с ожирением 1 степени – на 15,2%, с ожирением II степени – на 21,1% (р <0.05). Показатели концентрации С-реактивного белка и уровень фактора фон Виллебранда тоже статистически значимо снижались.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, лечение, тиотриазолин, L-лизина эсцинат.

EFFECT OF COMPLEX APPLICATION OF THIOTRIAZOLINE AND L-LYSINE ESCINATE ON MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER DISEASE

Pivtorak K. V., Shevchuk N. A., Pivtorak N. A.

Abstract. *The purpose of the study* – to evaluate the efficacy, safety of thiotriazolin and L-lysine escinate using and to determine the effect of complex therapy on endothelial function parameters in patients with NAFLD.

Object and methods. 135 patients with overweight and obesity were examined. Among them, 46 were overweight (BMI-25-29.9 kg/m^2), 34 were obesity grade I (BMI-30-34.9 kg/m^2), and 20 were obese, II grade (BMI-35-39.9 kg/m^2). 35 patients had normal body mass (BMI 18-24.9 kg/m^2). We also examined 20 practically healthy persons.

All patients were divided into three groups. Patients of the first group received basic therapy (n = 50), in accordance with recommendations of the European Association for the Study of the liver, the European Association for the Study of Diabetes, the European Association for the Study of Obesity. Patients in the second group (n = 60) were assigned baseline therapy and thiotriazoline. Patients in the third group (n = 25), together with baseline treatment and thiotriazoline, were prescribed L-lysine escinate.

All subjects were assigned the level of C-reactive protein, endothelin (ET-1) immunoassay using the "hsCRP ELISA" ("DRG" USA) and "Endothelin-1" ("DRG" USA). The activity the Villebrand factor (vWF) was determined by the immune enzyme method used by the company "Shield diagnostics", Great Britain.

The statistical analysis of the obtained results was carried out using the STATISTICA 8 program of Statsoft Company using parametric and nonparametric methods for evaluating the obtained results.

Results and discussion. The additional use of thiotriazolin and L-lysine escinate significantly contributed to the concentration of ET-1. The level of ET-1 decreased in patients with NAFLD with normal body mass in 1,5 times, with overweight – in 1,4 times, with obesity I degree – in 1,5 times, with obesity II degree – in 1,6 times (p <0.05) compared with the period before treatment. The level of ET-1 decreased in patients with NAFLD with a normal weight of 20.9%, with overweight – by 16.3%, with obesity 1 degree – by 15.2%, with obesity II degree – by 21.1% (p <0.05) compared with baseline therapy. The concentration of C-reactive protein and von Willebrand factor factor also decreased statistically significantly.

Conclusions. Combined therapy of patients with NAFLD by thiotriazolin and L-lysine escinate is an effective way to eliminate endothelial dysfunction, as evidenced by a decreasing the markers of endothelial dysfunction: endothelin-1, Villebrand factor and an inflammatory response marker – C-reactive protein.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, treatment, thiotriazolin, L-lysine escinate.

Рецензент – проф. Дудченко М. О.

Стаття надійшла 16.04.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-181-186

УДК 616.12 - 008.331.1:616.72 - 002.77:612.015.39] - 085

Риндіна Н. Г.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА КОРЕКЦІЯ ПРОЦЕСІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України (м. Запоріжжя)

ryndina30@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № державної реєстрації 0115U001772.

Вступ. Рівень смертності у хворих на ревматоїдний артрит (РА) в два рази вище ніж у загальній популяції, зменшує тривалість життя в середньому на десять років [1]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш розповсюджених факторів ризику серцево-судинних захворювань. Поєднання АГ з РА асоціюється з несприятливим прогнозом. Оксидативний стрес (ОС) є одним з провідних аспектів патогенезу як РА так і АГ, порушення балансу між продукцією похідних вільнорадикального окислення і перекисного окислення ліпідів, та здатністю до нейтралізації цих високореактивних речовин [2,3,4]. Вільні радикали накопичуються в біологічних середовищах організму і в умовах зниженого ендогенного антиоксидантного захисту порушують синтетичні процеси, приводячи до ендотеліальної дисфункції. Основний ушкоджуючий механізм вільних радикалів полягає в руйнуванні мембран клітин, модифікації білків шляхом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [5,6,7]. Зважаючи на зазначене необхідність використання медикаментозних засобів, які можуть втрутитись у процеси оксидативного стресу очевидна.

Мета дослідження. Визначити особливості оксидативного стресу та оцінити клінічну ефективність диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату на динаміку показників оксидативного стресу у хворих на АГ в поєднанні з РА.

