ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии

Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Больные ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Определение у них суточной артериальной ригидности (АР) как показателя сердечно-сосудистого риска представляет несомненный интерес.

***Цель** исследования – оценить особенности суточной АР у больных РА с наличием и отсутствием артериальной гипертензии (АГ).*

***Пациенты и методы**. Суточное мониторирование АР (СМАР) было проведено 75 женщинам с достоверным диагнозом РА. Больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 39 пациенток с РА с АГ, во 2-ю группу – 24 пациентки с РА без АГ, в 3-ю группу – 12 пациенток с РА в сочетании с маскированной АГ. Группу сравнения составили 30 женщин с АГ без РА, группу контроля – 22 практически здоровые женщины, сопоставимые по возрасту и основным клиническим характеристикам с больными РА и пациентками группы сравнения.*

Параметры СМАР изучали с помощью аппарата BPlab с дополнительным программным обеспечением Vasotens (Россия).

***Результаты**. У всех больных РА выявлено повышение суточных параметров АР по сравнению с лицами контрольной группы, а при наличии АГ эти изменения были еще более выраженными.*

У больных 1-й группы отмечено увеличение амбулаторного индекса АР по сравнению с больными группы сравнения, более чем у 70% пациенток 2-й группы наблюдалось повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте при приведении к артериальному давлению (АД) 100 мм рт. ст. У пациенток 1-й и 2-й групп выявлено повышение индекса аугментации, индекса аугментации, приведенного к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, времени распространения отраженной волны при приведении к АД 100 мм рт. ст., индекса АР в ночные часы.

У пациенток с РА установлена взаимосвязь параметров суточной жесткости и основных факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, возраст, индекс массы тела, длительность менопаузы), болезнь-специфических факторов риска (продолжительность РА, СОЭ и уровень СРБ), психоэмоционального статуса.

***Выводы**. По данным СМАР, у пациенток с РА выявлено повышение жесткости сосудистой стенки по сравнению с лицами групп сравнения и контроля. Учитывая выраженные изменения АР не только в дневные, но и в ночные часы, для получения более объективных данных о жесткости сосудистой стенки пациенткам с РА целесообразно выполнять суточное мониторирование АР.*

***Ключевые слова**: суточное мониторирование артериальной ригидности; ревматоидный артрит; маскированная артериальная гипертензия.*

Контакты**: Татьяна Александровна Романова; **tatyana_sherbakova@list.ru

***Для ссылки**: Никитина НМ, Романова ТА, Ребров АП. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии. Современная ревматология. 2017;11(3):64–71.*

The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients with and without hypertension

Nikitina N.M., Romanova T.A., Rebrov A.P.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk for cardiovascular diseases. To determine their daily arterial stiffness (AS) as an indicator of cardiovascular risk is of unquestionable interest.

***Objective**: to evaluate the features of daily AS in RA patients with or without hypertension.*

***Patients and methods**. Twenty-four hour AS monitoring (24-h ASM) was done in 75 women with a valid diagnosis of RA. The patients were randomized into 3 groups: 1) 39 RA patients with hypertension; 2) 24 RA patients without hypertension; 3) 12 RA patients with masked hypertension. A comparison group consisted of 30 hypertensive patients without RA and a control group included 22 apparently healthy women who were age-matched with the patients with RA and those from the comparison group.*

24-h ASM readings were studied using a BPlab device with Vasotens software (Russia).

***Results**. All the patients with RA were found to have higher 24-h ASM readings than the controls; and, in the presence of hypertension, these changes were even more pronounced.*

Group 1 was noted to have higher ambulatory AS index than the comparison group; more than 70% of the patients in Group 2 were observed to have increased aortic pulse wave velocity when reducing to a blood pressure (BP) of 100 mm Hg. The patients in Groups 1 and 2 had increases

in augmentation index, in the latter normalized for a heart rate of 75 beats/min, in the propagation time of a reflected wave when reducing to a BP of 100 mm Hg, and in AS index at night.
The patients with RA showed an association between daily AS and major cardiovascular risk factors (hypertension, age, body mass index, menopause duration), RA-specific risk factors (RA duration, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein), and psychoemotional status.
***Conclusion**. 24-h ASM revealed that the patients with RA had higher vascular wall stiffness than the individuals in the comparison and control groups. Taking into consideration the pronounced changes in AS not only during the daytime, but also during the night, it is appropriate to perform daily monitoring in patients with RA in order to obtain more objective data.*

