеню – 30 пацієнтів, з АГ 2 ступеню – 15. До контрольної групи (III групи) увійшла 31 практично здорова особа (середній вік 54 – [51; 58] роки). Групи були відповідні за віком та гендерною ознакою ($p = 0,16$).

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для визначення ЕЗВД використовували реографічну модифікацію проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії за допомогою реографічного комплексу «РЕОКОМ» (ХАІ - Медіа, м. Харків). Нормою вважався приріст кровотоку на 10 % і більше. Концентрацію АДМА в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів «ADMA Xpress ELISA Kit» ЗАТ «БиоХимМак». Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO в крові базувався на реакції з реактивом Гріса. Концентрацію інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), 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 Ме [Q25; Q75]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості (p) нижче 0,05. Взаємозв'язок двох ознак оцінювали за результатами кореляційного аналізу.

Результати дослідження. При проведенні дослідження вазомоторної функції ендотелію, було встановлено, що хворі основної групи характеризувалися найбільш низьким показником ЕЗВД. Медіана показника ЕЗВД 7,58 [3,68; 11,59] % у хворих на РА в поєднанні з АГ була достовірно нижче на 26,26 % в порівнянні з медіаною показника ЕЗВД 10,28 [7,69; 14,02] % хворих на ГХ ($p = 0,008$) та на 69,96 % нижче в порівнянні з медіаною показника ЕЗВД 25,23 [20,63; 27,83] % практично здорових осіб ($p < 0,001$). Медіана показника ЕЗВД в підгрупі хворих на РА з АГ 2 ступеню 2,26 [-3,8; 3,68] % була на 76,46 % нижче в порівнянні з показником підгрупи пацієнтів з РА та АГ 1 ступеню 9,6 [7,4; 14,05] % ($p < 0,001$).

Медіана показника сумарних метаболітів NO в групі хворих на РА в поєднанні з АГ становила 15,0 [12,5; 18,0] мкмоль/л та була достовірно меншою на 11,76 % порівняно із показником групи хворих на ГХ 17,0 [15,0; 20,0] мкмоль/л ($p = 0,02$) та на 31,82 % менше в порівнянні з медіаною показника

практично здорових осіб 22,0 [22,0; 24,0] мкмоль/л ($p < 0,001$). Медіана показника сумарних метаболітів NO в підгрупі хворих на РА з АГ 2 ступеню 12,0 [11,0; 13,0] мкмоль/л була на 28,63 % нижче в порівнянні з медіаною цього показника 17,0 [14,0; 19,0] мкмоль/л в підгрупі пацієнтів з РА та АГ 1 ступеню ($p < 0,001$). Медіана показника нітратів 9,0 [8,0; 11,0] мкмоль/л в групі хворих на РА в поєднанні з АГ була достовірно нижче на 25,0 % в порівнянні з показником групи хворих на ГХ 12,0 [10,0; 14,0] мкмоль/л ($p < 0,001$) та на 40,0 % нижче порівняно з медіаною показника практично здорових осіб 15,0 [13,0; 16,0] мкмоль/л ($p < 0,001$). Медіана показника нітратів в групі хворих на ГХ була також достовірно нижче на 20,2 % порівняно з показником практично здорових осіб ($p = 0,003$).

Медіана показника АДМА 0,78 [0,68; 0,88] умоль/л у хворих на РА в поєднанні з АГ була достовірно більше на 21,79 % в порівнянні з медіаною показника хворих на ГХ 0,61 [0,58; 0,64] умоль/л та на 32,05 % порівняно з показником групи контролю 0,53 [0,50; 0,59] умоль/л ($p < 0,001$). Медіана показника концентрації АДМА в підгрупі пацієнтів з РА та АГ 2 ступеня 0,98 [0,882; 1,213] умоль/л була на 27,22 % більшою порівняно з медіаною показника АДМА 0,71 [0,661; 0,778] умоль/л підгрупи пацієнтів АГ 1 ступеня ($p < 0,001$).