Об'єкт і методи дослідження. 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 розвився після дебюту ГХ (для пацієнтів основної групи); інформована згода пацієнтів для подальшого спостереження; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення) для хворих основної групи. Критеріями виключення хворих з дослідження були: встановлений діагноз ішемічної хвороби серця; 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 в дослідження (в найближчі 6 місяців).

До основної першої групи (I групи) увійшли 93 пацієнта з АГ II стадії в поєднанні з РА, з них 15 (16,13%) чоловіків та 78 (83,87%) жінок. З АГ 1 ступеня 63 пацієнта, та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Середній вік 56 (51; 61) років. Активність за шкалою DAS28 4,64 (4,24; 4,88) балів відповідала середній активності процесу, середня тривалість АГ у пацієнтів I групи 9 [8; 10] років, середня тривалість РА 6 [4; 7] років. До другої групи (II групи) увійшли 45 пацієнтів з АГ II стадії з них 10 (20%) чоловіків та 36 (80%) жінок, середня тривалість ГХ також 9 [8; 10] років. Середній вік 56 (54; 59) років. З АГ 1 ступеня 30 пацієнтів, та з АГ 2 ступеня 15 пацієнтів. До контрольної третьої групи (III групи) увійшли 31 практично здорова особа, 7 (22,58%) чоловіків та 24 (77,42%) жінки. Середній вік 54 (51; 58) роки. Групи були відповідні за віком та гендерною ознакою (p = 0,16).

Стан процесів ПОЛ оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів ПОЛ: шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду на початку дослідження та через три місяці. Дієнові коньюгати визначали методом В.Б. Гаврилова (1988 р.) з використанням спектрофотометра СФ- 46. Гідроперекісі ліпідів екстрагували з плазми сумішшю гептан-ізопропіловий спирт. Концентрацію малонового альдегіду визначали в реакції з 2- тіобарбітуровою кислотою по утворенню тримежинового комплекса з максимальним поглинанням 532 нм, молярним коефіцієнтом екстінкції $1{,}58 \times 10^5$ М см. Отримані дані розраховували на 1 мл плазми. Використовували фотоелектроколориметр КФК-2.

З метою дослідження антиоксидантної системи визначали рівні вітамінів А і Е методом Томсона в модифікації Р.Г. Черняускіне (1983 р.). Метод заснований на визначенні флюоресценції токоферола та ретинола в гексановому екстракті сироватки. Концентрацію вітамінів розраховували на 1 мл сироватки.

Визначення рівня каталази здійснювали методом М.А. Королюк та співавторів (1988 р.). Вимірювання оптичної щільності проводили на спектрофотометрі СФ-46.

При проведенні лікувальних заходів спиралися на протоколи МОЗ України наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит» [8]; рекомендаціями Асоціації ревматологів України та ACR/ EULAR 2010 року. При проведенні лікування та діагностики с приводу ГХ 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 року.

Усі пацієнти I групи отримували базисну терапію лікування РА: 83 (89,25%) метотрексат («Метотрекат Оріон» ORION Pharma, Фінляндія) в дозі 10 (10; 15) мг на тиждень та 10 (10,75%) пацієнтів приймали Лефлюномід («Лефлютаб» Медак ГмбХ, Німеччина) в дозі 20 мг на добу. Глюкокортикоїди приймали 79 пацієнтів (84,95%), медіана дози за метилпреднізолоном 6 (6; 8) мг. Також усім пацієнтам I групи була призначена гіпотензивна терапія: раміприл («Рамізес» Фармак, Україна) 10 мг на добу, амлодипін («Амлодіпін КРКА» KRKA, Словенія) 5 (5; 10) мг на добу, гіполіпідемічна терапія аторвастатин («Аторіс» KRKA, Словенія) 20 мг на добу, та диференційована метаболічна терапія з використанням мельдонію («Мілдронат» Grindex, Литва) та L-аргініну аспартату («Тівортин» Юрія Фарм, Україна).

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 представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me (Q25; Q75). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості (p) нижче 0,05. Для оцінки динаміки показників під впливом проведеної терапії, розраховували Δ % індивідуально для кожного пацієнта, обчислюючи в подальшому Me (Q25; Q75).

Результати дослідження та їх обговорення. В групі хворих на АГ в поєднанні з РА відзначались достовірно більш виражені прояви ПОЛ. Медіана показника ізольованих подвійних зв'язків 26,2 (21,3; 29,1) у.о./мл в групі хворих на АГ в поєднанні з РА була достовірно вище на 26,7% в порівнянні з медіаною показників групи хворих на АГ 19,2 (18,1; 20,3) у.о./мл (p < 0,01). Медіана показника дієнових кон'югатів в групі хворих на АГ в поєднанні з РА 28,5 (22,7; 31,4) у.о./мл була також достовірно вище на 31,58% в порівнянні з медіаною показника групи хворих на АГ 19,5 (18,1; 20,4) у.о./мл (p < 0,001). Медіана показника дієнових кетонів в групі хворих на АГ в поєднанні з РА 4,8 (4,1; 5,3) у.о./мл була достовірно вище на 31,25% медіани показника дієнових кетонів групи хворих на АГ 3,3 (3,1; 3,7) у.о./мл (p < 0,001). Рівень шифових основ в групі хворих на АГ в поєднанні з РА був також достовірно вище, медіана показника шифових основ групи хворих на АГ в поєднанні з РА 17 (14; 19) у.о./мл була на 17,65% вища в порівнянні з медіаною показника групи хворих на АГ 14 (12; 16) у.о./мл (p = 0,003). В групі хворих на АГ в поєднанні з РА медіана показника малонового альдегіду 4,66 (3,94; 5,25) нмоль/мл була на 28,33% вище в порівнянні з показником групи хворих на АГ 3,34 (3,11; 3,54) нмоль/мл, (p < 0,001). У пацієнтів основної групи хворих на ГХ в поєднанні з РА відзначався значний дисбаланс та зниження усіх показників антиоксидантної системи. Медіани показників рівня вітаміну А 1,51 (1,22; 1,79) мкмоль/л та вітаміну Е 11,03 (8,98; 13,11) мкмоль/л у хворих на АГ в поєднанні з РА були достовірно нижчі на 31,33% та на 42,1% відповідно, в порівнянні з показниками рівня вітаміну А 2,2 (1,99; 2,32) мкмоль/л та вітаміну Е 19,05 (17,2; 20,98) мкмоль/л групи хворих на АГ ($p < 0,001$). Медіана показника рівня каталази в групі хворих на АГ в поєднанні з РА 16,4 (13,8; 19,1) мкат/л була достовірно нижча на 29,31% в порівнянні з показником групи хворих на АГ 23,2 (20,7; 24,6) мкат/л ($p < 0,001$) **(табл. 1).**

Таблиця 1.

Показники перекисного окислення ліпідів, каталази, вітаміну А та Е у обстежених осіб (Me [25; 75], n= 164)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ + РА (n=93)	Хворі на ГХ (n=45)	Практично здорові особи (n=31)	p-рівень
	1	2	3	
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	26,2 [21,3; 29,1]	19,2 [18,1; 20,3]	8,6 [8,1; 9,4]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Дієнові кон'югати, у.о./мл	28,5 [22,7; 31,4]	19,5 [18,1; 20,4]	4,22 [4,11; 4,56]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Дієнові кетони, у.о./мл	4,8 [4,1; 5,3]	3,3 [3,1; 3,7]	3,1 [2,9; 3,2]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,15$ $p_{1-3} < 0,001$
Шифові основи, у.о./мл	17 [14; 19]	14 [12; 16]	7 [5; 8]	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Малоновий альдегід, нмоль/мл	4,66 [3,94; 5,25]	3,34 [3,11; 3,54]	1,78 [1,63; 2,04]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Вітамін А, мкмоль/л	1,51 [1,22; 1,79]	2,2 [1,99; 2,32]	2,28 [2,1; 2,38]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,79$ $p_{1-3} < 0,001$
Вітамін Е, мкмоль/л	11,03 [8,98; 13,1]	19,1 [17,2; 20,98]	19,33 [18,59; 21,54]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,55$ $p_{1-3} < 0,001$
Каталаза, мкат/л	16,4 [13,8; 19,1]	23,2 [20,7; 24,6]	24,7 [23,5; 25,6]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,27$ $p_{1-3} < 0,001$

Показники ПОЛ, каталази, вітаміну А та Е у пацієнтів з АГ в поєднанні з РА були також проаналізовані в залежності від ступеня АГ. Між підгрупами пацієнтів з РА в поєднанні з АГ 1 ступеня (n = 63) та 2 ступеня (n = 30) також відмічалась достовірна різниця по усім показникам. Процеси оксидативного стресу та дефіциту антиоксидантної системи були більш виражені в підгрупі пацієнтів з АГ 2 ступеня. Медіана показника ізольованих подвійних зв'язків у пацієнтів з РА в поєднанні з АГ 2 ступеня 29,3 (27,5; 32,2) була вище на 19,45% в порівнянні з показником підгрупи пацієнтів з РА та АГ 1 ступеня 23,60 (19,50; 27,1) ($p < 0,01$). Медіани показників дієнових кон'югатів 32,05 (29,7; 36,9) у.о./мл, дієнових кетонів 5,75 (5,2; 6,1) у.о./мл, шифових основ 20 (18; 22) у.о./мл, та малонового альдегіду 5,69 (5,25; 6,2) нмоль/мл підгрупи пацієнтів з РА та АГ 2 ступеня були достовірно вищі на 23,56%, 25,22%, 25%, та на 25,3% відповідно, в порівнянні з показниками дієнових кон'югатів 24,5 (19,1; 29,4) у.о./мл, дієнових кетонів 4,3 (3,9; 4,8) у.о./мл, шифових основ 15 (13; 17) у.о./мл, та малонового альдегіду 4,25 (3,71; 4,75) нмоль/мл підгрупи пацієнтів з РА та АГ 1 ступеня ($p < 0,01$). Результати представлені на **рисунку.**

Медіани показників вітаміну А 1,66 (1,49; 1,92) мкмоль/л, вітаміну Е 12,2 (10,51; 14,05) мкмоль/л та каталази 17,7 (16,2; 19,8) мкмоль/л в підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ 1 ступеня були достовірно вищі на 28,92%, 38,85% та на 26,55% відповідно в порівнянні з показниками вітаміну А 1,18 (0,65; 1,32) мкмоль/л, вітаміну Е 7,46 (4,91; 9,03) мкмоль/л та каталази 13 (9,5; 14,8) мкмоль/л хворих на РА в поєднанні з АГ 2 ступеня ($p < 0,001$).

Для проведення диференційованої метаболічної терапії хворі I групи були розділені на три підгрупи по 31 пацієнту, які були порівняні за віком, рівнем артеріального тиску, активністю за шкалою DAS 28 та усіма показниками ПОЛ ($p > 0,05$). Пацієнти першої підгрупи на фоні комплексної терапії додатково отримували мельдоній в дозі 500 мг на добу протягом трьох місяців, пацієнти другої підгрупи L-аргініну аспартат в дозі 6 г на добу протягом трьох місяців, та пацієнти третьої підгрупи не отримували додаткової метаболічної терапії.

На фоні проведеного комплексного лікування в усіх трьох підгрупах відмічалась позитивна динаміка, але в першій та другій підгрупі пацієнтів, які отримували метаболічну терапію, відмічалось достовірно більше зниження усіх показників ПОЛ, та підвищення показників антиоксидантної системи ($p > 0,05$). Рівень ізольованих подвійних зв'язків знизився в першій підгрупі в 2,1 разів, в другій підгрупі в 2,2 рази та в третій підгрупі в 1,9 разів ($p < 0,01$). Медіани показників ізольованих подвійних зв'язків першої підгрупи пацієнтів 11,9 (10,1; 13,1) у.о./мл та другої підгрупи 11,6 (9,9; 14,2) у.о./мл були достовірно нижче на 12,5%, та на 14,7% в порівнянні з медіаною показника ізольованих подвійних зв'язків третьої підгрупи 13,6 (12,8; 15,1) у.о./мл ($p < 0,01$). В усіх трьох підгрупах відмічалось достовірне зниження рівня дієнових кон'югатів, найбільш виражене в другій підгрупі пацієнтів Δ_2 = - 142,86% ($p < 0,01$), в першій підгрупі Δ_1 = - 128,1% та в третій підгрупі Δ_3 = - 94,81% ($p < 0,01$). Медіани показників дієнових кон'югатів пацієнтів першої підгрупи 11,6 (10,1; 13,8) у.о./мл та другої підгрупі 11,9 [9,8; 13,1] у.о./мл були достовірно нижчі на 14,1% та 11,9% відповідно в порівнянні з показниками третьої підгрупи 13,5 (12,04; 15,1) у.о./мл ($p<0,01$). Рівень дієнових кетонів досто-

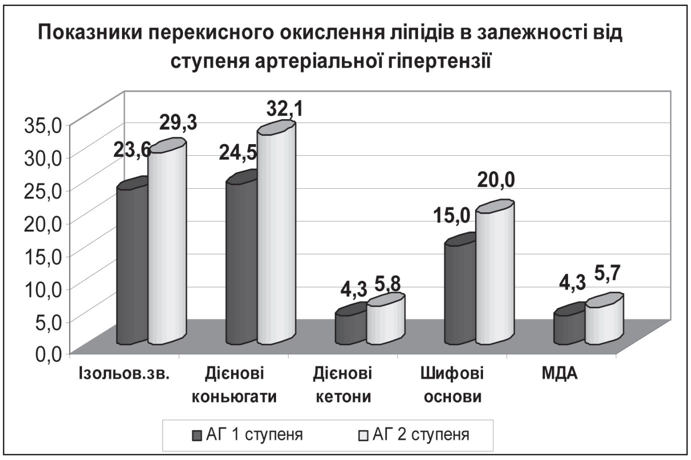

Рис. Показники перекисного окислення ліпідів в залежності від ступеня артеріальної гіпертензії. Примітка: p < 0,05.

Таблиця 2.

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом під впливом лікування (Me [25; 75], n= 93)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження						р-рівень	
	Мельдоній		L-аргінін		Без метаболічної терапії			
	1		2		3			
	До початку лікування	Через 3 міс.	До початку лікування	Через 3 міс.	До початку лікування	Через 3 міс.	До початку лікування	Через 3 міс.
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	25,20 [19,50; 28,60]	11,9 [10,1; 13,1]	25,2 [20,4; 28,8]	11,6 [9,9; 14,2]	25,4 [24,6; 30,2]	13,6 [12,8; 15,1]	p_1-p_2=1,0 p_2-p_3=0,18 p_1-p_3=0,17	p_1'-p_2'=0,8 p_2'-p_3'=0,002 p_1'-p_3'<0,001
	Δ_1=-111,19 [-132,79; -97,3] *		Δ_2= -105,22[-132,1; -81,42] *		Δ_3=-94,81 [-112,07; -67,57] *			
Дієнові кон'югати, у.о./мл	27,50 [18,8; 33,2]	11,6 [10,1; 13,8]	28,6 [23,2; 31,4]	11,9 [9,8; 13,1]	29,1 [23,6; 31,5]	13,5 [12,04; 15,1]	p_1-p_2=1,0 p_2-p_3=1,0 p_1-p_3=0,98	p_1'-p_2'=0,98 p_2'-p_3'<0,001 p_1'-p_3'<0,001
	Δ_1= -128,1 [-181,1; -81,04] *		Δ_2=-142,86 [-161,95; -109,9] *		Δ_3=-108,82 [-126,09; -94,32] *			
Дієнові кетони, у.о./мл	4,3 [3,9; 5,6]	3,4 [3,1; 3,9]	4,6 [3,9; 5,2]	3,32 [3,15; 4,11]	4,9 [4,5; 5,3]	3,85 [3,5; 4,44]	p_1-p_2=0,98 p_2-p_3=0,35 p_1-p_3=0,26	p_1'-p_2'=1,0 p_2'-p_3'=0,04 p_1'-p_3'=0,03
	Δ_1=-31,03 [-41,86; -18,18] *		Δ_2=-28,26 [-35,38; -21,3] *		Δ_3= - 23,52 [-34,74; -18,4] *			
Шифові основи, у.о./мл	16 [12; 19]	9 [8; 11]	17 [14;19]	9 [8; 11]	17 [14; 21]	11 [9; 13]	p_1-p_2=0,73 p_2-p_3=0,56 p_1-p_3=0,18	p_1'-p_2'=1,0 p_2'-p_3'=0,02 p_1'-p_3'=0,009
	Δ_1=-62,5 [90,0; 46,2] *		Δ_2=-80 [-100; -46,67] *		Δ_3=-55,56 [-72,7; -41,67] *			
Малоновий альдегід, нмоль/мл	4,55 [3,71; 5,37]	2,71 [2,26; 3,08]	4,34 [3,76; 5,25]	2,72 [2,35; 3,21]	4,9 [4,15; 5,53]	3,2 [2,75; 3,95]	p_1-p_2=0,94 p_2-p_3=0,54 p_1-p_3=0,34	p_1'-p_2'=0,98 p_2'-p_3'<0,001 p_1'-p_3'<0,001
	Δ_1=-78,08 [-91,98; -67,94] *		Δ_2=-71,23 [-83,40; -47,53] *		Δ_3=-52,86 [-69,05; 43,43] *			

Примітка: * $p < 0,05$.

вірно знизився на фоні лікування в першій підгрупі Δ_1 = - 31,03%, в другій підгрупі Δ_2 = - 28,26% та в третій підгрупі Δ_3 = - 23,52% ($p < 0,01$). Медіани показників дієнових кетонів першої підгрупи 3,4 [3,1; 3,9] у.о./мл та другої підгрупи 3,15 (3,15; 4,11) у.о./мл були також достовірно нижчі на 11,7% та 18,2% в порівнянні з показниками третьої підгрупи 3,85 (3,5; 4,44) у.о./мл ($p < 0,01$). Достовірне зниження показників шифових основ відмічалось в усіх підгрупах пацієнтів, та найбільш виражена динаміка була в другій підгрупі пацієнтів, які приймали L-аргеніну аспартат Δ_2= - 80% ($p < 0,01$), в першій підгрупі Δ_1= - 62,5%, в третій підгрупі Δ_3= - 55,56% ($p < 0,01$). Медіани показників шифових основ першої підгрупи 9 (8; 11) у.о./мл та другої підгрупи 9 (8; 11) у.о./мл не відрізнялись між собою, але були достовірно нижчі на 18,2% медіани показників третьої підгрупи 11 (9; 13) у.о./мл ($p < 0,01$). Після проведеного лікування достовірно більш виражене зниження малонового альдегіду відмічалось в першій підгрупі пацієнтів Δ_1 = - 78,1% та другій підгрупі пацієнтів, які додатково отримували метаболічну терапію, в порівнянні з пацієнтами третьої підгрупи без метаболічної терапії Δ_3 = - 55,56% ($p < 0,01$). Медіани показників малонового альдегіду першої підгрупи 2,71 (2,26; 3,08) нмоль/мл та другої підгрупи 2,72 (2,35; 3,95) були достовірно нижчі на 15,3% та 15% відповідно в порівнянні з показниками третьої підгрупи ($p < 0,01$) **(табл. 2).**

На фоні проведеного лікування також відмічалось достовірне збільшення показників вітаміну А та Е у всіх трьох підгрупах. В першій підгрупі збільшення показника вітаміну А Δ_1 = 25,76%, вітаміну Е Δ_1 = 43,89%, в другій підгрупі збільшення показника вітаміну А Δ_2 = 25,35%, вітаміну Е Δ_2 = 39,51% та в третій підгрупі збільшення вітаміну А Δ_3 = 23,98%, вітаміну Е Δ_3 = 40,19% ($p < 0,01$). Медіани показників вітаміну А першої підгрупи 1,98 (1,89; 2,26) мкмоль/л та другої підгрупи 2,09 (1,91; 2,25) мкмоль/л були достовірно вищі на 3% та 8,1% відповідно в порівнянні з медіаною показника третьої підгрупи 1,92 (1,79; 2,1) мкмоль/л ($p < 0,05$). Медіана показника вітаміну Е першої підгрупи 19,25 (17,80; 20,65) мкмоль/л була достовірно вище на 10,1% медіани показника третьої підгрупи 17,3 (14,3; 19,4) мкмоль/л ($p = 0,02$). Достовірної різниці між показниками вітаміну Е першої та другої підгрупи, другої та третьої підгрупи не виявлено ($p > 0,05$). Показники каталази на фоні лікування достовірно збільшились в першій підгрупі Δ_1 = 31,1%, в другій підгрупі Δ_2 = 29,7% та в третій підгрупі Δ_3 = 26,34% ($p < 0,01$). Медіани показників каталази першої підгрупи пацієнтів 24,2 (22,8; 26,4) мкат/л та другої підгрупи 24,3 (22,80; 25,6) мкат/л були достовірно вищі на 20,7% та 21% відповідно, в порівнянні з медіаною показника каталази третьої підгрупи 19,2 (17,8; 21,5) мкат/л ($p < 0,01$).

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом більш виражені прояви оксидативного стресу та дефіциту антиоксидантної системи, медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду були достовірно вище на 26,7%, 31,6%, 31,25%, 17,6% та 28,3% відповідно в порівнянні з показниками хворих на ГХ

(р < 0,01). А медіани показників вітаміну А, вітаміну Е та каталази хворих на ГХ в поєднанні з РА були достовірно нижчі на 31,4%, 42,1% та 29,3% в порівнянні з показниками групи хворих на ГХ (р < 0,01).

2. Рівень артеріального тиску достовірно впливав на прояви оксидативного стресу. У пацієнтів з ГХ 2 ступеня показники ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду були достовірно вище на 19,5%, 24,6%, 25,2%, 25% та 25,3% відповідно, в порівнянні з пацієнтами з ревматоїдним артритом та артеріальною гіпертензією 1 ступеня (р < 0,01).

3. На фоні метаболічної терапії відмічалось достовірно більш виражене зменшення показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду на 12,5%, 14,7%, 11,7%, 18,2% та 15,3% в підгрупі пацієнтів, які отримували Мельдоній та на 14,7%, 11,9%, 13,8%, 18,2% та 15% відповідно, в підгрупі пацієнтів які отримували L-аргеніну аспартат в порівнянні з підгрупою без метаболічної терапії (р < 0,05). Показники вітаміну А, Е та каталази були також достовірно вищі на 3%, 10,1% та 22,7% в підгрупі пацієнтів, які отримували Мельдоній, та на 8,1%, 8,5% та 21% в підгрупі пацієнтів які отримували L-аргеніну аспартат в порівнянні з підгрупою без метаболічної терапії (р < 0,05).

Перспективи подальших досліджень. Поєднання двох хронічних захворювань суттєво ускладнює перебіг кожного, потребує постійного прийому великої кількості препаратів, які також мають побічні дії і додатково можуть посилювати процеси оксидативного стресу, знижувати активність антиоксидантної системи. Тому подальше вивчення питання підбору оптимальної метаболічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом є надзвичайно актуальним.

Література

1. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2014;71:1524-33.
2. Kundu S, Ghosh P, Datta S. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with Rheumatoid Arthritis. Free Radical Research. 2014 May;46:1482-9.
3. García-González A, Gaxiola-Robles R, Zenteno- Savín T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. Rev Invest Clin. 2015;67:46-53.
4. Ahmad KA, Yuan DY, Nawaz W. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. Free Radic Res. 2017;51:428-38.
5. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. Vascular Pharmacology. 2015;71:40-56.
6. Mihalj M, Tadzic R, Vcev A. Blood pressure reduction is associated with the changes in oxidative stress and endothelial activation in hypertension, regardless of antihypertensive therapy. Kidney Blood Press Res. 2016;41:721-35.
7. Gorshunova NK, Rahmanova OV. Oksydativniy stress i ego raznovidnosti v patogeneze arterial'noy hypertensii. Sovremennie problemi nauki i obrazovaniya. 2018;3:45-53. [in Russian].
8. Revmatoidniy artrit adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazah: MOZ Ukraini № 263 vid 11.04.2014 r. [Internet]. Dostupno: www.moz.gov.ua [in Ukrainian].

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА КОРЕКЦІЯ ПРОЦЕСІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Риндіна Н. Г.

Резюме. *Мета дослідження* – визначити особливості оксидативного стресу та оцінити клінічну ефективність диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату на динаміку показників оксидативного стресу у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом. Було обстежено 93 пацієнта з артеріальною гіпертензією ІІ стадії (1 та 2 ступеня) в поєднанні з ревматоїдним артритом, середній вік 56 (51; 61) років, активність за шкалою DAS 28 4,64 (4,24; 4,88) балів, та 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією ІІ стадії (1 та 2 ступеня), середній вік 54 (51; 58) роки. Стан процесів перекисного окислення ліпідів оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів: шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду на початку дослідження та через три місяці. Пацієнти з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом отримували раміприл 10 мг на добу, амлодипін 5 (5; 10) мг на добу, аторвастатин 20 мг на добу, базисну терапію лікування ревматоїдного артриту, та диференційовану метаболічну терапію з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату.

Висновки. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду були достовірно вище на 26,7%, 31,6%, 31,3%, 17,6% та 28,3% відповідно в порівнянні з показниками хворих на гіпертонічну хворобу (р < 0,01), а медіани показників вітаміну А, вітаміну Е та каталази достовірно нижчі на 31,4%, 42,1%, та 29,3% (р < 0,01). Рівень артеріального тиску достовірно вплив на прояв оксидативного стресу. У пацієнтів з ревматоїдним артритом та артеріальною гіпертензією 2 ступеня показники ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду були достовірно вище на 19,5%, 24,6%, 25,2%, 25% та 25,3% відповідно, в порівнянні з пацієнтами з ревматоїдним артритом та артеріальною гіпертензією 1 ступеня (р < 0,01). На фоні метаболічної терапії відмічалось достовірно більш виражене зменшення показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду на 12,5%, 14,7%, 11,7%, 18,2% та 15,3% в підгрупі пацієнтів, які отримували мельдоній та на 14,7%, 11,9%, 13,8%, 18,2% та 15% відповідно, в підгрупі пацієнтів які отримували L-аргеніна аспартат в порівнянні з підгрупою без метаболічної терапії (р < 0,05). Показники вітаміну А, Е та каталази були також достовірно вищі на 3%, 10,1% та 22,7% в підгрупі пацієнтів, які отримували мельдоній, та на 8,1%, 8,5% та 21% в підгрупі пацієнтів які отримували L-аргеніна аспартат в порівнянні з підгрупою без метаболічної терапії (р < 0,05).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, оксидативний стрес, метаболічна терапія.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Рындина Н. Г.