***Keywords**: 24-hour arterial stiffness monitoring; rheumatoid arthritis; masked hypertension.*
Contact**: Tatyana Aleksandrovna Romanova; **tatyana_sherbakova@list.ru
***For reference**: Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients with and without hypertension. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):64–71.*
***DOI**: http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-64-71*

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное иммуновоспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии с доказанным высоким сердечно-сосудистым риском [1]. Уровень кардиоваскулярной летальности при РА на 60% выше, чем в общей популяции [2], что может быть связано с ранним развитием атеросклероза у таких больных [3].

Предполагается, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений, воздействуя на сосудистую стенку. В связи с этим выявление маркеров субклинического поражения сосудов привлекает повышенное внимание исследователей [4]. Представляет несомненный интерес определение артериальной ригидности (АР) как интегрального показателя оценки сердечно-сосудистого риска [5]. По данным литературы, у больных РА независимо от уровня артериального давления (АД) системное воспаление способствует снижению эластичности артерий мелкого и крупного калибра [6].

В литературе широко обсуждается роль АР в развитии сердечно-сосудистой патологии, ее осложнений у практически здоровых лиц в зависимости от наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска [7], у пациентов с ишемической болезнью сердца [8], хронической сердечной недостаточностью [9], хронической почечной недостаточностью [10], анкилозирующим спондилитом [11]. Меньшее число работ посвящено изучению суточных колебаний АР у пациентов с другими заболеваниями [12].

Есть данные об оценке показателей жесткости артерий при РА [13], однако сведений о суточном мониторировании АР при РА и РА с артериальной гипертензией (АГ) в литературе не представлено. Недостаточно изучена и взаимосвязь параметров суточного мониторирования АД, факторов сердечно-сосудистого риска и показателей артериальной жесткости.

Цель исследования – оценка особенностей суточной АР у больных РА с наличием и отсутствием АГ.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 женщин с РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). Средний возраст пациенток составил 58,11±6,45 года; средняя продолжительность РА – 8 [4; 14] лет. Преобладали пациентки с умеренной и высокой активностью РА (DAS28 – 5,08 [4,04; 5,85]).

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА, согласно критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010); женский пол; возраст от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст по классификации ВОЗ, 1968); прием стабильной дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в течение не менее 4 нед; прием глюкокортикоидов (ГК) <7,5 мг в пересчете на преднизолон.

Критерии исключения: другие воспалительные заболевания суставов, кроме РА, курение, сахарный диабет, вторичная АГ, ассоциированные с АГ клинические состояния, прием генно-инженерных биологических препаратов в качестве базисной терапии основного заболевания, хронические заболевания в фазе обострения, беременность, лактация, онкологические заболевания.

Все участницы исследования подписали информированное согласие на сбор и обработку персональной информации. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского».

В зависимости от наличия или отсутствия АГ больные РА были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту и основным характеристикам заболевания. В 1-ю группу включено 39 женщин с РА с АГ, во 2-ю группу – 24 пациентки с РА без АГ, в 3-ю группу – 12 женщин с РА в сочетании с маскированной АГ. Наличие АГ устанавливали на основании данных анамнеза, офисного измерения АД и результатов суточного мониторирования АД. Критериями маскированной АГ являлись дневное амбулаторное АД ⩾135/85 мм рт. ст. и/или среднесуточное амбулаторное АД ⩾130/80 мм рт. ст. при нормальном уровне офисного АД. Группу сравнения составили 30 женщин с АГ без РА и других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника (средний возраст – 55,9±6,2 года), группу контроля – 22 практически здоровые женщины без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии (средний возраст –54,13±6,25 года).

В табл. 1 представлена клиническая характеристика больных РА и лиц группы сравнения.

