

УДК 616.13-007.681:616.72-002.77

ПОКАЗАТЕЛИ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**Князева Л.А., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горайнов И.И.,
Степченко М.А., Безгин А.В.***ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: n.mescherina@yandex.ru*

В статье представлены результаты изучения показатели локальной и региональной артериальной ригидности у 96 больных с ревматоидным артритом (РА) молодого и среднего возраста без сопутствующих ССЗ, с учетом иммунологического субтипа и длительности заболевания. У обследованных больных РА выявлены признаки ремоделирования ОСА (увеличение толщины КИМ и индекса жесткости β) и повышение региональной жесткости сосудистой стенки (увеличение индексов аугментации (AIp75) и жесткости (SI)) уже на ранних этапах развития заболевания (длительность менее 2-х лет). При этом наиболее выраженные изменения показателей, свидетельствующих о субклиническом поражении магистральных артерий, определены у больных с длительным анамнезом (более 2-х лет) серопозитивного по РФ/АЦЦП варианта РА. Результаты корреляционного анализа подтверждают существенный вклад «болезнь-ассоциированных» факторов (активность и длительность хронического иммуновоспалительного процесса, серопозитивность по IgM РФ и АЦЦП) в изменения архитектоники сосудистой стенки, прогрессирование артериальной ригидности, как на локальном, так и региональном уровнях. Полученные результаты обосновывают целесообразность включения в программу обследования больных РА в условиях реальной клинической практики дуплексного сканирования сонных артерий и оценку жесткости артерий, так же мониторинга параметров артериальной ригидности, начиная с первых месяцев развития РА с целью профилактики и своевременной коррекции кардиоваскулярного риска у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная ригидность, индекс жесткости β , контурный анализ пульсовой волны, общая сонная артерия, ревматоидный артрит, толщина комплекса интима-медиа

**INDICATORS OF LOCAL AND REGIONAL ARTERIAL STIFFNESS
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS****Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Meszerina N.S., Goryainov I.I.,
Stepchenko M.A., Bezgin A.V.***Kursk State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation,
Kursk, e-mail: n.mescherina@yandex.ru*

The article presents the results of a study of local and regional indicators of arterial stiffness in 96 patients with rheumatoid arthritis (RA) in young and middle-aged people without concomitant CVD, taking into account the immunological subtype and duration of the disease. We examined patients with RA showed signs of remodeling OCA (increase in thickness of the CMM and the index of rigidity. β .) and increase regional vascular wall stiffness (increased augmentation index (AIp75) and stiffness (the SI)) in the early stages of the disease (duration of less than 2 years). The most marked changes in performance, indicating a subclinical lesions of major arteries identified in patients with a long history (over 2 years) seropositive for RF/RA anti-CCP option. Correlation analysis results confirm the significant contribution «disease-related» factors (activity and duration of chronic immunological process, seropositivity for IgM RF and anti-CCP) changes in the architectonics of the vascular wall, the progression of arterial stiffness, both on the local and regional levels. These results substantiate the feasibility of the program of examination of patients with RA in clinical practice of duplex scanning of the carotid arteries and assess arterial stiffness, as well monitoring of parameters of arterial stiffness, since the first months of the Republic of Armenia for the purpose of prevention and timely correction of cardiovascular risk in these patients.

Keywords: arterial stiffness, stiffness index β , pulse wave contour analysis, common carotid artery, rheumatoid arthritis, the thickness of the intima-media complex

Ревматоидный артрит (РА) является самым распространенным и дорогостоящим ревматическим заболеванием, что обусловлено, как высокой частотой госпитализаций, затратами на лечение, так же инвалидизацией пациентов с утратой ими трудоспособности и досрочным выходом на пенсию [1]. При этом медико-социальная значимость РА определяется не только самим заболеванием, но и наличием сопутствующей кардиоваскулярной патологии, оказывающей весьма существенное влия-

ние на качество жизни и прогноз у данной категории больных. Проведенные за последние годы в разных странах мира популяционные исследования в значительной мере позволили расширить представления о коморбидных кардиоваскулярных заболеваниях при РА, так называемых потенциальных «убийцах» и лежащих в основе их развития патологических механизмах [6]. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучать РА через призму «ревматоидной васкулопатии», в которую интегрированы все

без исключения особенности течения заболевания, и прежде всего такие составляющие, как возраст дебюта, доминирование женского пола, длительность и активность аутоиммунного воспаления, иммунологический субтип болезни, рассматриваемые в качестве «новых» факторов потенцирования атеросклеротического поражения артериального русла. В связи с чем, наиболее актуально встает проблема стратификации индивидуального риска развития ССЗ и идентификации субклинического атеросклероза при РА, общепризнанными методиками неинвазивной оценки которого в настоящее время являются толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и жесткость сосудов [2].