Показники функції ендотелію у хворих на РА в поєднанні з АГ були проаналізовані в залежності від сумарного серцево-судинного ризику за шкалою m SCORE. Були сформовані дві підгрупи: пацієнти з ризиком по m SCORE ≤ 4 балів та пацієнти з ризиком по m SCORE > 4 балів. Відмічалась достовірна різниця між показниками ЕЗВД у пацієнтів з m SCORE ≤ 4 балів 10,71 [8,5; 14,66] % та підгрупою пацієнтів з m SCORE > 4 балів 3,26 [-2,89; 5,46] %; медіана показника в підгрупі пацієнтів з m SCORE > 4 була на 69,56 % нижче ($p < 0,001$). Медіана показника сумарних метаболітів NO в підгрупі хворих основної групи з m SCORE ≤ 4 балів NO 17,8 [16,0; 19,0] мкмоль/л була достовірно більше медіани показника підгрупи пацієнтів з m SCORE > 4 балів 12,15 [11,1; 13,] мкмоль/л на 31,74 % ($p < 0,001$). Медіана показника концентрації АДМА 0,95 [0,817; 1,123] умоль/л в підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком по m SCORE > 4 була на 27,14 % більше порівняно з медіаною показника підгрупи пацієнтів з m SCORE ≤ 4 АДМА 0,69 [0,65; 0,75] умоль/л ($p < 0,001$).

Було встановлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки між показниками сумарних метаболітів NO та АДМА ($R = - 0,82$, $p < 0,01$), ЕЗВД та АДМА ($R = - 0,79$, $p < 0,01$) у хворих основної групи.

Медіана показника ІЛ-1 β в основній групі пацієнтів 16,25 [7,67; 21,66] пг/мл була більше на 74,58 %

порівняно з медіаною показника ІЛ-1 β 4,13 [2,98; 5,18] пг/мл хворих II групи та на 82,83 % в порівнянні контролем 2,79 [2,14; 3,13] ($p < 0,001$). Медіана показника ІЛ-1 β в групі хворих на ГХ була достовірно більше на 32,45 % в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p = 0,003$). Медіани показника ІЛ-10 в групі хворих на РА в поєднанні з АГ 3,84 [3,12; 4,28] пг/мл та хворих на ГХ 3,6 [2,98; 4,23] пг/мл були достовірно меншими на 55,56 % та 58,33 % в порівнянні з показником групи практично здорових осіб 8,64 [7,22; 9,54] пг/мл ($p < 0,001$). Достовірної різниці між показниками ІЛ-10 в групі хворих на РА в поєднанні з АГ та хворих на ГХ не виявлено ($p = 1,0$). Але медіана показника співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-10 в основній групі хворих 4,13 [2,24; 5,42] була достовірно більше на 71,67 % в порівнянні з показником ІЛ-1 β / ІЛ-10 хворих на ГХ 1,17 [1,04; 1,26] та на 92,49 % в порівнянні контролем 0,31 [0,23; 0,40] ($p < 0,001$). Медіани показників ІЛ-1 β 22,78 [21,32; 24,11] пг/мл, ІЛ-10 4,21 [3,89; 4,85] пг/мл та співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-10 5,39 [4,69; 4,76] в підгрупі хворих на РА з АГ 2 ступеня були більшими на 60,4 %, 20,43 % та 50,83 % відповідно порівняно з показниками ІЛ-1 β 9,02 [5,59; 16,85] пг/мл, ІЛ-10 3,35 [2,96; 4,1] пг/мл та співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-10 2,65 [1,6; 4,72] підгрупи хворих на РА з АГ 1 ступеню ($p < 0,001$). Медіана показника ВЧ-СРБ в підгрупі хворих з РА та АГ 2 ступеня 42,5 [38; 44,3] мг/л була достовірно більше на 32,0 % в порівнянні з показником підгрупи хворих з РА та АГ 1 ступеню ($p < 0,001$).