Больные РА независимо от наличия или отсутствия АГ получали БПВП в режиме монотерапии: более 60% пациенток – метотрексат 7,5–20 мг/нед, 8 (10,6%) – сульфасалазин в средней дозе 2 мг/сут, 1 (1,3%) – аминохинолиновые производные (гидроксихлорохин) 200 мг/сут, 2 (2,6%) – лефлуномид 20 мг/сут. У части пациенток использовали комбинации различных БПВП (табл. 2). Все больные РА с наличием и отсутствием АГ были сопоставимы по характеру и длительности получаемой базисной противовоспалительной терапии.

Активность РА оценивали с помощью индекса активности DAS28, интенсивность боли – с помощью ВАШ. Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови с определением уровня общего холестерина,

Таблица **1**. *Клиническая характеристика больных РА с наличием и отсутствием АГ и больных группы сравнения (M±s, Me [Q_{25}; Q_{75}])*

Показатель	РА + АГ (n=39)	РА без АГ (n=24)	РА + МАГ (n=12)	АГ (n=30)
Средний возраст, годы	58,11±6,45	54,08±7,06	56±7,2	55,9±6,2
Средний возраст дебюта РА, годы	47 [43,25; 54,7]	43 [38; 49]	46 [34,5; 52,5]	–
Средняя продолжительность РА, годы	8 [4; 14]	8,5 [3; 17]	8 [4; 13]	–
Средняя продолжительность АГ, годы	8,33±7,42	–	–	10,1±7,4
DAS28, баллы	5,08 [4,04; 5,85]	5,13 [4,58; 5,42]	5,3 [5,17; 5,81]	–
РФ+, n (%)	22 (56)	17 (66,6)	7 (53,8)	–
Вч-СРБ, моль/л	7,15 [3,85; 26,25]*	11,25 [4; 37,67]*	14,7 [8,1; 32,1]*	3,5 [1,7; 6,2]
ВАШ, мм	6,59±2,74	5,92±2,83	4,77±3,24	–
САД, мм рт. ст.	132,13±15,53#	115,94±8,46*	137,58±9,15*#	126,9±14
ДАД, мм рт. ст.	80,71±8,6	76,47±7,03	88,5±6,24*#	78±8,45
ЧСС, уд/мин	71,61±8,63*	74,75±7,53*	74,5±9,17*	66,2±8,18
Пульсовое АД, мм рт. ст.	52,13±12,6#	37,63±6,91	50,58±8,1#	45,216±13,19#

Примечание. МАГ – маскированная АГ (здесь и в табл. 2, 4); РФ – ревматоидный фактор; вч-СРБ – СРБ, определенный высокочувствительным методом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений. * – p<0,01 по сравнению с больными группы сравнения (АГ); # – p<0,01 по сравнению с больными 2-й группы (РА без АГ).

креатинина, глюкозы, вч-СРБ, СОЭ, серологического статуса по РФ. Проводили оценку выраженности депрессии с помощью госпитальной шкалы депрессии Цунга (легкая депрессия >50 баллов), уровня ситуационной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности с помощью опросника Спилбергера–Ханина (низкий уровень тревожности – от 30 до 40 баллов, умеренный – от 31 до 44 баллов и высокий >45 баллов).

Для оценки параметров АД и ригидности сосудистой стенки использовали суточное мониторирование АР (СМАР) с помощью аппарата BPlab с дополнительным программным обеспечением Vasotens («Пётр Телегин», Нижний Новгород, Россия).

При суточном мониторировании АД (СМАД) анализировали средние значения АД (день, ночь, сутки), среднее пульсовое АД. Среди параметров артериальной жесткости оценивали индекс АР (ASI), амбулаторный индекс АР сосудов (AASI), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), время распространения отраженной волны (RWTT), максимальную скорость нарастания АД (dPdtmax), индекс аугментации (Aix), приведенный к ЧСС 75 уд/мин (Aix 75). В связи с зависимостью показателей от текущих АД и ЧСС параметры ASI, PWVao, RWTT рассчитывали также при приведении к АД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин (ASI 100, PWVao 100, RWTT 100 соответственно). Все параметры оценивали в течение суток, в дневные и ночные часы.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакетов статистических программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 7.0 (Statsoft, USA). Для проверки нормальности распределения признака применяли метод Колмогорова–Смирнова. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение (M±SD); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили – Me [Q25; Q75]. Для двух независимых групп степень достоверности рассчитывали при помощи формулы Манна–Уитни. Проводили корреляционный анализ с помощью метода Спирмена (ρ). Различия между показателями считали достоверными при p<0,05.

Таблица **2**. *Характеристика базисной противовоспалительной терапии у больных РА (M±s, Me [Q_{25}; Q_{75}])*

Характеристика терапии	РА + АГ (n=39)	РА без АГ (n=24)	РА + МАГ (n=12)
Монотерапия БПВП, n (%)	29 (74,3)	18 (75)	10 (84,6)
Комбинация БПВП, n (%)	10 (25,6)	6 (25)	2 (15,38)
Длительность приема БПВП, годы	5 [2; 9]	5 [2; 9,25]	4 [0,8; 8]
Длительность приема ГК, годы	3 [1; 7]	3,5 [0,875; 9]	3 [0,525; 8]
Прием НПВП более 4 раз в неделю, n (%)	17 (43,5)	12 (50)	5 (45,45)

Примечание. p>0,05; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица **3**. *Анализ параметров пульсовой волны у больных РА и лиц контрольной группы (M±s, Me [Q25; Q75])*

Показатель	РА (n=75)	Контрольная группа (n=22)
Средний Aix 75, %	-14 [-23; -4]	-22,5 [-33,5; -13]
Средний ASI 100, мм рт. ст.	147 [126,5; 171]**	107,5 [103; 115]
Средний AASI, усл. ед.	0,45 [0,35; 0,59]**	0,31 [0,21; 0,36]
Средняя PWVao 100, м/с	10,7 [10,1; 11,3]	10 [9,25; 11]
Среднее RWTT 100, мс	137 [128; 145,5]*	148 [141,75; 154,75]
Средняя $dPdt_{max}$, мм рт. ст./с	470,5 [391,75; 584,75]**	310,5 [282,5; 341,5]
Число лиц с повышенным и патологическим Aix 75, n (%)	29 (38,6)*	4 (18)
Число лиц с патологическим ASI 100, n (%)	7 (9,3)	0
Число лиц с патологическим AASI, n (%)	10 (13,3)*	0
Число лиц с патологической PWVao 100, n (%)	59 (78)**	7 (31,8)

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,001.

Результаты. У больных РА выявлено повышение ригидности сосудистой стенки по сравнению с лицами группы контроля (табл. 3).

У больных РА регистрировались достоверно более высокие значения dPdtmax, среднего ASI и AASI и RWTT 100 по сравнению с показателями у лиц контрольной группы.

Повышение PWVao зарегистрировано у 78% больных РА, каждая 3-я больная имела повышенные значения Aix 75 (более -10%), а повышение среднего ASI и AASI выявлено у 9,3 и 13,3% пациенток соответственно.

Средние значения Aix 75 и PWVao 100 были сопоставимы у больных РА и практически здоровых пациенток, однако среди больных РА было существенно больше лиц с патологическими значениями данных индексов (p<0,001).

Результаты анализа суточной АР у пациенток 1-й – 3-й групп, у больных группы сравнения и лиц контрольной группы представлены в табл. 4.

Таблица **4**. *Анализ суточной ригидности артерий у больных РА с наличием и отсутствием АГ, у больных группы сравнения и у лиц группы контроля (M±s, Me [Q_{25}; Q_{75}])*