Одной из основных составляющих реализации этих задач является применение и совершенствование эффективных скрининговых методов и диагностических стратегий, направленных на разработку дифференцированных профилактических мероприятий по снижению кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с РА.

Цель исследования – изучить показатели локальной и региональной артериальной ригидности у больных РА молодого и среднего возраста без сопутствующих ССЗ.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, 2008). Протокол исследования был одобрен Региональным Этическим комитетом при ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В одномоментное поперечное исследование включено 96 женщин с достоверным по критериям ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010) диагнозом РА в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 34,2 [25,6; 41,3] года) с длительностью ревматоидного анамнеза не более 5 лет. Критериями исключения из исследования являлись: наличие коморбидной патологии (АГ, ИБС, застойная сердечная недостаточность, СД, МС), заболевания почек (уровень креатинина выше 133 мкмоль/л), ожирение (ИМТ более 30 кг/м²). Среди больных, включенных в исследование внесуставные проявления РА были определены у 83 (86%) пациенток с РА, наиболее часто встречались: ревматоидные узелки ($n = 38$), амиотрофический синдром ($n = 64$), анемия ($n = 28$), периферическая нейропатия ($n = 17$). Большинство обследованных больных РА (83%) получали в качестве БПВП метотрексат (15,0–20,0 мг/неделю), примерно половина пациенток ($n = 51$) получала системные глюкокортикоиды (ГК), 77 – принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Все женщины с РА, включенные в исследование, с учетом иммунологического субтипа и длительности

заболевания были рандомизированы на 4 группы: 1-я группа – больные с длительностью РФ/АЦЦП-негативного РА менее 2-х лет ($n = 18$), 2-я группа – больные с длительностью РФ/АЦЦП-негативного РА более 2-х лет ($n = 26$), 3-я группа – больные с длительностью РФ/АЦЦП-позитивного РА менее 2-х лет ($n = 24$), 4-я группа – больные с длительностью РФ/АЦЦП-позитивного РА более 2-х лет ($n = 28$).

Группу контроля составили 26 клинически здоровых женщин в возрасте 38,8 [24,7; 46,2] лет.

Все пациентки с РА были обследованы согласно стандартам ведения больных, рекомендованным Ассоциацией Ревматологов России (АРР) [5]. Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах после 10-минутного отдыха пациента на ультразвуковом комплексе Acuson X10, оснащенного линейным датчиком 7,5 МГц. В М-режиме измеряли диаметр просвета ОСА в систолу и диастолу. Измерение толщины КИМ общей сонной артерии осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [2, 12]. В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12-ти измерений. Индекс жесткости, характеризующий локальную ригидность, вычисляли по формуле: $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД})/(\text{ДД}/\text{Д})$ (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу; ДД – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД [7].

Исследование региональной артериальной жесткости включало оценку контурного анализа пульсовой волны, зарегистрированной методом фотоплетизмографии, на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроник», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения теста [4]. Анализировали следующие параметры: индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации, нормализованный до ЧСС = 75 уд. в мин. (AIp75, augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis).

Статистическая обработка цифровых данных произведена с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 перцентиль ([25Q; 75Q]). Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде доли в группе в процентах. Для установления значимости различий между группами по количественным признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критерию Крускала-Уоллиса. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми количественными параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов дуплексного сканирования сонных артерий продемонстрировал статистически значимое увеличение толщины КИМ во всех группах больных РА по сравнению с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Структурно-функциональные показатели общих сонных артерий [25Q; 75Q])

Показатель	Контроль- ная группа (n = 26)	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 26)	3-я группа (n = 24)	4-я группа (n = 28)	p
Толщина КИМ ОСА (мм)	0,56 [0,5; 0,7]	0,71 [0,58; 0,91]	0,88 [0,65; 1,04]	0,84 [0,62; 0,98]	0,99 [0,68; 1,18]	p ₁ = 0,012 p ₂ = 0,004 p ₃ = 0,038 p ₄ = 0,001 p ₅ = 0,041 p ₆ = 0,018
Индекс жесткости (усл. ед.)	3,6 [2,8; 4,9]	4,8 [3,9; 5,8]	6,5 [5,9; 8,1]	5,6 [4,9; 6,8]	7,2 [5,7; 9,3]	p ₁ = 0,014 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,003 p ₄ = 0,005 p ₅ = 0,022 p ₆ = 0,008

Примечание: здесь и в табл. 2: значимость различий между группами определялась с помощью непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA) по критерию Крускала-Уоллиса (для 3-х и более независимых групп): p₁ – в контрольной и 1-й группах, p₂ – в контрольной и 3-й группах, p₃ – в 1-й и 2-й группах, p₄ – в 3-й и 4-й группах, p₅ – в 1-й и 3-й группах, p₆ – в 2-й и 4-й группах, нд – статистически не значимо.

