

Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Виллевалде С. В., Кобалава Ж. Д.
ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

ХАРАКТЕРИСТИКИ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ И СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная ригидность, субклинический атеросклероз, скорость распространения пульсовой волны, градиент жесткости, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс, толщина комплекса интима-медиа

Ссылка для цитирования: Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Виллевалде С. В., Кобалава Ж. Д. Характеристики и клинические ассоциации артериальной ригидности и субклинического атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом. Кардиология. 2018;58(55):46–54

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить частоту поражения сосудов у пациентов с ревматоидным артритом (РА), с артериальной гипертензией (АГ) и без нее в зависимости от воспалительного статуса на основании оценки маркеров атеросклероза (толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, лодыжечно-плечевого индекса – ЛПИ) и артериосклероза (скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), центральное пульсовое давление, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и феномен утраты градиента жесткости). **Материалы и методы.** 85 пациентов с РА [EULAR/ACR (2010)], средний возраст составил $59,7 \pm 14,3$ лет, АГ наблюдалась у 64,7%, медиана длительности РА – 7 лет. СРПВ и параметры центральной пульсовой волны измеряли методом аппланационной тонометрии. Градиент жесткости рассчитывали, как отношение каротидно-фemorальной (кф) и каротидно-радиальной (кр) СРПВ; значения ≥ 1 расценивали, как его утрату. ЛПИ и СЛСИ оценивали методом сфигмометрии. Ультразвуковое измерение толщины комплекса интима-медиа осуществляли в соответствии со стандартным протоколом. Полученные данные считали статистически достоверными при $p < 0,05$. **Результаты.** Повышение хотя бы одного маркера атеросклероза выявлено у 32,9%, артериальной ригидности – у 63,5%, любого маркера – у 65,9%. Помимо различий по возрасту, продолжительности АГ, уровню систолического АД, наличию дислипидемии, группы с повышением хотя бы одного маркера артерио- или атеросклероза характеризовались достоверно более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) (медиана 12,6 и 5,9 мг/л, 11,3 и 3,9 мг/л соответственно). Появление хотя бы одного маркера атеросклероза независимо взаимосвязано с возрастом ≥ 58 лет ($\beta = 0,7$) и градиентом жесткости $\geq 1,1$ ($\beta = 0,9$), хотя бы одного маркера ригидности – со снижением СКФ $< 62,1$ мл/мин/1,73 м² ($\beta = -0,5$), дислипидемией и приемом НПВП. Обнаружены достоверные взаимосвязи вчСРБ с СРПВ ($r = 0,35$), СЛСИ ($r = 0,42$), ЛПИ ($r = -0,3$). Установлена независимая ассоциация повышения кфСРПВ с уровнем вчСРБ $\geq 9,6$ мг/л ($\beta = 0,18$, $p = 0,04$). **Заключение.** У пациентов с РА маркеры повышения артериальной ригидности встречаются чаще маркеров субклинического атеросклероза. вчСРБ является независимым фактором повышения кфСРПВ наравне с возрастом, продолжительностью АГ и уровнем периферического САД.

Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D.

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia 117198

CHARACTERISTICS AND CLINICAL ASSOCIATIONS OF ARTERIAL STIFFNESS AND SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Keywords: rheumatoid arthritis, arterial stiffness, subclinical atherosclerosis, pulse wave velocity, stiffness gradient, cardio-ankle vascular index, ankle brachial index, carotid intima-media thickness

For citation: Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Characteristics and clinical associations of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Kardiologiya. 2018;58(55):46–54

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate parameters of arterial stiffness (AS) (carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), central pulse pressure (PP), cardio-ankle vascular index (CAVI) and stiffness gradient between aorta and brachial artery) and subclinical atherosclerosis (carotid intima-media thickness (CIMT) and ankle-brachial index (ABI)) according to inflammatory activity in patients with RA. **Materials and methods:** 85 patients with RA (EULAR/ACR 2010) were examined (age $59,7 \pm 14,3$ years, 64,7% with arterial hypertension (AH)). Median duration of RA was 7 years. PWV and central pulse wave were assessed by applanation tonometry. Arterial stiffness gradient was calculated as a ratio between carotid-femoral and carotid-radial PWV: its elevation ≥ 1 was considered