Показатель	РА + АГ (n=39; *1*)	РА без АГ (n=24; *2*)	РА + МАГ (n=12; *3*)	АГ (n=30; *4*)	Контрольная группа (n=22; *5*)	p
Aix 75, %	-11 [-30,5;-10]	-18,5[-33,75; -7,75]	-10 [-16; 12]	-6 [-22,5;5,25]	-22,5	p>0,05
ASI 100, мм рт. ст.	165,9±41,42*#	134,1±22,29*	155,16±23,9*#	150,4±26,5*#	109±10,55	
AASI, усл. ед.	0,5±0,2*	0,48±0,2*	0,37±0,14*	0,38±0,15*	0,29±0,17	$p_{1,3}$=0,03 $p_{1,4}$=0,01
PWVao 100, м/с	10,8±1,2	10,57±1,02	10,6±0,5	11,06±1,47	10±0,34	p>0,05
RWTT 100, м/с	133 [126; 143] *	139 [133; 149]	138 [135; 143]	132,5 [128,25; 143]*	148 [141,75; 154,75]	
$dPdt_{max}$, мм рт. ст./с	516 [411; 653,6]*#	429 [376,5; 482,7]*	459 [438,5; 588,5]*	418 [382; 574,75]*	310,5 [282,25; 341,5]	
Число лиц с повышенным Aix 75 [-10; 10], n (%)	13 (34,2)*	6 (25)	3 (25)	9 (40,9)*	2 (9,09)	
Число лиц с патологическим Aix 75, n (%)	3 (7,6)	0	4 (33)*#	3 (13,6)*	0	$p_{1,3}$=0,01
Число лиц с патологическим AASI, n (%)	5 (13,15)*	4 (16,6)*	0	0#	0	
Число лиц с патологической PWVao 100, n (%)	28 (73,68)*	19 (79,16)*	10 (83,3)*	16 (72,7)*	7 (31,8)	

Примечание. # – p<0,01 по сравнению с больными 2-й группы (2); * – p<0,01 по сравнению с лицами контрольной группы.

Таблица **5**. *Взаимосвязь показателей жесткости артерий, традиционных факторов риска и активности заболевания у больных РА с АГ (ρ, p<0,05)*

Показатель	AASI	Aix 75	ASI 100	$dPdt_{max}$	RWTT 100
Возраст, годы	0,36		0,41		
Вч-СРБ, ммоль/л	0,36				
СОЭ, мм/ч	0,36	0,36	0,45	0,4	
Длительность РА, годы			0,35	0,41	
Длительность терапии БПВП, годы			0,4		
DAS 28, усл. ед.	0,53				
САД день/ночь, мм рт. ст.	0,42	0,65		0,74/0,59	
ДАД день/ночь, мм рт. ст.			0,76/0,65		
Пульсовое АД, мм рт. ст.	0,43		0,77	0,73	
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.			0,31		-0,36
СТ, баллы					-0,36
ЛТ, баллы					-0,36
УД, баллы					-0,41

Примечание. УД – уровень депрессии.

У всех больных РА выявлено повышение суточных параметров АР, а при наличии АГ эти изменения были еще более выраженными. Повышение Aix 75 зафиксировано у 25% больных 2-й группы и у 9,09% пациенток группы контроля (p=0,08). У больных 3-й группы значимо чаще выявлялись нарушения Aix 75 по сравнению с больными как группы сравнения, так и 1-й и 2-й групп, а также с лицами группы контроля, что может быть связано с отсутствием антигипертензивной терапии у больных с впервые выявленной АГ.

Более 70% больных РА основных групп и больных группы сравнения имели повышение PWVao 100, а в контрольной группе увеличение этого показателя выявлено только в 31,8% случаев (p<0,01).

У больных 1-й группы установлено статистически значимое повышение AASI по сравнению с больными 3-й группы (0,5±0,2 и 0,37±0,14 соответственно; p=0,03) и группы сравнения (0,5±0,2 и 0,38±0,15 соответственно; p=0,01). AASI у больных 2-й группы был выше, чем у лиц группы контроля (0,48±0,2 и 0,29±0,17 соответственно; p=0,00001).

Патологические значения AASI (>0,07) зарегистрированы у 13,15% больных РА с АГ 1-й группы и у 16,6% больных 2-й группы. У лиц группы контроля патологические значения данного показателя не выявлялись (p<0,01).

Среднесуточный индекс ригидности артерий (ASI 24) был максимальным у больных 1-й группы. Средний ASI у больных 2-й группы был выше, чем у лиц группы контроля (128,5 [122; 139] и 125 [114,75; 12] мм рт. ст. соответственно; p<0,05). Эти различия сохранялись и при приведении данного показателя к АД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин (ASI 100, 24 соответственно).

У лиц группы контроля отмечено увеличение RWTT 100 (148 [141,75; 154,75] мс) по сравнению с больными как 1-й группы, так и группы сравнения с эссенциальной АГ без суставной патологии (133 [126; 143] мс и 132,5 [128,25; 143] мс соответственно; p<0,01), что отражает повышенную АР у пациентов с РА.

У всех больных РА (1-я – 3-я группы), у больных с АГ выявлено повышение максимального времени нарастания АД ($dPdt_{max}$) по сравнению с показателями у лиц группы контроля (p<0,01).

Изучены циркадные ритмы АР у больных РА. У больных 1-й группы выявлено статистически значимое повышение Aix в ночные часы (средний Aix ночью -4%, днем -10%). У больных 2-й группы средний Aix ночью составил 4,5%, днем -20%, у больных 3-й группы средний Aix ночью равнялся 8%, днем -1%. Аналогичные изменения сохранялись и при оценке Aix 75: у больных 1-й группы средний Aix 75 ночью составил -5,5%, днем -13,5%, у больных 3-й группы средний Aix 75 ночью достигал 11%, днем -9%.

У лиц контрольной группы выявлено достоверное улучшение практически всех показателей АР в ночные часы относительно дневных значений (PWVao, Aix 75, dPdtmax).

Таким образом, у больных РА с АГ наблюдалось ухудшение ночных показателей по сравнению с дневными значениями среднего RWTT 100 (ночью – 129 [118,5; 135] мс, днем – 135 [129; 145,5] мс; p<0,05), среднего ASI (ночью – 168 [149; 220] мм рт. ст., днем – 149 [135; 158] мм рт. ст.; p<0,01).

У больных РА с наличием и отсутствием АГ отмечено снижение в ночные часы PWVao, dPdtmax, RWTT (p<0,01).

Изменения дневных и ночных значений PWVao 100, ASI 100, RWTT 100 не достигали степени статистической значимости.

Среднесуточные показатели ригидности сосудистой стенки у больных РА с АГ были взаимосвязаны с традиционными факторами риска (возраст, уровень дневного и ночного САД/ДАД, пульсовое АД), болезнь-специфическими факторами риска (продолжительность РА) и психоэмоциональным статусом (табл. 5). Выявлена взаимосвязь показа-

Таблица **6**. *Взаимосвязь показателей жесткости артерий, традиционных факторов риска и показателей активности заболевания у больных РА без АГ (ρ, p<0,05)*

Показатель	AASI	PWVao 100	Aix 75	ASI 100	$dPdt_{max}$	RWTT 100
Возраст, годы			0,48			-0,46
ИМТ, кг/м²		0,62	0,48			-0,47
Продолжительность менопаузы, годы	0,6			0,51		-0,51
DAS28, баллы		0,6				
ЧПС		0,58		-0,55		
УД, баллы		0,55				-0,48
СТ, баллы		0,65				-0,52
ЛТ, баллы						-0,55
САД/ДАД ночь, мм рт. ст.	0,61/0,41		0,46/0,4	0,66		
Пульсовое АД, мм рт. ст.				0,81	0,49	

Примечание. ЧПС – число припухших суставов.

телей жесткости артерий и маркеров воспаления: ASI 100, AASI, Aix 75, dPdtmax и СОЭ (ρ=0,38, p<0,05), AASI и DAS28, уровня вч-СРБ (p<0,05 для всех случаев).

Аналогичная взаимосвязь наблюдалась у больных 3-й группы при наличии маскированной АГ. Выявлена связь между PWVao 100 и маркерами воспаления: СОЭ (ρ=0,73, p<0,05) и вч-СРБ (ρ=0,83, p<0,05), кратностью приема НПВП (ρ=0,62, p<0,05).

Регулярный прием НПВП у больных РА с высокой активностью может оказывать влияние на сосудистую жесткость, однако эти изменения потенциально обратимы при снижении активности заболевания и уменьшении частоты приема НПВП.

Помимо традиционных и болезнь-специфических факторов риска, у пациенток 2-й группы (РА без АГ) на нарастание жесткости артерий оказывали влияние продолжительность менопаузы и индекс массы тела – ИМТ (p<0,05; табл. 6).

У больных РА с наличием и отсутствием АГ выявлена взаимосвязь между наличием тревожно-депрессивных расстройств и RWTT 100, а у пациенток 2-й группы с РА без АГ уровень депрессии и СТ коррелировал с PWVao (ρ=0,55 и ρ=0,65 соответственно, p<0,05).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что у больных РА имеется повышение АР по данным СМАР. Известно, что нарушения эластических свойств артерий ассоциируются с повышением риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у больных РА независимо от уровня АД [6]. Частота нарушений суточной ригидности у больных РА выше, чем у больных АГ.

При сочетании РА и АГ нарастают изменения упруго-эластических свойств артерий (средние показатели AASI, ASI 100, dPdtmax, RWTT 100), чаще встречаются патологические значения Aix 75, PWvao 100, AASI, ASI 100 по сравнению с их величинами у практически здоровых лиц, отмечается рост показателей в ночные часы.

PWVao – независимый фактор риска АГ. Зависимость между PWVao и сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью была доказана в ряде исследований. В литературе имеются указания на сопоставимые величины PWVao у больных с маскированной и эссенциальной АГ [14], что согласуется с нашими данными. Характер нарушения эластических свойств артерий у больных РА был схожим независимо от времени установления АГ. Большинство показателей суточной АР (ASI 100, PWVao 100, Aix 75, RWTT 100) у больных РА с АГ, пациентов с маскированной АГ и больных АГ были сопоставимы.

По данным метаанализа, включавшего 25 исследований [15], основными факторами, влияющими на сосудистую жесткость при РА, являются классические факторы риска – возраст, мужской пол, АГ, гиперлипидемия, висцеральное ожирение, а также болезнь-специфические факторы – высокая активность и тяжесть РА [7, 16]. Это подтверждается результатами наших исследований, согласно которым у женщин с РА имеется связь между величиной суточной жесткости артерий и возрастом, уровнем АД, ИМТ, пульсовым АД, СОЭ и содержанием вч-СРБ.

Результаты проведенных ранее исследований продемонстрировали влияние системного воспаления на процессы сосудистого ремоделирования [17]. I.L. Meek и соавт. [18] отметили рост сердечно-сосудистых осложнений с 6,9 до 52,9% по мере увеличения активности РА.

У больных РА без традиционных факторов кардиоваскулярного риска выявлены увеличение PWVao и ее связь с выраженностью текущего воспаления [6, 19].

PWVao и уровень СРБ рассматриваются как независимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц без сердечно-сосудистой патологии [17, 19]. Выявленная нами связь между различными параметрами суточной ригидности (AASI, ASI 100, PWVao 100, Aix 75) и маркерами воспаления (СОЭ и уровень СРБ), повышением PWVao у 79,16% больных РА без сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, подтверждает данное положение.

Особый интерес представляет изучение циркадного ритма АР. В литературе мы не обнаружили данных о суточных показателях АР у больных РА с наличием и отсутствием АГ.

Наиболее очевидные нарушения упругоэластических свойств артерий в ночные часы установлены у пациентов с РА с АГ и маскированной АГ (1-я и 3-я группы). Выявленные изменения суточного профиля АР (недостаточное снижение АР в ночные часы) могут быть связаны с ремоделированием сосудистой стенки.

Таким образом, проведение СМАР может иметь особое значение для ранней диагностики атеросклероза, поскольку известно, что ранняя стадия атеросклероза сопровождается нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия и как следствие – повышением сосудистого сопротивления.

Определение жесткости артерий однократно в дневные часы, как и однократное измерение АД, может не отражать в полной мере изменений, происходящих в сосудистом русле. Мониторирование показателей АР в течение суток дает более полную информацию о состоянии сосудистой стенки. У больных РА с маскированной АГ значимо чаще имеются нарушения Aix 75, что может быть связано с тем, что пациенты с впервые выявленной АГ не получают антигипертензивной терапии. В ранее опубликованных работах отмечается улучшение 24-часового Aix у больных с АГ с -7,6±2,7 до -14,0±2,8% при лечении метопрололом и до -15,0±2,7% при лечении эналаприлом [20].