Медіани показників ІЛ-1 β 22,49 [20,41; 23,60] пг/мл, ІЛ-10 4,05 [3,69; 4,41] пг/мл та співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 4,05 [3,69; 4,41] в підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком по m SCORE > 4 були достовірно більшими на 62,83 %, 18,52 % та 56,88 % відповідно порівняно з показниками ІЛ-1 β 8,36 [5,29; 12,35] пг/мл, ІЛ-10 3,3 [2,95; 4,12] пг/мл та показником співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 2,35 [1,5; 3,24] підгрупи хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком по m SCORE ≤ 4 ($p < 0,001$). Медіана показника ВЧ-СРБ 39,61 [36,75; 43,95] мг/л в підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком по m SCORE > 4 була також більше на 30,05 % в порівнянні з показником підгрупи хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком по m SCORE ≤ 4 ($p < 0,001$).

В основній групі хворих виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між показниками АДМА та ІЛ-1 β ($R = + 0,81$, $p < 0,001$), ІЛ-1 β / ІЛ-10 ($R = + 0,59$, $p < 0,001$) та ВЧ-СРБ ($R = + 0,80$, $p < 0,00$). Показники сумарних метаболітів NO мали зворотні кореляційні зв'язки з показниками ІЛ-1 β , співвідношенням ІЛ-1 β / ІЛ-10 та ВЧ-СРБ: $R = - 0,71$, $R = - 0,70$, $R = - 0,65$ відповідно ($p < 0,001$). Встановлено достовірний кореляційний

зв'язок між показниками ВЧ-СРБ та ЕЗВД ($R = -0,69$, $p < 0,001$), а також кореляційний зв'язок між показниками ВЧ-СРБ та АДМА ($R = +0,80$, $p < 0,001$) у хворих основної групи.

Обговорення отриманих результатів. Роль прозапальних цитокінів в процесах погіршення ендотеліальної функції продемонстрована в багатьох наукових дослідженнях. В США в ретроспективному когортному дослідженні з використанням даних за 2005-2010 рр., яке включало 44 418 пацієнтів з РА, було доведено вплив системного запального процесу на прискорений розвиток атеросклерозу [13]. Але патофізіологія прискореного атеросклерозу, пов'язаного з РА, ще не до кінця вивчена, а надійних та специфічних маркерів раннього ураження серцево-судинної системи все ще бракує. Мета-аналіз 22 когортних досліджень включав приблизно 20 000 учасників, які були задіяні у довготривалому спостереженні, продемонстрував зв'язок між циркулюючим рівнем АДМА та серцево-судинними ускладненнями, включаючи ішемічну хворобу серця та інсульт. АДМА пригнічує утворення NO, ключового регулятора тону судин, грає важливу роль в розвитку серцево-судинних захворювань [14]. Збільшення рівню АДМА є одним із проявів ЕД, тому вивчення функціонального стану ендотелію, а також факторів, що спливають на його погіршення є дуже актуальним для розуміння процесів раннього ураження серцево-судинної системи. В даному дослідженні спостерігали достовірне збільшення вмісту АДМА та достовірне зменшення концентрації NO у хворих на РА в поєднанні з АГ порівняно зі хворими за ГХ та здоровими особами, що свідчить про більш виражені процеси порушення функції ендотелію. А зниження ЕЗВД в пробі з реактивною гіперемією це підтверджує, адже NO є однією з найбільш важливих речовин, що забезпечує дилатацію та адекватну відповідь судинної стінки. Наявність зворотної кореляції між АДМА та показником ЕЗВД підтверджує роль АДМА у процесах погіршення вазомоторної функції ендотелію за рахунок пригнічення синтезу NO. Установлено, що рівень АДМА достовірно збільшується у хворих з 2 ступенем АГ порівняно з 1 ступенем. Ці дані свідчать про тісний зв'язок між ЕД та прогресуванням ступеню АГ. Достовірно більший вміст АДМА у хворих на РА в поєднанні з АГ зі шкалою m SCORE > 4 є доказом того, що збільшення АДМА є одним із факторів серцево-судинного ризику та підтверджує

зв'язок між циркулюючим рівнем АДМА та серцево-судинними ускладненнями.

