

Д.Г. Рекалов
І.О. Данюк
Н.Г. Риндіна

Запорізький державний
медичний університет

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, атеросклероз загальних сонних артерій.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ, АСОЦІЙОВАНІ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ, У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Мета. Дослідити стан загальних сонних артерій (ЗСА) хворих на ревматоїдний артрит (РА) в комбінації з артеріальною гіпертензією (АГ) та виявити клініко-лабораторні маркери, асоційовані з атеросклерозом. **Матеріали і методи.** Основна група хворих — 93 пацієнти з РА в поєднанні з АГ II стадії. Проводили ультразвукове дослідження ЗСА, визначали концентрації асиметричного диметиларгініну (АДМА), кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_x), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу. **Результати.** Встановлено достовірне підвищення концентрації АДМА на 21,79%, ІЛ-1 β на 74,58% та достовірне зменшення NO_x на 11,76% у хворих на РА в поєднанні з АГ порівняно з пацієнтами з есенціальною АГ. Найбільша площа під ROC-кривою відповідно до виявлення атеросклеротичних бляшок (АБ) в руслі ЗСА відмічена у показника АДМА при оптимальній точці розподілу $>0,794$ $\mu\text{моль/л}$ (чутливість 100% і специфічність 74,65%). **Висновки.** Хворі на РА в поєднанні з АГ мають достовірні ознаки атеросклеротичного ураження ЗСА у вигляді збільшення товщини комплексу інтима — медіа (ТКІМ) на 18,6% порівняно зі здоровими особами та підвищення частоти виявлення АБ на 19,0% порівняно із хворими на есенціальну АГ. Збільшення вмісту АДМА при оптимальній точці розподілу $>0,794$ $\mu\text{моль/л}$, ІЛ-1 β при оптимальній точці розподілу $>18,32$ пг/мл та зменшення NO_x при оптимальній точці розподілу ≤ 13 мкмоль/л асоціюються з достовірним виявленням АБ у руслі ЗСА у хворих на РА в комбінації з АГ згідно з результатами ROC-аналізу.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш частою коморбідною патологією у хворих на ревматоїдний артрит (РА) [11]. Факторами, що призводять до серцево-судинних ускладнень при РА, є хронічне системне запалення, високий рівень прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що зумовлюють раннє формування ендотеліальної дисфункції (ЕД) та атеросклеротичне ураження судин [6, 12, 16]. Також відомо, що потовщення комплексу інтима — медіа (ТКІМ) на кожні 0,1 мм підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда на 11% [7].

У 2015 р. на конгресі European League Against Rheumatism (EULAR) анонсовано оновлення рекомендацій 2010 р. з оцінки та управління серцево-судинними ризиками у пацієнтів з РА, підкреслю-

ючи необхідність проведення ультразвукового дослідження сонних артерій [2].

Окрім важливості використання методів візуалізації для оцінки ступеня атеросклеротичного ураження судин, актуальним залишається пошук клініко-лабораторних маркерів, пов'язаних із процесами розвитку атеросклеротичних змін. А раннє виявлення субклінічних проявів атеросклерозу та своєчасна корекція цих процесів дозволять попередити розвиток фатальних серцево-судинних ускладнень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити стан загальних сонних артерій (ЗСА) хворих на РА в комбінації з АГ та виявити клініко-лабораторні маркери, асоційовані з атеросклерозом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Основна група хворих — 93 пацієнти з РА в поєднанні з АГ II стадії, з них 15 (16,1%) чоловіків та 78 (83,9%) жінок. З АГ 1-го ступеня — 63 пацієнти, з АГ 2-го ступеня — 30 пацієнтів. Середній вік хворих становив 56 (51–61) років. Друга група — 45 пацієнтів з есенціальною АГ II стадії, з них 10 (20%) чоловіків та 36 (80%) жінок. З АГ 1-го ступеня — 30 пацієнтів, з АГ 2-го ступеня — 15 пацієнтів. Середній вік 56 (54–59) років. Контрольна група — 31 практично здорова особа, з них 7 (22,58%) чоловіків та 24 (77,42%) жінки. Середній вік становив 54 (51–58) роки. Групи були зіставними за віковими, гендерними, антропометричними показниками.