Установлено, что среднегрупповое значение толщины КИМ у больных 1-й группы на 21,1% (p = 0,012) превосходило величину контроля, однако на 19,3% (p = 0,038) было меньше чем во 2-й группе. У больных 3-й группы толщина КИМ ОСА была в среднем в 1,5 раза (p = 0,004) больше контрольной, при этом на 16% (p = 0,001) меньше, чем у больных 4-й группы. Наибольшая толщина КИМ ОСА была выявлена у больных 4-й группы. Определение индекса жесткости ОСА (stiffness index β) показало его увеличение у больных 1-й группы в среднем на 25,3% (p = 0,014) в сравнении с контролем и на – 35,7% (p = 0,008) относительно значений у больных 3-й группы. В 4-й группе обследованных пациентов индекс жесткости ОСА в среднем в 1,3 раза (p = 0,005) был выше, чем в 3-й группе и на 18% (p = 0,008) чем во 2-й.

Результаты контурного анализа пульсовой волны показали (табл. 2), что во всех группах обследованных больных РА в сравнении с контролем наблюдалось статистически значимое повышение индексов аугментации (AIp75) и жесткости (SI). Величина данных параметров варьировала в зависимости от длительности заболевания и клинико-иммунологических вариантов РА. Так, в 4-й группе больных (с длительным течением серопозитивного РА) среднегрупповые значения AIp75 в среднем в 1,6 раза (p = 0,036) были выше, чем во 2-й группе.

Индекс жесткости (SI) в 1-й группе больных в среднем на 12,2% (p = 0,048)

был меньше, чем в 3-й группе; во 2-й группе его величина была на 14,6% (p = 0,016) ниже по сравнению с показателем в 4-й группе больных. У больных 1-й и 2-й групп статистически значимых различий величины индекса жесткости не выявлено. У пациентов 3-й группы индекс SI в среднем был на 11,2% (p = 0,022) был меньше показателя, определенного у больных 4-й группы. Вместе с тем увеличение индекса SI у больных РА не зависело уровня АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах, поскольку величина SpA не имела статистически значимых межгрупповых отличий.

Оценка индекса отражения (RI), характеризующего тонус мелких мышечных артерий, установила его увеличение у больных 2-й группы в среднем в 1,7 раза (p = 0,01) по сравнению с контролем и в 1,5 раза (p = 0,04) – по сравнению с показателем у больных 1-й группы. Индекс RI у больных 3-й группы в среднем в 1,3 раза (p = 0,048) превышал значение контроля, но в 1,8 раза (p = 0,001) был меньше показателя в 4-й группе больных.

При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь толщины КИМ ОСА и индекса жесткости β с DAS28 (r = 0,54, p = 0,008; r = 0,45, p = 0,05 соответственно), длительностью РА (r = 0,51, p = 0,04; r = 0,48, p = 0,028 соответственно), уровнем IgM РФ (r = 0,49, p = 0,04; r = 0,45, p = 0,003 соответственно), титром АЦЦП (r = 0,58, p = 0,01; r = 0,46, p = 0,005 соответственно).

Таблица 2

Параметры контурного анализа пульсовой волны (Me [25Q;75Q]))

Показатель	Контроль-ная группа (n = 26)	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 40)	3-я группа (n = 44)	4-я группа (n = 48)	Р
AIp75, %	-12,1 [6,8; -18,6]	9,8 [15,7; -2,15]	14,45 [6,1; 17,5]	15,6 [22,1; -2,4]	19,4 [15,8; 38,1]	p ₁ = 0,018 p ₂ = 0,002 p ₃ = 0,036 p ₄ = 0,032 p ₅ = 0,01 p ₆ = 0,001
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,1 [7,4; 9,1]	8,5 [8,1; 9,4]	8,5 [7,8; 9,6]	9,1 [8,1; 9,6]	p ₁ = 0,007 p ₂ = 0,001 p ₃ нд p ₄ = 0,022 p ₅ нд p ₆ = 0,038
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	29,9 [21,8; 35,1]	45,7 [39,5; 54,3]	33,5 [27,7; 43,5]	62,0 [43,9; 74,3]	p ₁ нд p ₂ = 0,01 p ₃ = 0,04 p ₄ = 0,001 p ₅ нд p ₆ = 0,018
SPa, мм рт. ст.	118 [105; 123]	125 [121; 130]	122 [118; 130]	125 [121; 130]	126 [118; 130]	p ₁ нд p ₂ нд p ₃ нд p ₄ нд p ₅ нд p ₆ нд

Показатели региональной жесткости артериального русла (индексы AIp75 и SI) коррелировали с активностью заболевания по DAS28 ($r = 0,56$, $p = 0,018$ и $r = 0,64$, $p = 0,02$ соответственно), серопозитивностью по АЦЦП ($r = 0,48$, $p = 0,03$; $r = 0,62$, $p = 0,018$ соответственно) и высокими титрами IgM РФ ($r = 0,53$, $p = 0,01$ и $r = 0,69$, $p = 0,04$ соответственно). Так же установлена корреляционная зависимость между длительностью РА и индексами AIp75, SI и RI ($r = 0,53$, $p = 0,01$; $r = 0,62$, $p = 0,018$ и $r = 0,64$, $p = 0,001$ соответственно).