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 [15]. Роль прозапальних цитокінів та ВЧ-СРБ в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА було доведено в Швейцарському дослідженні, яке включало 700 пацієнтів, з яких 442 пацієнта досягли п'ятирічного періоду спостереження [16]. В даному дослідженні підтверджено, що збільшення прозапального цитокіну (ІЛ-1 β) і ВЧ-СРБ, а зменшення протизапального цитокіну (ІЛ-10) корелює з погіршенням показників функції ендотелію (зменшенням ЕЗВД та продукції NO). Також було встановлено, що медіана показників ВЧ-СРБ та ІЛ-1 β у підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ з рівнем шкали m SCORE > 4 були достовірно більше відповідних показників у групі хворих з m SCORE ≤ 4 . Це доводить твердження про те, що прозапальні цитокіни та ВЧ-СРБ є незалежними чинниками серцево-судинного ризику.

Висновки

1. У хворих на РА в поєднанні з АГ спостерігається достовірне погіршення функціонального стану ендотелію, порівняно зі хворими на ГХ, що проявляється у зменшенні ЕЗВД на 26,26 % та синтезу NO на 11,76 %.
2. У пацієнтів з РА в поєднанні з АГ спостерігається достовірне збільшення концентрації АДМА в сироватці крові на 21,79 % порівняно зі хворими на ГХ, що є показником вищого серцево-судинного ризику.
3. У хворих на РА в поєднанні з АГ встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між показниками системної запальної відповіді (ІЛ-1 β , ВЧ-СРБ) та показниками ЕЗВД й концентрацією NO, що свідчить про вплив запальних маркерів на процеси погіршення функціонального стану ендотелію.
4. Збільшення вмісту АДМА, ВЧ-СРБ та ІЛ-1 β у хворих на РА в поєднанні з АГ зі шкалою m SCORE > 4 можна вважати додатковими незалежними чинниками серцево-судинного ризику.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні схеми лікування хворих на РА в поєднанні з АГ з включенням додаткової метаболічної терапії, враховуючи достовірно більш виражені процеси ураження ендотеліальної функції при поєднанні патологій.

References

1. Maslyanskyj LA, Zvartau NE, Kolesova AV. Ocenka funkcyonalnogo sostoyaniya endoteliya u bolnih revmatologicheskimi zabolevaniyami [Evaluation of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases]. *Arterialnaya gypertenziya*. 2015; 73: 168-80. [Russian]

2. Knyazeva LY, Meshheryna NS, Knyazeva LA. Provospolitelniye mediatori i endotelialnaya disfunkciya pri revmatoidnom artrite [Pro-inflammatory mediators and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 2: 63-7. [Russian]
3. Crowson C. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 48-54.
4. Antipova VN, Goncharova LN. Ateroskleroz i kardiovaskulyarnyj risk pri revmaticheskikh zabolevaniyah [Atherosclerosis and cardiovascular risk in rheumatic diseases]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2018; 3: 31-8. [Russian]
5. Ladak K, Hashim J, Clifford-Rashotte M, Tandon V, Matsos M, Patel A. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis: A large gap to close. *Musculoskeletal Care*. 2018; 16(1): 152-7.
6. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology*. 2018 Apr 11; 2: 10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y
7. Tsikas D, Bollenbach A, Hanff E, Kayacelebi AA. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17(1): 3-9.
8. Zelzer S, Enko D, Pilz S, Tomaschitz A, März W, Meinitzer A. Myeloperoxidase, asymmetric dimethyl-arginine and the renin-angiotensin-aldosterone-system in cardiovascular risk patients: Cross-sectional findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Biochem*. 2017 Sep; 50(13-14): 739-45. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.013
9. Şentürk T, Yılmaz N, Sargin G, Köseoğlu K, Yenisey Ç. Relationship between asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2016 Sep; 3(3): 106-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.15096
10. Di Franco M, Lucchino B, Conti F, Valesini G, Spinelli FR. Asymmetric Dimethyl Arginine as a Biomarker of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2018 Jan 18;2018:3897295. doi: 10.1155/2018/3897295
11. Xuan C, Tian QW, Li H, Zhang BB, He GW, Lun LM. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous adma oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: a meta-analysis based on 4713 participants. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar; 23(5): 502-10. doi: 10.1177/2047487315586094
12. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012; 33: 829-37.
13. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 73(7): 1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
14. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009 May; 30(9): 1142-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehp061
15. Arts EE, Franssen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, 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 Oct; 76(10): 1693-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997
16. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 15; 13(4): R131. doi: 10.1186/ar3442

УДК 616.72-002.77+616.12-008.331.1]:611.018.74-008-07

**ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ
У БОЛЬНЫХ НА РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Данюк И. А., Рындина Н. Г.