Выводы. У пациенток с РА по данным суточного мониторирования выявлено нарушение эластичности артерий.

У больных РА отмечено повышение AASI по сравнению с аналогичным индексом у пациентов с эссенциальной АГ, а также ASI 100, dPdtmax, RWTT 100 по сравнению с показателями у лиц группы контроля, что отражает повышение жесткости артериальной стенки у пациентов с РА.

При сравнении средних значений АР большинство изменений у больных РА с наличием и отсутствием АГ не достигали уровня статистической значимости, однако при изучении циркадного ритма патологические значения жесткости артерий чаще регистрировались у больных РА с АГ.

У больных РА наблюдается связь между параметрами суточной жесткости и основными факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, возраст, ИМТ, длительность менопаузы), болезнь-специфическими факторами риска (продолжительность РА, СОЭ и вч-СРБ). У больных РА с наличием и отсутствием АГ выраженность тревоги и депрессии коррелирует с нарушениями АР.

Для оценки АР у больных РА целесообразно использовать суточное мониторирование показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. 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*. 2017 Jan;76(1): 17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9): 1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726. Epub 2012 Mar 16.
3. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013;64: 249-63. doi: 10.1146/annurev-med-060911-090007. Epub 2012 Sep 27.
4. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkol'nik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016:15(2):4-19. (In Russ.)].
5. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
6. MKki-PetKjK KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11): 1185-92. Epub 2006 Sep 4.
7. Ребров АП, Никитина НМ, Кароли НА и др. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2009;81(3):54–7. [Rebrov AP, Nikitina NM, Karoli NA, et al. Arterial rigidity depending on availability of cardiac risk factors. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(3): 54-7. (In Russ.)].
8. Орлова ЯА. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. Терапевтический архив. 2010:82(1):68–73. [Orlova YaA. Arterial stiffness is predictor of cardoviovascular complications in ischemic heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(1):68-73. (In Russ.)].
9. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, et al. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 23;4(11). pii: e002189. doi: 10.1161/JAHA.115.002189.
10. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13): 1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
11. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Хондкарян ЭВ и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2016;10(3):41-6. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Khondkaryan EV, et al. Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):41-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-41-46
12. Бородкин АВ, Кароли НА, Ребров АП. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Клиницист. 2015;9(3):40-5. [Borodkin AV, Karoli NA, Rebrov AP. 24-hour arterial stiffness profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Klinitsist*. 2015; 9(3):40-5. (In Russ.)].
13. Никитина НМ, Ребров АП. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2009;81(6):29-33. [Nikitina NM, Rebrov AP. Determinant cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):29-33. (In Russ.)].
14. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens*. 2007 Apr;20(4):385-91. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.10.008
15. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950. Epub 2015 Sep 4.

16. Троицкая ЕА, Вельмакин СВ, Виллевальде СВ и др. Активность воспаления у пациентов с ревматоидным артритом является предиктором повышения артериальной ригидности. Евразийский кардиологический журнал. 2016;(3):47-8. [Troitskaya EA, Vel'makin SV, Villeval'de SV, et al. The activity of inflammation in patients with rheumatoid arthritis is a predictor of increasing arterial stiffness. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;(3):47-8. (In Russ.)].
17. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):38–47. [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Arteries rigidity – integral index of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):38-47. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-587
18. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Apr 29;15:142. doi: 10.1186/1471-2474-15-142.
19. Inoue N, Maeda R, Kawakami H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J*. 2009 Mar;73(3): 549-53. Epub 2009 Jan 30.
20. Абирова ЭС, Горбунов ВМ, Егоркина НВ и др. Суточное мониторирование показателей артериальной ригидности при оценке эффективности антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия. 2010;16(6):621-8. [Abirova EC, Gorbunov VM, Egorkina NV, et al. 24-hour arterial stiffness monitoring in assessment of antihypertensive therapy efficacy. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(6):621-8. (In Russ.)].

Поступила 15.05.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.