

УДК 616-018.73-008:[616.72-002.77+616.379-008.64+616.12-008.331.1]-008.9-097

О.І. Федів, О.П. Букач, І.В. Гараздюк

ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН ТА МАРКЕРИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У ПОЄДНАННІ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано особливості оксидантно-антиоксидантної системи, маркерів системного запалення у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та у пацієнтів на РА в поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО), цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) та артеріальною гіпертензією. Встановлено, що дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи, підвищення рівня маркерів системного запалення у хворих на ревматоїдний артрит

з поєднаною патологією є предиктором прогресування ревматоїдного артриту та виникнення ускладнень.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, абдомінальне ожиріння, цукровий діабет типу 2, артеріальна гіпертензія, оксидантно-антиоксидантна система, маркери системної запальної відповіді.

Вступ. У зв'язку з науково-технічним прогресом збільшилась поширеність аутоімунних захворювань, а саме ревматоїдного артриту, який залишається найбільш несприятливим у прогностичному плані захворюванням, що призводить до стійкої втрати працездатності уже в молодому віці. На даний час все більшу увагу приділяють коморбідним патологіям. РА часто поєднується з іншими патологічними станами, які не лише модифікують його перебіг, але й суттєво погіршують клінічну відповідь пацієнтів на лікування [4]. Найчастіше трапляється атеросклеротичне ураження судинної стінки при РА [1, 5]. Тяжкість дисліпідемії у цих пацієнтів асоціюється з тривалістю й активністю запалення [6, 8], а також з дисфункцією ендотелію [7]. Вагому роль у розвитку РА, асоційованого з АО, ЦД2 та АГ, відіграє порушення оксидантно-антиоксидантної системи.

Мета дослідження. Дослідити зміни оксидантно-антиоксидантної системи гомеостазу, маркерів системного запалення та їх роль у розвитку і перебігу ревматоїдного артриту, поєданого з АО, ЦД2 та АГ.

Матеріал і методи. Дослідження проведені у 45 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також в обласному ендокринологічному диспансері та ревматологічному відділенні КМУ "Міська клінічна лікарня № 3" м. Чернівці. Їх розподілили на дві групи, репрезентативні за віком, тривалістю захворювання, ступенем активності, рентгенологічною стадією та функціональним класом: до 1-ї групи увійшли 24 хворих на РА, до 2-ї – 21 хворий на РА в поєднанні з АО, ЦД2 та АГ, до 3-ї групи – 15 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік пацієнта склав (46,8±2,98) років. Діагноз РА ставився за критеріями Американської колегії ревматологів (ACR) 1987 р. і ACR / Європейської ліги по боротьбі з ревматизмом (EULAR) 2010 р. Для оцінювання активності РА використовувався індекс DAS-28, рекомендований Європейською протиревматичною лігою (EULAR). Рентгенологічну стадію визначали за О.

Steinbrocker та ін. (1949). Для оцінювання якості життя використовували версію опитувальника SF-36, а оцінку болю проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Для визначення ступеня ФНС використовували анкету оцінки функціонального стану хворих на РА Health Assessment Questionnaire/HAQ (Fries J.F. et al., 1980). Встановлення наявності метаболічного синдрому проводилось згідно з клінічними рекомендаціями АТР III за наявності 3 із 5 нижче перерахованих критеріїв: (артеріальний тиск > 130/85 мм рт.ст, окружність живота в чоловіків >102, у жінок > 88 см, глюкоза в плазмі венозної крові > 6,105 ммоль/л, тригліцериди > 1,695 ммоль/л, ЛПВЩ у чоловіків < 1,036 та у жінок < 1,295 ммоль/л). Визначення маркерів системної запальної відповіді (ревматоїдний фактор (РФ), антистрептолізин-О (АСЛО), серомукоїд, сіаловий тест) проводили згідно із загальноприйнятими методиками. Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) досліджували за допомогою методу імуноферментного аналізу. Визначали рівень відновленого глутатіону (ВГ) титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової (1983), глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) – за І.Ф. Мещишеним, глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мещишеним. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв). Рівень малонового альдегіду (МА) в плазмі крові визначали за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2007, SPSS Statistics® 23.0. Оцінювали середнє значення, стандартні похибки, достовірність відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Різниця показників вважалась вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Захворюваність на РА серед жінок складає 0,2-0,4, а серед чоловіків – 0,1-0,2 випадку на 1000 населення в рік, тобто у середньому співвідношення жінок до чоловіків становить 3:1 [3]. Тривалість захворювання коливалась від 2 до 28 років (10,28±6,90). За соціальним статусом статис-

тично значимої різниці не спостерігалось, однак кількість інвалідів у 2-й групі переважала та була більшою в 1,4 раза порівняно з 1-ю групою (табл. 1). Отже, стійка втрата працездатності спостерігалась частіше у хворих на РА з АО, ЦД 2 та АГ, ніж у хворих на РА без супутньої патології. Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що одним із основних факторів ризику виникнення РА є жіноча стать. Пік захворювання припадав на 40-50 років. Тяжкість перебігу залежала від тривалості основного захворювання.