Резюме. По данным международного исследования COMORA было выявлено, что артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных коморбидных заболеваний у больных ревматоидным артритом. Сочетание ревматоидного артрита и артериальной гипертензии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и более ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Целью исследования стало изучение вазомоторной и секреторной функции эндотелия у больных ревматоидным артритом средней степени активности в сочетании с артериальной гипертензией II стадии и установление связи между цитокиновым дисбалансом и нарушением функционального состояния эндотелия.

Основная группа больных – 93 пациента с ревматоидным артритом средней степени активности в сочетании с артериальной гипертензией II стадии. Вторая группа – 45 пациентов с гипертонической болезнью II стадии. Контрольная группа – 31 практически здоровый человек.

Исследовали эндотелий-зависимую вазодилатацию в реографической модификации пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии, концентрацию асимметричного диметиларгинина, конечных стабильных метаболитов оксида азота, интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови.

Установлено достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией 7,58 [3,68; 11,59] % по сравнению с группой больных гипертонической болезнью 10,28 [7,69; 14,02] % и контролем 25,23 [20,63; 27,83] %, а также достоверное уменьшение суммарных метаболитов оксида азота 15,0 [12,5; 18,0] мкмоль/л по сравнению с показателем группы больных гипертонической болезнью 17,0 [15,0; 20,0] мкмоль/л и практически здоровых лиц 22,0 [22,0; 24,0] мкмоль/л. Выявлено достоверное увеличение содержания асимметричного диметиларгинина 0,78 [0,68; 0,88] мкмоль/л у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией по сравнению с больными гипертонической болезнью 0,61 [0,58; 0,64] мкмоль/л и группой здоровых лиц 0,53 [0,50; 0,59] мкмоль/л. Установлены корреляционные связи между показателями суммарных метаболитов оксида азота и асимметричного диметиларгинина ($R = - 0,82$, $p < 0,01$), эндотелий-зависимой вазодилатации и асимметричного диметиларгинина ($R = - 0,79$, $p < 0,01$) у больных основной группы.

Выявлено достоверное увеличение содержания ИЛ-1 β у больных основной группы 16,25 [7,67; 21,66] пг/мл по сравнению со второй группой 4,13 [2,98; 5,18] пг/мл и контролем 2,79 [2,14; 3,13]. У больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией выявлено корреляционная связь между асимметричным диметиларгинином и ИЛ-1 β ($R = + 0,81$, $p < 0,001$), соотношением ИЛ- β / ИЛ-10 ($R = + 0,59$, $p < 0,001$) и высокочувствительного С-реактивного белка ($R = + 0,80$, $p < 0,001$). Показатели суммарных метаболитов оксида азота имели корреляционные связи с показателями ИЛ-1 β ($R = - 0,71$, $p < 0,001$), соотношением ИЛ-1 β / ИЛ-10 ($R = - 0,70$, $p < 0,001$) и высокочувствительного С-реактивного белка ($R = - 0,65$, $p < 0,001$). Также установлена корреляционная связь между показателями высокочувствительного С-реактивного белка и эндотелий-зависимой вазодилатации ($R = - 0,69$, $p < 0,001$), а также связь между показателями высокочувствительного С-реактивного белка и асимметричного диметиларгинина ($R = + 0,80$, $p < 0,001$) у больных основной группы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

UDC 616.72-002.77+616.12-008.331.1]:611.018.74-008-07

Features of Endothelial Function and Cytokin Profile in Patients with Rheumatoid Arthritis in Combination with Arterial Hypertension

Daniuk I. O., Ryndina N. G.