as arterial stiffness mismatch. ABI and CAVI were measured by sphygmometry. CIMT was assessed according to the standard protocol, CIMT \geq 0,9 mm was considered as a subclinical marker of atherosclerosis. $p < 0.05$ was considered significant. *Results.* Presence of at least 1 marker of atherosclerosis was observed in 32,9%, at least 1 marker of AS – in 63,5%, any marker of arterial damage – in 65,9%. Groups with at least 1 marker of AS or atherosclerosis were characterized by significantly higher hs-CRP level (median 12,6 vs 5,9 mg/l and 11,3 vs 3,9 mg/l respectively). Presence of at least 1 marker of atherosclerosis was associated with age \geq 58 ($\beta = 0,7$) and stiffness gradient \geq 1,1 ($\beta = 0,9$), marker of AS – with GFR $< 62,1$ ml/min/1,73 m 2 ($\beta = - 0,5$), dyslipidemia and NSAIDs intake. Spearman analysis revealed significant positive correlations between hs-CRP and cfPWV ($r = 0,35$), CAVI ($r = 0,42$), ABI ($r = - 0,3$). Independent association of cfPWV elevation and hsCRP \geq 9,6 mg/l was found ($\beta = 0,18$, $p = 0,04$). *Conclusion.* In patients with RA markers of AS are more prevalent than markers of atherosclerosis. hsCRP is an independent marker of cfPWV increase as well as age, AH duration and SBP level.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание, ассоциированное с увеличением смертности по сравнению с общей популяцией, в основном за счет увеличения сердечно-сосудистой смертности. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти 40–50% пациентов с РА [1, 2]. ССЗ при РА в целом развиваются на 10 лет раньше по сравнению с общей популяцией, что позволяет рассматривать данное заболевание как эквивалент СД по сердечно-сосудистому риску [3, 4]. Во многом это обусловлено изменениями сосудистой стенки вследствие параллельно происходящих процессов атеросклероза и роста артериальной ригидности, которая рассматривается многими специалистами, как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска [5, 6]. Прогностическое значение традиционных маркеров артериальной ригидности (каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ), центрального пульсового давления (ПД), индекса аугментации) и атеросклероза (толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)) достаточно хорошо изучено [7, 8], однако их значение и связь с активностью воспаления в популяции пациентов с РА остаются предметом дискуссий [9–14]. В последние годы большое внимание уделяется поиску новых маркеров атеросклероза, не зависящих от уровня АД и позволяющих выявлять изменения на более ранних стадиях заболевания. Среди наиболее изучаемых «новых» параметров рассматривают сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и градиент жесткости между аортой и плечевой артерией, утрата которого свидетельствует о повышении жесткости артерий эластического типа. Значение СЛСИ показано для пациентов с АГ и СД [15, 16], градиента жесткости – для пациентов с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) [17] и в популяции с АГ и СД 2 типа [18]. Ревматоидный артрит, представляющий собой состояние активного хронического воспаления, рассматривается как модель раннего сосудистого

старения наравне с АГ, СД и ХБП [3, 4], поэтому можно предположить, что указанные маркеры изменений артериальной стенки должны играть не менее важную роль при этом заболевании. Большой практический интерес представляет анализ их ассоциаций с маркерами активности воспалительного процесса при РА.

Целью исследования являлось изучение маркеров артериальной ригидности и субклинического атеросклероза в зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и воспалительного статуса у пациентов с РА.

Материалы и методы

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом.

В исследование включено 85 пациентов с РА, установленным на основании критериев ACR/EULAR 2010 г. [19]. Не включали пациентов с другими системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани, активным инфекционным процессом, фибрилляцией предсердий, перенесенными инсультом или ИМ, ХСН III–IV ФК (NYHA), клиническими признаками заболевания периферических артерий. Всем пациентам проводили рутинное клинико-лабораторное обследование, оценку ревматоидного фактора. Активность заболевания оценивали в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР)¹ по числу припухших и болезненных суставов, уровню скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и высокочувствительного (вч) С-реактивного белка (СРБ) и на основании оценки общего состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм. Количественная оценка активности РА проводилась на основании индекса DAS-28 (СРБ) в соответствии с рекомендациями АРР¹ следующим образом: ремиссия – $< 2,6$; низкая активность – $2,6 < \text{DAS-28} < 3,2$; средняя активность – $3,2 - 5,1$; высокая активность – $> 5,1$ ². Рентгенологическую ста-

¹ – Экспертный совет МЗ России. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 года. Ревматоидный артрит. Доступно на: <http://arr.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.