У хворих на РА з АО, ЦД2 та АГ спостерігалась статистично значима різниця таких показників, як ІМТ, яка в 1,4 раза була вищою порівняно з хворими на РА та ПЗО ($p < 0,05$), а також значне підвищення артеріального тиску (АТ) у 2-й групі в 1,3 раза порівняно з 1-ю та 3-ю групою ($p < 0,03$). Рівень цукру в крові у хворих на РА з поєднаною патологією становив ($8,72 \pm 2,67$), що в 1,84 та 1,73 раза був вищий, ніж у хворих на РА та ПЗО.

Отже, можна передбачити, що АГ, ЦД2 та АО обтяжують перебіг РА.

У групі хворих на РА в поєднанні з АО, ЦД2 та АГ частіше траплялися пацієнти з II ступенем активності (52,38 %), що в 1,57 раза більше, ніж у групі хворих на РА без супутньої патології (табл. 2). Однак у хворих 1-ї групи частіше реєструвались пацієнти з I ступенем активності порівняно з 2-ю групою ($n=17$, $p < 0,05$). Серед пацієнтів 2-ї групи було виявлено двох осіб з III ступенем активності, а в 1-й групі не виявлено жодного. У хворих на РА за наявності коморбідної патології переважала II рентгенологічна стадія (61,90 %),

що в 1,3 раза траплялася частіше порівняно з хворими на РА (41,67 %). Наявність позасуглобових проявів та несприятливий прогноз ревматоїдного артриту спостерігався в 13 пацієнтів (61,90 %) 2-ї групи із серопозитивним варіантом захворювання та в 9 хворих (37,50 %) 1-ї групи ($p < 0,05$).

У хворих на РА за наявності супутньої патології індекси (DAS28, HAQ та VAS) були вищими, ніж у пацієнтів на РА без вказаної патології, що свідчить про функціональні порушення суглобів, зокрема розвиток контрактур та анкілозів (табл. 3).

Аналізуючи гострофазові показники (АСЛО, СРБ, РФ, серомукоїд, сіаловий тест, АССР), слід відзначити незначне підвищення цих показників у 2-й групі, що статистично не відрізняло від показників у 1-й групі ($p > 0,05$).

Як відомо, активація вільнорадикальних процесів і розвиток «оксидантного стресу» – один із механізмів, що запускають каскад вторинних реакцій на молекулярному, клітинному, тканинному, органному і системному рівнях, і є найбільш ранньою ознакою адаптаційних змін. Процеси активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мають особливе значення, оскільки його продукти змінюють структуру мембрани, її проникність, руйнують білки, інактивують ферменти, спричинюють порушення мікроциркуляції та інші патологічні зміни [2].

При оцінці оксидантно-антиоксидантної системи були виявлені такі зміни в групах: рівень МАпл. був підвищений у 2-й групі в 1,83 раза ($4,89 \pm 0,45$) та в 1,54 раза у 1-й групі ($4,10 \pm 0,52$) порівняно з 3-ю ($2,67 \pm 0,64$) (табл. 4). Відзначались

Таблиця 1

Клініко-демографічні показники у хворих на ревматоїдний артрит та ревматоїдний артрит з поєднаною патологією