Оцінку загального 10-річного ризику фатальних кардіоваскулярних подій проводили за шкалою Heart SCORE для країн високого ризику згідно з рекомендаціями Європейського товариства анестезіологів (ESA) 2012 р. Кардіоваскулярний ризик у хворих на РА оцінювали також згідно з рекомендаціями EULAR з управління серцево-судинним ризиком у пацієнтів з РА і запальними артритами за модифікованою шкалою mSCORE з використанням співвідношення загального холестерину (ХС) до ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і з урахуванням коефіцієнта 1,5 при наявності двох із трьох критеріїв ризику: серопозитивність за ревматоїдним фактором чи наявність anti-CCP; наявність позасуглобових проявів; тривалість РА більше 10 років [1]. До категорії низького кардіоваскулярного ризику відносили пацієнтів зі значенням шкали SCORE <1%, середнього ризику \geq 1% та <5%, високого ризику \geq 5% та <10%, дуже високого ризику \geq 10%. У пацієнтів 1-ї групи кількість курців становила 15,05%, ризик фатальних кардіоваскулярних подій за шкалою Heart SCORE 4 (2–6) бали, за модифікованою шкалою m SCORE 4 (2–6) бали, що відповідає середньому ризику. У пацієнтів 2-ї групи кількість курців становила 15,56%, ризик фатальних кардіоваскулярних подій за шкалою Heart SCORE 3 (2–6) бали, що також відповідає середньому ризику. Достовірних відмінностей між показниками SCORE 1-ї та 2-ї групи не виявлено ($p=0,625$).

Дослідження ЗСА проводили на сканері «ULTIMA PRO-30» (Україна) з датчиком 7,5 МГц. У режимі реального часу оцінювали хід сонних артерій, стан просвіту, наявність, кількість атеросклеротичних бляшок (АБ) та їх локалізацію. Проводили вимірювання ТКІМ в дистальному сегменті ЗСА по задній стінці правої і лівої ЗСА. З метою оцінки ендотеліальної функції судин визначали концентрацію аси-

метричного 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 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в сироватці за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН -1 бета-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ».

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 протягом не менше 6 міс до моменту включення). Критеріями виключення хворих з дослідження були діагноз ішемічної хвороби серця, АГ III стадії, клінічні ознаки серцевої недостатності ІІБ–ІІІ ст., гемодинамічно значущі порушення ритму та вади функції, цукровий діабет та гіпотиреоз, порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м²), ожиріння 3–4-го ступеня, онкологічні захворювання. Статистичну обробку здійснювали з використанням пакету програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016) і Apache Open Office (version 4.1, ліцензії GNU GPL).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати ультразвукового дослідження ЗСА представлені в табл. 1.

При проведенні ультразвукового дослідження ЗСА достовірної різниці між показниками ТКІМ правої та лівої ЗСА у хворих на РА в поєднанні з АГ та хворих на есенціальну АГ не виявлено ($p>0,05$). АБ виявлені у 23 (24,7 %) пацієнтів основної групи та у 9 (20 %) пацієнтів 2-ї групи. Частота виявлення АБ була вищою на 19,0% у хворих на РА в поєднанні з АГ ($p=0,04$). Медіани показників ТКІМ правої ЗСА 1,03 (0,89–1,13) мм та лівої ЗСА 1,01 (0,90–1,12) мм хворих на РА в поєднанні з АГ були достовірно більшими на 19,4 та 17,8% (в середньому 18,6%) відповідно проти показників групи контролю ($p<0,01$). Медіани показників ТКІМ правої ЗСА 0,98 (0,95–1,10) мм та лівої ЗСА 0,99 (0,96–1,09) мм хворих на есенціальну АГ були також достовірно вищими на 15,3 та 16,2% порівняно з показниками групи контролю ($p<0,01$).

Показники ТКІМ ЗСА у хворих на РА в поєднанні з АГ були також проаналізовані залежно від ри-

Таблиця 1

Показники ТКІМ ЗСА у обстежених осіб (Ме (25–75), n=163)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на АГ + РА (n=93)	Хворі на АГ (n=45)	Практично здорові особи (n=31)	p-рівень
	1	2	3	
ТКІМ ЗСА d., мм	1,03 (0,89–1,13)	0,98 (0,95–1,10)	0,83 (0,81–0,84)	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3,2-3}<0,001$
ТКІМ ЗСА s., мм	1,01 (0,90–1,12)	0,99 (0,96–1,09)	0,83 (0,82–0,84)	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3,2-3}<0,001$
Наявність АБ, кількість осіб (%)	23 (24,7)	9 (20)	0	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3,2-3}<0,001$

Маркери ендотеліальної функції та системної запальної відповіді досліджуваних (Me (25–75), n=163)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на РА + АГ (n=93)	Хворі на есенціальну АГ (n=45)	Практично здорові особи (n=31)	p-рівень
	1	2	3	
АДМА, $\mu\text{моль/л}$	0,78 (0,68–0,88)	0,61 (0,58–0,64)	0,53 (0,50–0,59)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3, 2-3} < 0,05$
NO_x , $\mu\text{кмоль/л}$	15 (12,5–18)	17 (15–20)	22 (22–24)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
ІЛ-1 β , пг/мл	16,25 (7,67–21,66)	4,13 (2,98–5,18)	2,79 (2,14–3,13)	$p_{1-2, 1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$
ІЛ-10, пг/мл	3,84 (3,12–4,28)	3,6 (2,98–4,23)	8,64 (7,22–9,54)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{2-3, 1-3} < 0,001$

зику за mSCORE та ступеня АГ. Медіани показників ТКІМ правої ЗСА 0,96 (0,87–1,04) мм та лівої ЗСА 0,96 (0,88–1,01) мм у хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком за mSCORE <4 були достовірно меншими на 20,7 та 20,0% відповідно порівняно з показниками ТКІМ правої ЗСА 1,21 (1,05–1,30) мм та лівої ЗСА 1,2 (1,04–1,30) мм хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком за mSCORE >4 ($p < 0,001$). АБ виявлені у 22 хворих на РА в поєднанні з АГ з ризиком за mSCORE >4 та у 1 пацієнта з ризиком за mSCORE <4 балів ($p < 0,001$). Медіани показників ТКІМ правої ЗСА 0,97 (0,88–1,09) мм та лівої ЗСА 1,28 (1,08–1,30) мм хворих на РА в поєднанні з АГ 1-го ступеня були також достовірно меншими на 24,2 та 24% відповідно порівняно з показниками ТКІМ правої ЗСА 0,98 (0,88–1,08) мм та лівої ЗСА 1,29 (1,06–1,30) мм хворих на РА в поєднанні з АГ 2-го ступеня ($p < 0,001$). АБ виявлені у 3 хворих на РА в поєднанні з АГ 1-го ступеня та у 19 хворих на РА в поєднанні з АГ 2-го ступеня ($p < 0,001$).

Результати лабораторного обстеження досліджуваних представлені в табл. 2.

Медіана показника АДМА 0,78 (0,68–0,88) $\mu\text{моль/л}$ в групі хворих на РА в поєднанні з АГ була достовірно більшою на 21,79% порівняно з такою у хворих на АГ 0,61 (0,58–0,64) $\mu\text{моль/л}$ та на 32,05% при порівнянні з показником практично здорових осіб 0,53 (0,50–0,59) $\mu\text{моль/л}$ ($p < 0,001$). Рівень АДМА хворих на есенціальну АГ також був достовірно вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Показник медіани NO_x в групі хворих на РА в поєднанні з АГ 15 (12,5–18) $\mu\text{кмоль/л}$ був достовірно нижчим на 11,76% порівняно з показником групи хворих на есенціальну АГ 17 (15–20) $\mu\text{кмоль/л}$ ($p = 0,02$) та на 31,82% при порівнянні з контролем 22 (22–24) $\mu\text{кмоль/л}$ ($p < 0,001$).

У хворих на есенціальну АГ цей показник також був достовірно нижчим порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,001$). Медіана показника ІЛ-1 β в групі хворих на РА в поєднанні з АГ 16,25 (7,67–21,66) пг/мл була більшою на 74,58% порівняно з медіаною показника ІЛ-1 β 4,13 (2,98–5,18) пг/мл групи хворих на есенціальну АГ та на 82,83% порівняно з показником групи практично здорових осіб 2,79 (2,14–3,13) ($p < 0,001$). Медіана показника ІЛ-1 β в групі хворих на есенціальну АГ була також достовірно більшою на 32,45% порівняно з групою контролю ($p = 0,003$). Найвищий рівень ІЛ-10 визначався в групі практично здорових осіб. Медіани по-

казника ІЛ-10 в групі хворих на РА в поєднанні з АГ 3,84 (3,12–4,28) пг/мл та хворих на АГ 3,6 (2,98–4,23) пг/мл були достовірно нижчими на 55,56 та 58,33% порівняно з показником групи контролю 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 есенціальну АГ не виявлено ($p = 1,0$).

За допомогою ROC-аналізу визначили цінність маркерів ендотеліальної функції та системної запальної відповіді щодо виявлення АБ в руслі ЗСА у хворих на РА в поєднанні з АГ. Результати представлені в табл. 3. Найбільша площа під ROC-кривою та висока чутливість 100% і специфічність 74,65% відповідно до виявлення АБ в руслі ЗСА відмічена у показника АДМА (AUC 0,923; 95% ДІ AUC 0,849–0,968) при оптимальній точці розподілу >0,794 $\mu\text{моль/л}$. Показник сумарних метаболітів азоту NO_x (AUC 0,898; 95% ДІ AUC 0,818–0,951) при оптимальній точці розподілу ≤ 13 $\mu\text{кмоль/л}$ мав також високу чутливість 95,45% та специфічність 81,69%. Показник ІЛ-1 β (AUC 0,897; 95% ДІ AUC 0,816–0,950) мав чутливість 90,91% та специфічність 77,46% при оптимальній точці розподілу >18,32 пг/мл .

Таблиця 3

Цінність показників щодо виявлення атеросклеротичних бляшок у руслі ЗСА у хворих на АГ в поєднанні з РА за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95% ДІ AUC	Se, %		Sp, %	
				4	5	6	6
АДМА, $\mu\text{моль/л}$	>0,794	0,923	0,849–0,968	100	74,65		
NO_x , $\mu\text{кмоль/л}$	≤ 13	0,898	0,818–0,951	95,45	81,69		
ІЛ-1 β , пг/мл	>18,32	0,897	0,816–0,950	90,91	77,46		
ІЛ-10, пг/мл	>3,85	0,685	0,580–0,777	100	28,95		

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Надзвичайно актуальним залишається питання виявлення найбільш значущих предикторів виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих ревматологічного профілю. У нашому дослідженні вивчали стан ЗСА, маркери ЕД та цитокиновий дисбаланс у хворих на РА в поєднанні з АГ. Ними встановлено, що частота виявлення АБ на 19,0% була вищою у хворих на РА в поєднанні з АГ порівняно з хворими на есенціальну АГ. Ці результати узгоджуються з даними проведеного в 2015 р. метааналізу, в який було включено загалом 59 дослі-

джен (4317 пацієнтів з РА і 3606 практично здорових осіб) та який виявив достовірно більш високі показники ТКІМ ЗСА та підвищену поширеність АБ в руслі ЗСА у хворих на РА [3].

Одним із найбільш важливих факторів, що відповідають за формування ЕД, є АДМА. Цей маркер має здатність не тільки конкурентно гальмувати NO-синтетази, а також може провокувати розрив ферментативної активності і перетворення NO-синтетази в генератор супероксид аніону пероксинітрату NOO, який здатний активувати процеси ПОЛ [18].

Підвищений рівень АДМА має прогностичне значення відносно ризику серцево-судинних захворювань та смертності від серцево-судинних подій [8, 15]. У нашому дослідженні встановлено достовірне збільшення вмісту АДМА на 21,79% у хворих на РА в поєднанні з АГ порівняно з хворими на есенціальну АГ та на 32,05% при порівнянні з практично здоровими особами.

Ці результати свідчать про достовірно вищий кардіоваскулярний ризик у даній категорії хворих, адже поєднання двох нозологій, при яких ЕД є однією із патогенетичних ланок, зумовлює кумулятивний ефект. Також за результатами ROC-аналізу нами виявлено, що показник АДМА при оптимальній точці розподілу $>0,794$ $\mu\text{моль/л}$ (AUC 0,923; 95% ДІ AUC 0,849–0,968) мав найбільшу площу під ROC-кривою та високу чутливість 100% і специфічність 74,65% щодо виявлення АБ в руслі ЗСА.

Наші результати узгоджуються з даними ряду досліджень, в яких була показана статистично значуща кореляція рівня АДМА та ТКІМ [10, 14]. Як підтвердження значного порушення ендотеліальної функції при поєднанні РА з АГ нами встановлено достовірне зменшення сумарних метаболітів оксиду азоту у хворих даної категорії на 11,76% порівняно з групою хворих на есенціальну АГ та на 31,82% при порівнянні з контролем.

Роль прозапальних цитокінів у розвитку ЕД та атеросклеротичного процесу у хворих на РА вивчалася в багатьох клінічних дослідженнях [4, 5, 9]. Нами встановлено, що показник ІЛ-1 β (AUC 0,897; 95% ДІ AUC 0,816–0,950) при оптимальній точці розподілу $>18,32$ пг/мл мав достатньо високу чутливість 90,91% та специфічність 77,46% щодо виявлення АБ у руслі ЗСА. Отримані результати узгоджуються з дослідженнями D.M. Fernandez і співавторів (2019) та G.P. Varghese і співавторів (2016), які продемонстрували прямий зв'язок між збільшенням вмісту ІЛ-1 β та формуванням АБ за рахунок імунного впливу та активації клітинної ланки імунітету [13, 17].

ВИСНОВКИ

1. Хворі на РА в поєднанні з АГ мають достовірні ознаки атеросклеротичного ураження ЗСА у вигляді збільшення ТКІМ на 18,6% порівняно зі здоровими особами та підвищення частоти виявлення АБ на 19,0% порівняно з хворими на есенціальну АГ.

2. Підвищення артеріального тиску до 2-го ступеня та наявність ризику за mSCORE >4 у хворих на РА в комбінації з АГ достовірно асоціюється з по-

товщенням ТКІМ та підвищенням частоти виявлення АБ у руслі ЗСА.

3. Збільшення вмісту АДМА при оптимальній точці розподілу $>0,794$ $\mu\text{моль/л}$, ІЛ-1 β при оптимальній точці розподілу $>18,32$ пг/мл та зменшення NO $_x$ при оптимальній точці розподілу ≤ 13 $\mu\text{моль/л}$ асоціюються з достовірним виявленням АБ у руслі ЗСА у хворих на РА в комбінації з АГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Abbar Ahmed Wagan, Tafazzul E. Haque Mahmud, Aflak Ra-sheed et al.** (2016) Cardiovascular risk score in Rheumatoid Arthritis. *Pak J. Med. Sci.*, 32: 534–8. doi: 10.12669/pjms.323.9779.
2. **Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al.** (2017) EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 76 (1): 17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
3. **Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A. et al.** (2015) Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost.*, 113 (5): 916–930. doi: org/10.1160/TH14-11-0921.
4. **Arts E.E., Fransen J., Broeder A.D. et al.** (2017) Low disease activity (DAS28 $\leq 3,2$) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 76 (10): 1693–1699. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997.
5. **Avan A., Belin S., Tavakoly S. et al.** (2018) Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J. Cell. Physiol.*, Nov., 233 (11): 8508–8525. doi: 10.1002/jcp.26791.
6. **Blum A., Adawi M.** (2019) Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.*, Jul. 18 (7): 679–690. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.005.
7. **Bots D.W., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al.** (1997) Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation*, 96 (5): 1432–7. doi: 10.1161/01.cir.96.5.1432.
8. **Chao Xuan, Qing-Wu Tian, Hui Li et al.** (2016) Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: a meta-analysis based on 4713 participants. *European Journal of Preventive Cardiology.*, 23 (5): 502–510. doi: 10.1177/2047487315586094.
9. **Crowson C.H., Rollefstad S., Ikdahl E. et al.** (2018) Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 77: 48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
10. **Di Franco M., Lucchino B., Conti F. et al.** (2018). Asymmetric Dimethyl Arginine as a Biomarker of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Hindawi Mediators of Inflammation*, 1: 1–13. doi: org/10.1155/2018/3897295.
11. **Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al.** (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.*, 73: 62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
12. **England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R. et al.** (2018) Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*, Apr. 23: 361. doi: 10.1136/bmj.k1036.
13. **Fernandez D.M., Adeeb H. Rahman, Fernandez N.F. et al.** (2019) Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat. Med.*, 25(10): 1576–1588. doi: 10.1038/s41591-019-0590-4.
14. **Giles J.T., Post W.S., Blumenthal R.S. et al.** (2011) Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology.*, 63: 3216–3225. doi: 10.1002/art.30542.
15. **Hadi H., Carr S., Suwaidi J.** (2005) Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy and Outcome. *Vascular Health and Risk Management.*, 1(3): 183–198.