² – Online DAS calculator. Доступно на: <https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>.

дию заболевания по Штейнброкеру оценивали в соответствии с рекомендациями³. В дальнейшем для проведения сравнительного анализа выделяли 2 группы активности заболевания по DAS-28 (ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность) и рентгенологической стадии (I/II и III/IV стадии). У всех анализировали влияние терапии: приема НПВП, глюкокортикоидов, синтетических и биологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), антигипертензивных препаратов и статинов.

Состояние артериального русла оценивали по прямым (кФСРПВ) и косвенным (центральное ПА, градиент жесткости, СЛСИ) маркерам артериальной ригидности и атеросклероза (ТКИМ общих сонных артерий и ЛПИ). Методом аппланационной тонометрии на приборе Sphygmocor (AtCor, Австралия) определяли СРПВ на каротидно-фemorальном (кф) и каротидно-радиальном (кр) сегментах и оценивали параметры центральной пульсовой волны (центральное ПА, индекс аугментации (ИА), время возврата отраженной волны). Повышением артериальной ригидности считали кФСРПВ ≥ 10 м/с, центральное ПА ≥ 50 мм рт. ст. Градиент артериальной жесткости рассчитывали, как отношение кФСРПВ/крСРПВ, а его утратой считали значения $\geq 1,0$ [20]. ТКИМ общей сонной артерии справа и слева оценивали при ультразвуковом исследовании в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [21]. В дальнейшем рассчитывали среднюю ТКИМ, ее повышение $\geq 0,9$ мм или наличие атеросклеротических бляшек в общей сонной артерии считали маркерами субклинического атеросклероза. На сфигмометре VaSera VS-1500. Fukuda Denshi (Япония) определяли СЛСИ и ЛПИ. СЛСИ $\geq 9,0$ рассматривали как маркер повышения артериальной ригидности⁴; ЛПИ $< 0,9$ – как маркер субклинического атеросклероза.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При описании параметрических данных значения указаны в виде $M \pm SD$, непараметрических – в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ проводили с помощью критерия Манна-Уитни, для множественных сравнений был использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; при ненормальном распределении – тест Kruskal-Wallis. Для сравнения качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 . Для поиска взаимосвязей между признаками использовали корреляцион-

ный анализ Спирмена и многофакторный регрессионный анализ. Для уточнения пороговых значений значимых параметров использовали анализ ROC-кривых. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. 64,7% пациентов были серопозитивны, медиана продолжительности РА составила 7 лет (IQR 3; 16 лет), медиана СОЭ – 35 мм/ч (IQR 22; 55 мм/ч), вЧСРБ – 10 мг/дл (2,2; 22 мг/дл), РФ – 51,3 МЕ/мл (12,2; 165 МЕ/мл), средний DAS-28 (СРБ) – $3,7 \pm 1,1$. Преобладали пациенты со средней активностью заболевания (59,1%). Ремиссия отмечена у 12,1% пациентов, низкая активность – у 18,2%, высокая – у 12,1%. Группа характеризовалась отсутствием внесуставных системных проявлений. Диапазон числа припухших суставов составил от 0 (n=22) до 12 (n=1), числа болезненных суставов – от 0 (n=11) до 16 (n=1). Диапазон значений баллов по ВАШ при оценке пациентом составил 10–90 мм (среднее значение 31 мм). В зависимости от рентгенологической стадии пациенты распределились следующим образом: I – 25 (29,4%), II – 29 (34,1%), III – 25 (29,4%), IV – 6 (7,1%). Функциональные нарушения (ФН) I, II и III-й стадии имели 31 (36,5%), 45 (52,9%) и 9 (10,6%) пациентов соответственно. Все пациенты получали синтетические БПВП: 96,7% – метотрексат (средняя доза 12,5 мг), 2,8% – лефлуномид, 0,5% – сульфасалазин. Анамнез приема биологических БПВП имелся у 12 (14,1% пациентов). Глюкокортикоиды на момент исследования принимали 22 (25,9%) пациента, максимальная доза составила 10 мг в пересчете на преднизолон; НПВП – 27 (31,8%) пациентов.

Артериальная гипертония (АГ) выявлена у 64,7% пациентов, целевое клиническое АД $< 140/90$ мм рт. ст. достигнуто у 50%. Все пациенты с АГ получали постоянную антигипертензивную терапию: монотерапию 85%, двойную 15%. Все пациенты принимали блокаторы РААС (иАПФ – 32%, сартаны – 68%); из получавших двойную терапию 82% – тиазидные диуретики, 18% – блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК). 18 (21,2%) пациентов получали статины. 5 (5,9%) пациентов имели СД 2 типа с удовлетворительным контролем гликемии. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 13 (15,3%) пациентов.

При анализе по традиционным факторам сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, дислипидемия, АГ, ожирение, СД) показано, что лишь у 10 (11,8%) пациентов они

³ – Экспертный совет МЗ России. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 года.

Ревматоидный артрит. Доступно на: <http://arh.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.

⁴ – Доступно на: <http://vasera.ru/connectors/element/template/files/Краткое%20руководство%20по%20эксплуатации.pdf>.



Рис. 1. Характеристика поражения артериального русла у пациентов с ревматоидным артритом (n=85)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=85)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	19 (22,4)
Возраст, лет, М±SD	59,7±14,3
ИМТ, кг/м ² , М±SD	26,4±5,6
Абдоминальное ожирение, n (%)	37 (43,5)
Курение, n (%)	10 (11,8)
Дислипидемия, n (%)	48 (56,5)
АГ, n (%)	55 (64,7)
Продолжительность АГ, лет, Ме, (IQR)	6,6 (0;10)
АД плеч., мм рт. ст., М±SD	131±19/79±10
АД ао, мм рт. ст., М±SD	123±21/79±11
Креатинин, мкмоль/л, М±SD	80,8±18,8
СКФ _{СКД ЕРП} мл/мин/1,73 м ² , М±SD	77,3±19,8
Общий ХС, ммоль/л, М±SD	5,2±1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л, М±SD	3,2±1,0
ТГ, ммоль/л, М±SD	1,6±0,8
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,2±0,9

АД плеч. – АД в плечевой артерии, АД ао – центральное АД, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Характеристика артериальной ригидности и субклинического атеросклероза

Параметр	Общая группа (n=85)	РА без АГ (n=30)	РА+АГ (n=55)	p*
кфСРПВ, м/с, М±SD	9,2±3,0	7,3±1,5	10,3±3,1	<0,0001
ИА, %, М±SD	27,8±12,9	21,3±15,1	31,2±10,1	<0,0001
Центральное ПА, мм рт. ст., М±SD	41 (33;50)	33 (28;38)	47 (38;59)	<0,0001
Время возврата отраженной волны, мс, М±SD	133,5±17,3	135,8±14,2	132,2±18,7	0,14
Градиент жесткости, М±SD	1,2±0,4	1,1±0,5	1,3±0,3	0,001
СЛСИ, М±SD	8,3±1,7	7,2±1,1	9,0±1,6	0,02
ЛПИ, Ме (IQR)	1,1±0,2	1,1±0,1	1,0±0,2	0,3
ТКИМ, мм, М±SD	0,7±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2	0,05
Атеросклеротические бляшки, %	24,7	3,3	36,4	0,005

* – достоверность различий по критерию Манна–Уитни при сравнении групп с и без АГ.

отсутствовали, у 18 (21,2%) выявлен 1, у 12 (14,1%) – 2, у 28 (32,9%) – 3, у 11 (12,9%) – 4, у 5 (5,9%) – 5 и у 1 (1,2%) – 6 ФР. Мужчины старше 55 и женщины старше 65 лет имели более высокие значения кфСРПВ (11,3±3,4 и 8,1±2,1 м/с, p=0,001), СЛСИ (9,8±1,8 и 7,8±1,3, p=0,01) и градиента жесткости (1,4±0,3 и 1,1±0,4, p=0,007). У пациентов с ожирением были выше центральное ПА (47±16 и 42±16 мм рт. ст., p=0,05), кфСРПВ (9,9±2,9 и 8,7±3,1 м/с, p=0,01) и ТКИМ (0,78±0,15 и 0,70±0,22 мм, p=0,02). У пациентов с дислипидемией была выше кфСРПВ (9,8±3,1 и 8,5±2,9 м/с, p=0,02).

По остальным ФР различий в исследуемых параметрах не выявлено.