Резюме. *Цель исследования* — определить особенности оксидативного стресса и оценить клиническую эффективность дифференцированной метаболической терапии с использованием мельдония, и L-аргинина аспартата на динамику показателей оксидативного стресса у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. Было обследовано 93 пациента с артериальной гипертензией II стадии (1 и 2 степени) в сочетании с ревматоидным артритом, средний возраст 56 (51; 61) лет, активность по шкале DAS 28 4,64 (4,24; 4,88) баллов, и 45 пациентов с артериальной гипертензией II стадии (1 и 2 степени), средний возраст 54 (51; 58) года. Состояние процессов перекисного окисления липидов оценивали на основании первичных и вторичных продуктов: изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шифовых оснований, и малонового альдегида в начале исследования и через три месяца. Все больные с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом получали рамиприл 10 мг в сутки, амлодипин 5 (5; 10) мг в сутки, аторвастатин 20 мг, базисную терапию лечения ревматоидного артрита и дифференцированную метаболическую терапию с использованием мельдония, и L-аргинина аспартата.

Выводы. У больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом медианы показателей изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шифовых оснований и малонового альдегида были достоверно выше на 26,7%, 31,6%, 31,3%, 17,6% и 28,3% соответственно по сравнению с показателями больных артериальной гипертензией ($p < 0{,}01$), а медианы показателей витамина А, витамина Е и каталазы достоверно ниже на 31,4%, 42,1%, и 29,3% ($p <0{,}01$). Уровень артериального давления оказывал достоверное влияние на проявление оксидативного стресса. У пациентов с ревматоидным артритом и артериальной гипертензией 2 степени показатели изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шифовых оснований и малонового альдегида были достоверно выше на 19,5%, 24,6%, 25,2%, 25% и 25,3% соответственно, по сравнению с пациентами с ревматоидным артритом и артериальной гипертензией 1 степени ($p < 0{,}01$). На фоне метаболической терапии отмечалось достоверно более выраженное уменьшение показателей изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шифовых оснований и малонового альдегида на 12,5%, 14,7%, 11,7%, 18,2% и 15,3% в подгруппе пациентов, получавших мельдоний и на 14,7%, 11,9%, 13,8%, 18,2% и 15% соответственно, в подгруппе пациентов получавших L-аргинина аспартат по сравнению с подгруппой без метаболической терапии ($p <0{,}05$). Показатели витамина А, Е и каталазы были также достоверно выше на 3%, 10,1% и 22,7% в подгруппе пациентов, получавших мельдоний, и на 8,1%, 8,5% и 21% в подгруппе пациентов которые получали L-аргинина аспартат по сравнению с подгруппой без метаболической терапии ($p < 0{,}05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, оксидативный стресс, метаболическая терапия.

OXIDATIVE STRESS AND METHODS OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Ryndina N. G.

Abstract. *The aim of the study* was to determine flow characteristics of oxidative stress and to evaluate the clinical effectiveness of metabolic therapy with meldonium and L-arginine aspartate on the dynamics of oxidative stress indices in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis. 93 patients with arterial hypertension II stage (grades 1 and 2) with rheumatoid arthritis were studied, mean age 56 (51; 61) years, activity on the DAS 28 scale 4,64 (4,24; 4,88) points, and 45 patients with arterial hypertension II stage (grades 1 and 2), mean age 54 (51; 58) years. The levels of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, cyphium bases, and malonic aldehyde were determined at the start of the study and three months later. All patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis were taking ramipril 10 mg per day, amlodipine 5 (5; 10) mg per day, atorvastatin 20 mg, basic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and metabolic therapy which includes meldonium, and L-arginine aspartate.

Conclusions. In patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis, median indexes of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, cystic bases and malonic aldehyde were significantly higher by 26,7%, 31,6%, 31,3%, 17,6%, and 28,3%, respectively, as compared to those patients with arterial hypertension ($p < 0{,}01$), while the median values of vitamin A, vitamin E and catalase were significantly lower by 31,4%, 42,1% and 29,3% ($p < 0{,}01$). Blood pressure levels had a significant impact on the manifestation of oxidative stress. In patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension of grade 2 the median of indices of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, cyphium bases and malonic aldehyde were significantly higher by 19,5%, 24,6%, 25,2%, 25%, and 25,3% in comparison to patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension of grade 1 ($p < 0{,}01$). In patients who took meldonium the values of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, cyphium bases and malonic aldehyde were lower by 12,5%, 14,7%, 11,7%, 18,2% and 15,3% in comparison to patients without metabolic therapy ($p < 0{,}05$). In patients taking l-arginine aspartate median, the indices of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, cyphium bases and malonic aldehyde were lower by 14,7%, 11,9%, 13,8%, 18,2% and 15% in comparison to patients without metabolic therapy ($p < 0{,}05$). Indicators of vitamin A, E, catalase were also significantly higher in 3%, 10,1%, 22,7% in patients taking meldonium, and in 8,1%, 8,5%, 21% in patients taking L-arginine aspartate in comparison to patients without metabolic therapy ($p < 0{,}05$).

Key words: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, oxidative stress, metabolic therapy.

Рецензент — проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 09.05.2019 року