Показники	ПЗО n=15(100 %)	РА n=24(53,33 %)	РА з АО, ЦД2 і АГ n=21 (46,67 %)	p
Вік, роки	38,3±2,11	46,75±2,16	48,75±3,98	>0,05
Стать жінки чоловіки	7 (46,67) 8 (53,33)	18 (75,0) 6 (25,0)	16 (76,19) 5 (23,81)	<0,05 <0,05
Соціальний статус пенсіонер працюючі непрацюючі інваліди	0 14 (93,33) 1 (6,67) 0	7 (29,17) 5 (20,83) 7 (29,17) 5 (20,83)	5 (23,81) 4 (19,05) 5 (23,81) 7 (33,33)	<0,05 >0,05 >0,05 >0,05
Тривалість захворювання	0	9,98±2,05	10,52±1,51	>0,05
Вага, кг	72,4±3,42	70,5±1,20	90,7±5,46*	<0,02
Ріст, см	167,70±1,84	164,81±5,62	168,52±1,59	>0,05
ІМТ, кг/м ²	24,8±3,62	20,1±2,01	30,8±1,03*	<0,05
Артеріальний тиск САТ ДАТ	123,88±1,22 72,50±1,14	121,5±1,02 74,60±1,08	154,2±1,8* 90,18±1,61*	<0,03
Глюкоза плазми крові	5,05±6,31	4,74±4,12	8,72±2,67*	<0,05

Примітка. *достовірна різниця відносно відповідних показників групи; ІМТ – індекс маси тіла; САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

Таблиця 2

Розподіл хворих на ревматоїдний артрит та ревматоїдний артрит у поєднанні з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією залежно від ступеня активності, рентгенологічної стадії та варіанта захворювання

Показники		РА	РА в поєднанні з АО, ЦД2 та АГ
Ступінь активності	I	17 (70,83 %)	8 (38,10 %)
	II	7 (29,17 %)	11 (52,38 %)
	III	0	2 (9,52 %)
Рентгенологічна стадія	I	8 (33,33 %)	5 (23,81 %)
	II	10 (41,67 %)	13 (61,90 %)
	III	6 (25 %)	3 (14,29 %)
Варіант захворювання за РФ	Серопозитивний	9 (37,50 %)	13 (61,90 %)
	Серонегативний	15 (62,50 %)	8 (38,10 %)

Таблиця 3

Діагностичні критерії та маркери системного запалення у хворих на ревматоїдний артрит залежно від коморбідної патології

Показники	РА n=24 (53,33 %)	РА з АО, ЦД2 і АГ n=21(46,67 %)	ПЗО n=15(100%)
Індекс DAS28	3,87±2,14	4,73±1,08*	-
Індекс HAQ	1,7±0,5	1,9±0,5	-
Біль по ВАШ, мм	45	66	-
СРБ, мг/л	20,6±4,20	29,2±3,62*	3,5±1,21
ШОЕ, мм/год	32,1±8,25	36,9±6,47*	5,3±2,70
Лейкоцити 10 ⁹	7,22±0,42	9,2±0,32*	4,8±0,10
РФ, МО/мл	65,71±13,83	87,33±12,41*	5,98±3,45
АССР ОД/мл	98,71±8,73	119,2±9,52*	1,98±5,29
АСЛО	204,0±10,0	232,6±14,13*	128,±5,84
Серомукоїд	315,5±21,62	339,8±25,22*	113,1±18,35
Сіаловий тест	224,7±9,20	230,8±7,23,*	106,3±4,82

Примітка: *достовірна різниця відносно відповідних показників групи; індекс DAS28 - оцінка активності РА; індекс HAQ – оцінка якості життя; СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; РФ – ревматоїдний фактор; АССР – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; АСЛО – антистрептолізин-О

Таблиця 4

Показники оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ревматоїдний артрит та у хворих на ревматоїдний артрит з коморбідною патологією

Показники	РА n=21 (36,84 %)	РА з АО, ЦД2 і АГ n= 21(36,84 %)	ПЗО n=15(26,32 %)
МАпл, мкмоль/л	4,10±0,52	4,89±0,45*	2,67±0,64
МАер, мкмоль/л	9,05±0,60	10,97±1,2*	5,16±0,53
ГВ, мкмоль/л	0,91±0,32	0,53±0,11*	1,10±0,54
ГП, нмоль	212,75±6,24	245,61±4,22	154,32±6,82
Г-S-T, нмоль	123,05±1,14	155,48±1,02*	116,7±2,48

Примітка: *достовірна різниця відносно відповідних показників групи; МАпл. – малоновий альдегід у плазі; МАер - малоновий альдегід в еритроцитах; ГВ- глутатіон відновлений; ГП - глутатіон-пероксидази; Г-S-T - глутатіон-S-трансфераза

такі ж зміни у групах із рівнем МАер.: (10,97±1,2, 9,05±0,60 і 5,16±0,53). Аналізуючи показники антиоксидантної системи, а саме ГВ у 2-й групі спостерігалась найнижча активність (0,53±0,11 мкмоль/л), що в 1,72 раза була нижча порівняно з 1-ю групою (0,91±0,32 мкмоль/л) та в 2,08 раза з ПЗО (1,10±0,54

мкмоль/л) відповідно (p<0,05) (табл. 4). Показник Г-S-T підвищився у 2-й групі (155,48±1,02 нмоль) в 1,26 раза щодо 1-ї (123,05±1,14 нмоль) та в 1,33 раза – щодо 3-ї групи (116,7±2,4 нмоль) (p<0,05). Активність ГП складала (212,75±6,24 нмоль) у 1-й групі, (245,61±4,22) у 2-й групі та (154,32±6,82) у ПЗО, що

свідчило про зростання даного показника в 1,60 раза в 2-й групі та в 1,38 раза у 1-й групі порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$).

Дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи гомеостазу в обстежених хворих призводив до розвитку окиснювального стресу, що спричиняв декомпенсацію механізмів захисту та порушення метаболічних процесів у суглобах.

Висновок

У хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією частіше траплялись пацієнти з II ступенем активності (52,38 %), II рентгенологічною стадією (61,90 %) та серопозитивним варіантом захворювання (61,90 %), за одночасно істотнішим, ніж за відсутності супутньої патології підвищенням маркерів системного запалення та дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень. На підставі проведеного дослідження будуть виділені групи ризику тяжчого перебігу РА залежно від коморбідної патології, активності системної запальної відповіді та оксидантно-антиоксидантної системи, що дасть можливість розробити нові підходи до діагностики та лікування РА на тлі коморбідних станів.

Література

1. Галютіна Е.Ю. Дислипидемія у пацієнтів з ревматоїдним артритом, її зв'язь з особливостями течення

заболевания / Е.Ю. Галютіна, Н.А. Станіславчук // Укр. ревматол. ж. – 2007. – № 1. – С. 8-11.

2. Мерецький В.М. Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові тварин при черепно-мозковій травмі на тлі експериментального цукрового діабету / В.М. Мерецький // Шпит. хірургія. – 2012. – № 3. – С. 65-69.
3. Перфілова Л. В. Нові аспекти діагностики уражень суглобів нижніх кінцівок у хворих на ревматоїдний артрит / Л.В. Перфілова, А.С. Герасименко // Вісн. ортопедії, травматол. та протезир. – 2014. – № 2. – С. 47-54.
4. Яременко О.Б. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами / О.Б. Яременко, А.М. Микитенко // Укр. ревматол. ж. – 2015. – № 59 (1). – С. 28-35.
5. Dyslipidaemia in patients with seropositive arthralgia predicts the development of arthritis / L.A. van de Stadt, A.M. van Sijl, D. van Schaardenburg, M.T. Nurmohamed // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – № 71. – P. 1915-1916.
6. Steen K.S.S. High incidence of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / K.S.S. Steen, W.F. Lems, I.M. Visman // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – № 68. – P. 1509-1510.
7. González-Gay M.A. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: when and for whom? / M.A. González-Gay, C. González-Juanatey, J. Llorca // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – № 71. – P. 796-798.
8. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J.A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Sadatsafavi [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – № 71. – P. 1524-1529.

ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.И. Федив, О.П. Букач, И.В. Гараздюк

Резюме. Проанализированы особенности оксидантно-антиоксидантной системы, маркеров системного воспаления у больных ревматоидным артритом (РА) и РА в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), сахарным диабетом типа 2 (ЦД2) и артериальной гипертензией. Установлено, что дисбаланс оксидантно-антиоксидантной системы, повышение уровня маркеров системного воспаления у больных ревматоидным артритом с сочетанной патологией является предиктором прогрессирования ревматоидного артрита и возникновения осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, абдоминальное ожирение, сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, маркеры системного воспалительного ответа, оксидантно-антиоксидантная система.

OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS AND MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH ABDOMINAL OBESITY, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

A.I. Fediv, O.P. Bukach, I.V. Harazdiuk

Abstract. The article analyses the peculiarities of oxidant-antioxidant system and markers of systemic inflammation in patients with rheumatoid arthritis (RA) and RA in combination with abdominal obesity (AO), diabetes mellitus type 2 (DM2) and arterial hypertension. It is established that an imbalance of oxidant-antioxidant system, increasing the level markers of systemic inflammation in patients with rheumatoid arthritis with combined pathology is a predictor of progression of rheumatoid arthritis and complications.

Key words: rheumatoid arthritis, abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, markers of systemic inflammatory response, oxidant-antioxidant system.

State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 3 (79). – P. 183-186

Надійшла до редакції 27.04.2016 року