Abstract. The international study COMORA found out that hypertension was one of the most common comorbid disease in patients with rheumatoid arthritis. The combination of rheumatoid arthritis and hypertension is associated with an unfavorable prognosis and earlier development of cardiovascular complications.

The purpose of the study was to study the vasomotor and secretory function of the endothelium in patients with moderate rheumatoid arthritis activity in combination with stage II hypertension and to establish a link between cytokines imbalance and endothelial dysfunction.

Material and methods. The main group of patients included 93 patients with rheumatoid arthritis of moderate activity in combination with stage II hypertension. The second group had 45 patients with essential hypertension stage II. The control group included 31 almost healthy people.

Results and discussion. We detected the endothelium-dependent vasodilation in the rheographic modification of the sample with reactive hyperemia on the brachial artery, the concentration of asymmetric dimethylarginine, the final stable metabolites of nitric oxide, interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10) and highly sensitive C-reactive protein in blood serum.

We determined the significant decrease of endothelium-dependent vasodilation in patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension 7.58 [3.68; 11.59] % compared to the group of patients with essential hypertension 10.28 [7.69; 14.02] % and to the control 25.23 [20.63; 27.83] %. There was a significant decrease of nitric oxide total metabolites 15.0 [12.5; 18.0] $\mu\text{mol/L}$ in comparison to the group of patients with essential hypertension – 17.0 [15.0; 20.0] $\mu\text{mol/L}$ and to the control group – 2.0 [22.0; 24.0] $\mu\text{mol/L}$. The level of total nitric oxide metabolites in a subgroup of patients with rheumatoid arthritis with hypertension of the 2nd grade was 12.15 [11.0; 13.0] $\mu\text{mol/L}$, which was on 28,63 % lower compared to the subgroup with 1st grade hypertension – 17.0 [14.0; 19.0] $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$).

We found a significant increase of asymmetric dimethylarginine 0.78 [0.68; 0.88] $\mu\text{mol/L}$ in patients with rheumatoid arthritis with hypertension compared to the patients with essential hypertension – 0.61 [0.58; 0.64] $\mu\text{mol/L}$

and to the group of control – 0.53 [0.50; 0.59] $\mu\text{mol/L}$. The concentration of asymmetric dimethylarginine in the subgroup of patients with rheumatoid arthritis and hypertension grade 2 was 0.98 [0.882; 1.213] $\mu\text{mol/l}$, which was on 27.2 % higher than in subgroup of patients with hypertension of 1st degree – 0.71 [0.661; 0.778] $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$). We found the correlations between markers of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine ($R = -0.82$, $p < 0.01$), endothelium-dependent vasodilation and asymmetric dimethylarginine ($R = -0.79$, $p < 0.01$) in patients of the main group. The study results showed that a significant increase of IL-1 β in patients of the main group 16.25 [7.67; 21.66] pg/ml in compared to the second group – 4.13 [2.98; 5.18] pg/ml and to the control – 2.79 [2.14; 3.13]. We determined correlations between asymmetric dimethylarginine and IL-1 β ($R = +0.81$, $p < 0.001$), ratio of IL- β / IL-10 ($R = +0.59$, $p < 0.001$) and highly sensitive C-reactive protein ($R = +0.80$, $p < 0.001$) in patients of the main group.

Conclusion. The level of total nitric oxide metabolites had correlations with indicators of IL-1 β ($R = -0.71$, $p < 0.001$), ratio of IL-1 β / IL-10 ($R = -0.70$, $p < 0.001$) and highly sensitive C-reactive protein ($R = -0.65$, $p < 0.001$) in the main group. We established the correlations between highly sensitive C-reactive protein level and endothelium-dependent vasodilation ($R = -0.69$, $p < 0.001$), highly sensitive C-reactive protein and asymmetric dimethylarginine ($R = +0.80$, $p < 0.001$) in patients of the main group.

Keywords: rheumatoid arthritis, hypertension, endothelial dysfunction.

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 07.05.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування