

УДК 616.72-002.77+616.12-008,331.1]-07-085
<https://doi.org/10.31071/promedosvity2019.03.031>

ВПЛИВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПОЄДНАНО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Н. Г. Риндіна, доц. Є. В. Сідь

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

У хворих на артеріальну гіпертензію поєднано з ревматоїдним артритом дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів розглядається як фактор ризику прогресування серцево-судинної патології.

Проведено аналіз показників маркерів системної запальної відповіді та оцінка ефективності диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію та L-аргініну аспартату на їх динаміку у хворих на артеріальну гіпертензію поєднано з ревматоїдним артритом.

Пацієнтам проводили визначення рівнів інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-10 та високочутливого С-реактивного білка на початку дослідження та після дванадцяти тижнів проведеного комплексного лікування.

У підгрупах пацієнтів, які додатково отримували метаболічну терапію, на тлі лікування протягом 3 міс. відзначалися достовірно більш виражене зниження інтерлейкіну-1 β , більш високі показники інтерлейкіну-1 β та більш низькі показники співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 ($p < 0,01$). У підгрупі пацієнтів, які отримували мельдоній, відзначалося достовірне більш виражене зниження інтерлейкіну-1 β , співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 та ВЧ-СРБ порівняно з показниками другої та третьої підгруп ($p < 0,05$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, інтерлейкіни, С-реактивний білок.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найважливішим модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань. АГ одне з найбільш поширених хронічних неспецифічних захворювань людини. Зумовлена АГ смертність за даними ВООЗ становить 30 % і продовжує зростати [11].

Поєднання АГ з ревматоїдним артритом (РА) асоціюється з несприятливим прогнозом, підвищенням рівня серцево-судинної летальності на 60 % порівняно з загальною популяцією. Дія традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань посилюється за наявності системного запалення. Субклінічне запалення локалізоване в судинній стінці розглядається як важлива ланка патогенезу. Запалення судинної стінки призводить до зниження її еластичності, навіть незалежно від рівня артеріального тиску [8].

Хронічне запалення призводить до розвитку атеросклеротичного процесу, порушення функції

мікроциркуляторного русла та ішемії міокарда. Відбувається пряме ураження судин імунними комплексами і зрушення тканинного балансу в бік прооксидантів, збільшення утворення радикалів кисню та прозапальних цитокінів. Дисбаланс між рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів та активація імунної системи розглядаються як найважливіший фактор ризику прогресування серцево-судинної патології при РА [8, 10].

Цитокіни — це пептиди, які опосередковують міжклітинні взаємодії через специфічні рецептори на клітинній поверхні. Активація регуляторних білків викликає експресію фетальних ізоформ білка в фібробластах і міоцитах, що призводить до проліферації серцевих фібробластів та до зростання кількості саркомерів у кардіоміоцитах, відіграє важливу роль в ремоделюванні міокарда. Підвищений рівень прозапальних цитокінів викликає прямий цитотоксичний ефект, який призводить до загибелі клітин [2, 5, 7].

Надзвичайно актуальною є проблема корекції цих процесів і підбору комбінації патогенетично обґрунтованої метаболічної терапії, яка безумовно повинна поєднуватися з основною базисною і симптоматичною терапією згідно зі стандартами лікування РА та АГ.

Мета роботи — дослідити показники маркерів системної запальної відповіді та оцінити клінічну ефективність диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію та L-аргініну аспартату на їх динаміку у хворих на артеріальну гіпертензію поєднано з ревматоїдним артритом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кафедри терапії клінічної фармакології та ендокринології «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України», відбір пацієнтів проводився в ревматологічному та терапевтичному відділенні КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» Запорізької міської ради.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу ГХ II стадії; наявність встановленого діагнозу РА, який розвинувся після дебюту ГХ (для пацієнтів основної групи); інформована згода пацієнтів для подальшого спостереження; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менше 6 міс. до моменту включення) для хворих основної групи.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: встановлений діагноз ішемічної хвороби серця; ГХ 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; попередня терапія мельдонієм, L-аргініном аспартатом, аторвастатином, раміприлом та амлодипіном до моменту включення у дослідження (в найближчі 6 міс.).

До основної першої групи (I групи) увійшли 93 пацієнти з АГ II стадії поєднано з РА, з них 15 (16,1 %) чоловіків та 78 (83,9 %) жінок. З АГ I ступеня 63 пацієнти та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Медіана віку склала 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 склала

9 (8; 10) років, тривалість — РА 6 (4; 7) років. До другої групи (II групи) увійшли 45 пацієнтів з АГ II стадії з них 10 (20 %) чоловіків та 36 (80 %) жінок, тривалість ГХ — 9 (8; 10) років. Медіана віку склала 56 (54; 59) років. З АГ I ступеня 30 пацієнтів та з АГ 2 ступеня 15 пацієнтів. До контрольної третьої групи (III групи) увійшли 31 практично здорова особа, 7 (22,6 %) чоловіків та 24 (77,4 %) жінки. Медіана віку склала 54 (51; 58) роки. Групи були зіставні за віком та гендерною ознакою ($p > 0,05$).

Визначення рівнів маркерів системної запальної відповіді проводили на початку дослідження усім пацієнтам. Визначали інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіна-10 (ІЛ-10), співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 та високочутливого С-реактивного білка (ВЧ СРБ), а пацієнтам основної групи з РА та АГ також через 3 міс. спостереження на тлі комплексного лікування з включенням диференційованої метаболічної терапії. Концентрацію ІЛ-1 β , ІЛ-10 та ВЧ СРБ в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартних наборів реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» та «СРБ-ИФА-БЕСТ високочутливий» акціонерного товариства «Вектор-бест» (Росія).

Лікування пацієнтів. При проведенні лікувальних та діагностичних заходів з приводу РА спиралися на протоколи МОЗ України Наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит» [4]; рекомендаціями Асоціації ревматологів України та American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 р. При проведенні лікування та діагностики з приводу АГ спиралися на протоколи 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 р.

Усі пацієнти I групи отримували базисну терапію лікування РА: 83 (89,25 %) метотрексат («Метотрексат Оріон» ORION Pharma, Фінляндія) у дозі 10 мг на тиждень та 10 (10,75 %) пацієнтів приймали Лефлюномід («Лефлютаб» Медак ГмбХ, Німеччина) у дозі 20 мг на добу. Глюкокортикоїди

приймали 79 пацієнтів (84,95 %) у дозі 6 мг. Також усім пацієнтам I групи була призначена гіпотензивна терапія: раміприл («Рамізес» Фармак, Україна) 10 мг на добу, амлодипін («Амлодипін КРКА» КРКА, Словенія) 5 мг на добу, гіполіпідемічна терапія аторвастатин («Аторіс» КРКА, Словенія) 20 мг на добу, та диференційована метаболічна терапія з використанням мельдонію («Мілдронат» Grindex, Литва) та L-аргініну аспартату («Тивортин» Юрія Фарм, Україна).

Для реалізації поставленої мети та проведення диференційованої метаболічної терапії пацієнти основної групи були розділені на три рівні підгрупи, по 31 пацієнту. Підгрупи були зіставні за віковими показниками, гендерною ознакою, ступенями активності запального процесу, тривалістю захворювання, індексом маси тіла, ступенями АГ. Пацієнти першої підгрупи ($n = 31$) як метаболічну терапію отримували мілдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 % один раз на добу протягом 10 днів з подальшим переходом на приймання капсул мілдронат 250 мг у дозі 500 мг на добу протягом 3 міс. Пацієнти другої підгрупи ($n = 31$) отримували L-аргініну гідрохлорид 100 мл (тивортин) внутрішньовенно крапельно один раз на добу протягом 10 днів з подальшим переходом на приймання пероральної суспензії L-аргініну аспартату в дозі 6 г на добу протягом 3 міс. Пацієнти третьої підгрупи ($n = 31$) додаткової метаболічної терапії не отримували.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері з

використанням пакета прикладних програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) і Apache OpenOffice (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Дані подані у вигляді медіани та міжквартильного діапазону $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Під час перевірки статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05. Унаслідок порівняння двох груп з параметричним розподілом використовували критерій Ст'юдента (t -критерій): непарний — для порівняння незалежних вибірок і парний — для вивчення динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, застосовували непараметричні тести: для порівняння двох незалежних вибірок — метод Манна-Уїтні (U -критерій). Для оцінки динаміки показників під впливом проведеної терапії розраховували $\Delta\%$ індивідуально для кожного пацієнта.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі хворих на АГ поєднано з РА відзначався достовірно більш виражений дисбаланс між рівнем прозапальних та протизапальних цитокінів, високі рівні ІЛ-1 β пг/мл та ВЧ СРБ (табл. 1).

Медіана показника ІЛ-1 β в групі хворих на АГ поєднано з РА 16,25 (7,67; 21,66) пг/мл була вище на 74,58 % порівняно з медіаною показника ІЛ-1 β 4,13 (2,98; 5,18) пг/мл групи хворих на АГ, та на 82,83 % вище порівняно з показником групи практично здорових осіб 2,79 (2,14; 3,13) пг/мл ($p < 0,001$). Медіана показника ІЛ-1 β пг/мл в групі хворих на АГ була також достовірно

Таблиця 1

**Маркери системної запальної відповіді у обстежених осіб
($Me [25; 75]$, $n = 163$)**

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ + РА ($n = 93$)	Хворі на ГХ ($n = 45$)	Здорові особи ($n = 31$)	p -рівень
ІЛ-1 β , пг/мл	16,25 [7,67; 21,66]	4,13 [2,98; 5,18]	2,79 [2,14; 3,13]	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$
ІЛ 10, пг/мл	3,84 [3,12; 4,28]	3,6 [2,98; 4,23]	8,64 [7,22; 9,54]	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{2-3}, p_{1-3} < 0,001$
ІЛ-1 β /ІЛ 10	4,13 [2,24; 5,42]	1,17 [1,04; 1,26]	0,31 [0,23; 0,40]	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3}, p_{1-3} < 0,001$
ВЧ СРБ, мг/л	33,2 [26,8; 38,0]	4,2 [3,1; 5,9]	2,1 [1,3; 3,3]	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,32$

вище на 32,45 % порівняно з групою практично здорових осіб ($p = 0,003$).

Медіани показника ІЛ-10 в групі хворих на АГ поєднано з РА 3,84 (3,12; 4,28) пг/мл та хворих на АГ 3,6 (2,98; 4,23) пг/мл були достовірно нижче на 55,56 % та 58,33 % порівняно 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 АГ поєднано з РА та хворих на АГ не виявлено ($p = 1,0$). Але медіана показника співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 у групі хворих на АГ поєднано з РА 4,13 (2,24; 5,42) була достовірно вище на 71,67 % порівняно з показником ІЛ-1 β /ІЛ-10 хворих на АГ 1,17 (1,04; 1,26) та на 92,49 % вище порівняно з показником групи практично здорових осіб 0,31 [0,23; 0,40] ($p < 0,001$).

Медіана показника ВЧ СРБ в групі хворих на АГ поєднано з РА 33,2 (26,8; 38,0) мг/л була достовірно вище на 87,5 % порівняно з показниками групи хворих на АГ 4,2 (3,1; 5,9) мг/л та на 93,67 % вище порівняно з показником практично здорових осіб 2,1 (1,3; 3,3) мг/л ($p < 0,001$). Достовірно більш високі рівні ВЧ СРБ та ІЛ-1 β в групі хворих на АГ поєднано з РА були зумовлені клінічною особливістю перебігу РА.

За ступенем артеріального тиску хворі на АГ поєднано з РА були розподілені на 2 групи з 1 та 2 ступенем. Показники маркерів системної запальної відповіді у хворих на АГ поєднано з РА були проаналізовані залежно від ступеня АГ (табл. 2).

Медіани показників склали 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 РА з 2 ступенем АГ були достовірно вищі 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 РА з 1 ступенем АГ ($p < 0,001$). Медіана показника ВЧ СРБ в підгрупі хворих РА з 2 ступенем АГ 42,5 (38; 44,3) мг/л була достовірно вище на 32 % порівняно з показником підгрупи хворих РА з 1 ступенем АГ ($p < 0,001$).

Оцінювали динаміку імунозапальних маркерів у хворих на АГ поєднано з РА під впливом лікування (табл. 3).

На тлі проведеного лікування відзначалося достовірне зниження показників ІЛ-1 β в усіх досліджуваних підгрупах, найбільш виражена динаміка була в першій підгрупі пацієнтів, які приймали мельдоній $\Delta_1 = -116,28$ %, у другій підгрупі пацієнтів $\Delta_2 = -76,93$ % та в третій підгрупі пацієнтів без метаболічної терапії ІЛ-1 β $\Delta_3 = -61,65$ % ($p < 0,01$). Медіана показника ІЛ-1 β першої підгрупи пацієнтів була достовірно нижче на 11,3 % порівняно з медіаною показника другої підгрупи ($p = 0,04$) та на 25,94 % нижче порівняно з медіаною показника третьої підгрупи пацієнтів ($p = 0,03$).

Достовірне збільшення показника ІЛ-10 також відзначалося в усіх трьох підгрупах хворих: у першій підгрупі $\Delta_1 = +43,6$ %, у другій $\Delta_2 = +41,79$ та в третій підгрупі $\Delta_3 = 28,6$ % ($p < 0,01$). Медіани показників ІЛ-10 першої підгрупи пацієнтів 6,98 (5,79; 7,57) пг/мл та другої підгрупи 6,33 (5,67; 7,35) пг/мл були достовірно вищі на 25,5 % та 17,9 %, відповідно, порівняно з медіаною

Таблиця 2

Маркери системної запальної відповіді у хворих на АГ поєднано з РА залежно від ступеня АГ (Ме [25; 75], n = 93)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на АГ + РА АГ 1 ступеня (n = 63)	Хворі на АГ + РА АГ 2 ступеня (n = 30)	p-рівень
ІЛ-1 β , пг/мл	9,02 [5,59; 16,85]	22,78 [21,32; 24,1]	$p < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	3,35 [2,96; 4,1]	4,21 [3,89; 4,85]	$p < 0,001$
ІЛ-1 β /ІЛ-10	2,65 [1,6; 4,72]	5,39 [4,69; 4,76]	$p < 0,001$
ВЧ СРБ, мг/л	28,9 [15,1; 33,9]	42,5 [38; 44,3]	$p < 0,001$

Таблиця 3

**Динаміка імунозапальних маркерів у хворих на АГ поєднано з РА
під впливом лікування (Ме [25;75], n = 93)**

Показник, одиниця вимірю- вання	Підгрупи спостереження						p-рівень
	Мельдоній (n = 31)		L-аргінін (n = 31)		Без метаболічної терапії (n = 31)		
	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	
ІЛ-1β, пг/мл	16,25 [7,69; 22,45]	7,08 [4,12; 8,36]	16,95 [6,96; 22,54]	7,98 [4,97; 11,36]	15,65 [7,67; 21,65]	9,56 [6,21; 11,57]	p _{до1-2} > 0,05 p _{до2-3} > 0,05 p _{до1-3} > 0,05 p _{після1-2} = 0,04 p _{після2-3} = 0,04 p _{після1-3} = 0,03
	Δ ₁ = -116,3 [-148,7 ; -82,4]*		Δ ₂ = -76,9 [-108,9 ; -24,5]*		Δ ₃ = -61,7 [-82,9 ; -19,9]*		
ІЛ 10, пг/мл	3,85 [2,99; 4,35]	6,98 [5,79; 7,57]	3,96 [3,12; 4,25]	6,33 [5,67; 7,35]	3,52 [3,15; 4,28]	5,2 [4,65; 6,21]	p _{до1-2} > 0,05 p _{до2-3} > 0,05 p _{до1-3} > 0,05 p _{після1-2} = 0,65 p _{після1-3} < 0,001 p _{після2-3} < 0,001
	Δ ₁ = +43,6 [34,0; 52,9]*		Δ ₂ = +41,79 [34,54; 49,31]*		Δ ₃ = +28,6 [23,68; 38,33]*		
ІЛ-1β/ІЛ 10	3,89 [2,29; 5,42]	1,05 [0,59; 1,27]	4,13 [1,7; 5,58]	1,19 [0,85; 1,83]	4,14 [2,47; 5,20]	1,65 [1,23; 2,08]	p _{до1-2} > 0,05 p _{до2-3} > 0,05 p _{до1-3} > 0,05 p _{після1-2} = 0,04 p _{після2-3} = 0,02 p _{після1-3} = 0,001
	Δ ₁ = -261,7 [-328,3; -232,8]*		Δ ₂ = -195,1 [-255,1; -140,7]*		Δ ₃ = -127,2 [-169,5; -74,6]*		
ВЧ СРБ, мг/л	31,0 [22,3; 38,0]	15,2 [12,4; 17,2]	32,0 [26,4; 40,4]	16,5 [14,4; 19,1]	35,7 [27,7; 38,1]	17,7 [16,4; 18,90]	p _{до1-2} > 0,05 p _{до2-3} > 0,05 p _{до1-3} > 0,05 p _{після1-2} = 0,45 p _{після2-3} = 0,8 p _{після1-3} = 0,03
	Δ ₁ = -102,1 [-119,8; -67,5]*		Δ ₂ = -96,0 [-111,5; -52,1]*		Δ ₃ = -90,3 [-111,7; -56,98]*		

Примітка: * — достовірна зміна показника під впливом лікування $p < 0,05$.

показника ІЛ-10 третьої підгрупи 5,2 (4,65; 6,21) пг/мл ($p < 0,01$). Показник співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 достовірно знизився в усіх досліджуваних підгрупах, у першій підгрупі пацієнтів у 3,7 разу $\Delta_1 = -261,7$ %, у другій підгрупі в 3,5 разу $\Delta_2 = -195,1$ % та в третій підгрупі в 2,5 разу $\Delta_3 = -127,2$ % ($p < 0,01$). Медіани показників ІЛ-1 β /ІЛ-10 першої підгрупи пацієнтів 1,05 (0,59; 1,33) та другої підгрупи пацієнтів 1,19 (0,85; 1,83) були достовірно нижчі на 36,36 % та 27,88 % порівняно з показником медіани ІЛ-1 β /ІЛ-10 третьої підгрупи 1,65 (1,23; 2,08) ($p < 0,01$). Медіана показника ІЛ-1 β /ІЛ-10 першої підгрупи пацієнтів була на 11,76 % нижче порівняно з показником медіани другої підгрупи ($p = 0,04$).

Рівень ВЧ СРБ на тлі лікування достовірно знизився в усіх трьох підгрупах пацієнтів з АГ поєднано з РА, у першій підгрупі $\Delta_1 = -102,1$ %, у другій $\Delta_2 = -96,0$ % та в третій підгрупі $\Delta_3 = -90,3$ % ($p < 0,01$). Медіана показника ВЧ СРБ в першій підгрупі пацієнтів 15,2 (12,4; 17,2) мг/л була достовірно нижче порівняно з медіаною показника ВЧ СРБ третьої підгрупи 17,7 (16,4; 18,9) мг/л ($p = 0,03$). Достовірної відмінності між показниками ВЧ СРБ першої та другої підгрупи, другої та третьої підгрупи пацієнтів з АГ поєднано з РА не виявлено ($p > 0,05$).

Отже, у підгрупах пацієнтів, які додатково отримували метаболічну терапію, на тлі лікування протягом 3 міс. відзначалося достовірно

більш виражене зниження ІЛ-1 β , більш високі показники ІЛ-10 та більш низькі показники співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 ($p < 0,01$). У підгрупі пацієнтів, які отримували мельдоній, відзначалося достовірне більш виражене зниження ІЛ-1 β , ІЛ-1 β /ІЛ-10 та ВЧ СРБ порівняно з показниками другої та третьої підгруп ($p < 0,05$).

Результати дослідження показали, що в підгрупі хворих на РА з АГ 2 ступеня медіани показників були достовірно вище проти показників підгрупи хворих на РА з АГ 1 ступеня. Це збігається з висновками багатьох досліджень, у яких було також доведено, що ступінь артеріальної гіпертензії достовірно впливала на рівень імунізапальних маркерів [2, 6, 9].

Групою вчених було висунуто гіпотезу, яка передбачає, що гіпертонічні стимули сприяють накопиченню активованих Т-клітин в периваскулярній жировій клітковині та нирках. У цих місцях активовані Т-лімфоцити виділяють цитокіни, які впливають на сусідні клітини судин і епітелій каналців нирок [9].

Під час проведення лікувальних заходів у дослідженні відзначалося достовірно більш виражене зниження показників системної запальної відповіді в підгрупі пацієнтів, які отримували мельдоній. У дослідженнях інших авторів були також доведені імунорегуючі властивості

мельдонію та достовірний вплив на зменшення рівня прозапальних цитокінів [1, 3].

ВИСНОВКИ

У хворих на артеріальну гіпертензію поєднано з ревматоїдним артритом відзначалися виражені прояви дисбалансу між рівнем прозапальних та протизапальних цитокінів. Додаткове включення метаболічних препаратів у комплексну терапію хворих на артеріальну гіпертензію поєднано з ревматоїдним артритом достовірно впливало на зниження рівня маркерів системної запальної відповіді. Мельдоній виявив більш виражений вплив на корекцію цитокінового профілю та зниження високочутливого С-реактивного білка.

Перспективи подальшого дослідження. Надзвичайно актуальним є подальше більш поглиблене вивчення імунорегуючих властивостей метаболічних препаратів у хворих на АГ поєднано з РА, що можливо дасть змогу оптимізувати схеми лікування, знизити дози нестероїдних протизапальних препаратів та глюкокортикоїдів. Метаболічні препарати здатні запобігти наслідкам негативного впливу агентів на життєздатність клітин, діяти на локальні ділянки тканинного дихання і метаболізму, істотно підвищувати толерантність тканин до пошкоджуючих факторів, що є дуже важливим в умовах хронічного запального процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Афонасьев В. В., Свиридова Н. К. Милдронат — лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии. *Международный неврологический журнал*. 2014. № 5. С. 133–138.
2. Гаврилюк Е. В., Конопля А. И., Караулов А. В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии. *Иммунология*. 2016. № 37. С. 29–35.
3. Сергиенко И. В., Кухарчук В. В., Габрусенко С. А. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007. № 3. С. 10–14.
4. Ревматоїдний артрит адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. / Офіційний сайт МОЗ України — режим доступу : www.moz.gov.ua.
5. Solomon D. H., Reed G. W., Kremer J. M. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*. 2015. Vol. 69. P. 1449–1455.
6. Tsounis D., Bouras G., Papadimitriou C. Inflammation Markers in Essential Hypertension. *Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 10 (7). P. 672–681.
7. Masiha S., Sundström J., Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J. Hum. Hypertens*. 2013. Vol. 27. P. 13–17. doi: 10.1038/jhh.2011.113
8. Avina-Zubieta A. J., Thomas J. Sadatsafavi M. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012. Vol. 71 (9). P. 1524–1529.

9. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R. J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017. Vol. 97 (3). P. 1127–1164.
10. Meune C., Touze E., Trinquart L. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 2010. Vol. 48. P. 1309–1313.
11. Wermelt J. A., Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie. *Herz.* 2017. Vol. 42 (5). P. 515–526.

ВЛИЯНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н. Г. Рындина, доц. Е. В. Сидь

У больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов рассматривается как фактор риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Исследованы показатели маркеров системного воспалительного ответа и проведена оценка эффективности дифференцированной метаболической терапии с включением мельдония и L-аргинина аспартата на их динамику у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом.

Пациентам проводили определение уровней интерлейкина-1 β , интерлейкина-10 и высокочувствительного С-реактивного белка в начале исследования и после двенадцати недель проведенного комплексного лечения.

В подгруппах пациентов, которые дополнительно получали метаболическую терапию, на фоне лечения в течение 3 мес. отмечалось достоверно более выраженное снижение интерлейкина-1 β , более высокие показатели интерлейкина-1 β и более низкие показатели соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10 ($p < 0,01$). В подгруппе пациентов, получавших мельдоний, отмечалось достоверное более выраженное снижение интерлейкина-1 β , соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10 и ВЧ-СРБ в сравнении с показателями второй и третьей подгрупп ($p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, интерлейкины, С-реактивный белок.