16. Meyer P.W., Anderson R., Ker J.A. et al. (2018) Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc. J. Afr.*, Sep/Oct. 23, 29 (5): 317–321. doi: 10.5830/CVJA-2018–018.

17. Varghese G.P., Folkersen L., Strawbridge R.G. et al. (2016) NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J. Am. Heart. Assoc.*, 20, 5 (5): e003031. doi: 10.1161/JAHA.115.003031.

18. Zhloba A.A. (2014) Assymetrichnyj dimetilarginin v kachestve mediatora i markera razvitiya endotelialnoj disfunkczii. *Arterial'naya gipertenziya.*, 2: 119–127. doi.org/10.18705/1607–419X-2007–13–2-119–127.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ, У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Д.Г. Рекалов, И.А. Данюк, Н.Г. Рындина

Резюме. Цель: изучить состояние общих сонных артерий (ОСА) больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и выявить клинико-лабораторные маркеры, ассоциированные с атеросклерозом.

Материалы и методы. Основная группа больных — 93 пациента с РА в сочетании с АГ II стадии. Проводили ультразвуковое исследование ОСА, определяли концентрации асимметричного диметиларгинина (АДМА), конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыроворотке крови с помощью иммуноферментного метода. **Результаты.** Установлено достоверное повышение концентрации АДМА на 21,79%, ИЛ-1 β на 74,58% и достоверное уменьшение NO_x на 11,76% у больных РА в сочетании с АГ по сравнению с больными эссенциальной АГ. Наибольшая площадь под ROC-кривой в соответствии с выявлением атеросклеротических бляшек (АБ) в русле ОСА отмечена у показателя АДМА при оптимальной точке распределения $>0,794$ мкмоль/л (чувствительность 100% и специфичность 74,65%). **Выводы.** Больные РА в сочетании с АГ имеют достоверные признаки атеросклеротического поражения ОСА в виде увеличения толщины комплекса интима — медиа (ТКИМ) на 18,6% по сравнению со здоровыми лицами и повышения частоты выявления АБ на 19,0% по сравнению с больными эссенциальной АГ. Уровень АДМА при оптимальной точке распределения $>0,794$ мкмоль/л, ИЛ-1 β при оптимальной точке распределения $>18,32$ пг/мл, NO_x при оптимальной точке распределения ≤ 13 мкмоль/л ассоциируются с до-

стоверным выявлением АБ в русле ОСА у больных РА в сочетании с АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, атеросклероз общих сонных артерий.

CLINICAL AND LABORATORY MARKERS ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS OF THE COMMON CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

D.G. Rekalov, I.O. Daniuk, N.G. Ryndina

Abstract. The aim. To investigate the condition of common carotid arteries (CCA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in combination with hypertension and to identify the clinical and laboratory markers associated with atherosclerosis. **Materials and methods.** The main group — 93 patients with RA in combination with hypertension stage II. Ultrasound examination of CCA, concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), terminal stable metabolites of nitric oxide (NO_x), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-10 (IL-10) in serum were investigated. **Results.** There were the significant increase of the concentrations of ADMA by 21,79%, IL-1 β by 74,58% and significant decrease of NO_x by 11,76% in the main group compared to the patients with hypertension. The largest area under the ROC-curve according to the AP detection of the CCA was detected in ADMA index at the optimal distribution point $>0,794$ $\mu\text{mol/l}$. **Conclusions.** Patients with RA in combination with hypertension have significant signs of atherosclerosis of CCA, which manifested in thickening of intima-media complex by 18,6% compared to the healthy persons and in increasing of AP detection by 19,0% compared to the patients with hypertension. The concentrations of ADMA at the optimal distribution point $>0,794$ $\mu\text{mol/l}$, IL-1 β at the optimal distribution point $>18,32$ pg/ml and decrease of NO_x at the optimal distribution point ≤ 13 $\mu\text{mol/l}$ are associated with significant detection of AP in the CCA channel in patients with RA in combination with hypertension.

Keywords: rheumatoid arthritis, hypertension, atherosclerosis of the common carotid arteries.

Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович
69005, м. Запоріжжя, бульвар Центральний, 20