Результаты нашего исследования показали наличие у обследованных больных РА признаков ремоделирования ОСА (увеличение толщины КИМ и индекса жесткости β), прогрессирующих с увеличением длительности заболевания. Кроме того, установлено, что в большей степени повышение локальной жесткости артериального русла имеет место у больных с серопозитивным по РФ/АЦЦП вариантом заболевания. Так же выявлено повышение региональной жесткости сосудистой стенки у больных РА (увеличение индексов аугментации

(AIp75) и жесткости (SI)), уже на ранних этапах развития заболевания (длительность менее 2-х лет). Следует отметить, что наиболее выраженные изменения показателей, характеризующих артериальную ригидность и тонус мелких мышечных артерий, были определены у больных с длительным анамнезом (более 2-х лет) серопозитивного по РФ/АЦЦП варианта РА. Выполненный корреляционный анализ свидетельствует о существенном вкладе «болезнь-ассоциированных» факторов (активность и длительность хронического иммуновоспалительного процесса, серопозитивность по IgM РФ и АЦЦП) в изменения архитектуры сосудистой стенки, прогрессирование артериальной ригидности, как на локальном, так и региональном уровнях.

В целом полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследований, установивших увеличение артериальной жесткости крупных мышечных артерий и локальной ригидности сонных артерий у больных РА. По мнению авторов, в качестве независимых предикторов увеличения артериальной жесткости наряду с возрастом

и уровнем глюкозы в сыворотке крови, выступают такие факторы, как активность хронического аутоиммунного заболевания, поздний возраст начала и длительность РА, уровень общего холестерина, СРБ и ИЛ-6, независимо от ТФР ССЗ и присутствия АТБ в сонных артериях [3, 8, 10].

При этом следует отметить существующую противоречивость взглядов по обсуждаемой проблеме. В некоторых работах не было обнаружено взаимосвязи между показателями активности иммунного воспаления и основными параметрами, характеризующими структурно-функциональное состояние сосудистого русла у больных РА с сердечно-сосудистой патологией [9, 11]. Что указывает на целесообразность продолжения исследований в этом направлении с целью оптимизации методов профилактики ССО у больных РА.

Заключение

Принимая во внимание, что артериальная жесткость рассматривается в качестве независимого дополнительного фактора риска развития ССЗ и предиктора преждевременной смерти от сердечно-сосудистых катастроф в общей популяции [2], полученные нами результаты обосновывают целесообразность мониторинга данных параметров, начиная с первых месяцев развития РА с учетом вклада «болезнь-ассоциированного» окружения, являющегося катализатором атерогенеза, в развитие структурно-функциональных изменений артериальной стенки при РА для профилактики и своевременной коррекции кардиоваскулярного риска у данной категории больных. С этих позиций представляется рациональным включение в программу обследования больных РА в условиях реальной клинической практики дуплексного сканирования сонных артерий и оценку жесткости артерий, что будет способствовать расширению концепций профилактики, прежде всего за

счет реализации стратегии «Лечение до достижения цели».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной публикации.

Список литературы

1. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (3). – С. 331–335.
2. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10, приложение 2. – 64 с.
3. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Ригидность артерий – интегральный показатель риска у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38–47.
4. Парфёнов А.С. Экспресс диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // Мир измерений. – 2008. – № 6. – С. 74–82.
5. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
6. Kaplan M.J. Cardiovascular complications of Rheumatoid Arthritis – Assessment, prevention and treatment // Rheum Dis Clin North Am. – 2010. – Vol. 36(2). – P. 405–426.
7. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries // Cardiovasc Res. – 1987. – Vol. 144. – P. 345–52.
8. Pieringer H., Schumacher S., Stuby U., Biesenbach G. Augmentation index and large-artery remodeling in patients with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls // Semin Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 39(3). – P. 163–169.
9. Ristić G.G., Lepić T., Glišić B., et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment // Rheumatology. – 2010. – Vol. 49. – P. 1076–1081.
10. Roman M.J., Devereux R.B., Schwartz J.E. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 194–199.
11. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J.J.C.S., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review // Rheumatology. – 2011. – Vol. 50. – P. 2125–2139.
12. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine // J Am Soc Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21(2). – P. 93–111.