При анализе групп, выделенных в зависимости от наличия АГ, показано, что пациенты с АГ были старше (65,9±10,1 и 48,4±14,1 лет), характеризовались более высоким ИМТ (28,1±5,3 и 23,4±4,8 кг/м²), большей частотой абдоминального ожирения (58,2 и 16,7%), дислипидемии (65,5 и 36,7%), более высоким уровнем глюкозы плазмы натощак (5,4±0,9 и 4,8±0,5 ммоль/л) и низкой СКФ_{СКД ЕРП} (72±18 и 89±21 мл/мин/1,73 м²), p<0,05 для всех приведенных различий. Закономерно уровень периферического и центрального АД у пациентов с анамнезом АГ был выше (139±18/82±10 и 117±13/73±9 мм рт. ст.; 132±20/82±10 и 108±13/74±10 мм рт. ст. соответственно), p<0,05. Различия по активности воспаления отсутствовали.

Характеристика параметров артериальной ригидности и субклинического атеросклероза в общей группе и в зависимости от наличия АГ представлена в таблице 2.

Обращает на себя внимание, что пациенты с РА и АГ характеризовались достоверно более высокими значениями параметров артериальной ригидности, за исключением времени возврата отраженной волны, и атеросклероза, за исключением ЛПИ.

Характеристика изменений артериального русла

Для проведения дальнейшего анализа нами были выделены 3 основные группы: пациенты с наличием

Таблица 3. Характеристика группы в зависимости от наличия признаков поражения артериального русла*

Параметр	Маркеры ригидности		Маркеры атеросклероза	
	Есть (n=54)	Нет (n=31)	Есть (n=28)	Нет (n=57)
Возраст, лет, M±SD	65,1±11,2	50,3±14,4	66,9±8,3	50,0±13,8
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,4±5,8	24,6±4,7	н.д.	н.д.
ОТ, см, M±SD	92±15	82,6±15,3	93,4±15,7	84,2±14,8
Дислипидемия, %	66,7	35,5	н.д.	н.д.
СА, %	9,2	0	н.д.	н.д.
Абдоминальное ожирение, %	55,6	22,3	60,7	32,1
АГ, %	85,2	29	89,3	39,3
Продолжительность АГ, годы, Me (IQR)	7 (1;15)	0 (0;2)	8,5 (1; 15)	0 (0;2)
САД плеч, мм рт. ст., M±SD	136±21	122±13	139±20	121±18
ДАД плеч, мм рт. ст., M±SD	80±11	76±9	н.д.	н.д.
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	70±16	70±16	72±15	89±19
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,4±0,9	5,4±0,9	н.д.	н.д.
вчСРБ, мг/дл, Me (IQR)	12,6 (3,3; 24)	5,9 (1,8; 17,2)	11,3 (3; 22)	3,9 (1; 14,2)
Прием НПВП, %	63	32,3	н.д.	н.д.

* – p<0,05 для всех различий при сравнении групп с и без маркеров поражения артерий по критерию Манна–Уитни, ОТ – окружность талии.

Таблица 4. Характеристика маркеров сосудистого старения в зависимости от медианы вчСРБ

Параметр	вчСРБ ≥10 мг/л (n=36)	вчСРБ <10 мг/л (n=49)	p*
кфСРПВ, м/с, M±SD	10,1±3,4	8,0±2,1	0,003
Центральное САД, мм рт. ст., M±SD	129±21	114±16	0,002
Центральное ДАД, мм рт. ст., M±SD	82±10	75±10	0,007
Центральное ПА, мм рт. ст., Me (IQR)	47±16	39±13	0,01
Индекс аугментации, %, M±SD	30,0±12,1	25,1±14,1	0,13
Время возврата отраженной волны, мс, M±SD	129,2±14,0	137,2±18,0	0,03
Градиент жесткости, M±SD	1,2±0,3	1,2±0,4	0,68
СЛСИ, M±SD	9,0±1,8	7,8±1,5	0,01
ЛПИ, Me (IQR)	1,0±0,2	1,1±0,1	0,12
ТКИМ, мм, M±SD	0,8±0,2	0,7±0,2	0,56
Атеросклеротические бляшки, %	30,6	23,1	0,32

* – достоверность различий по критерию Манна–Уитни при сравнении групп с вчСРБ выше и ниже медианы.

хотя бы одного маркера повышенной артериальной ригидности, хотя бы одного маркера атеросклероза и любого маркера поражения артерий (рис. 1). Следует отметить, что в целом признаки изменения артерий выявлены у 65,9%, причем повышение артериальной ригидности встречалось в 2 раза чаще маркеров атеросклероза. Следует отметить, что повышение хотя бы одного маркера артериальной ригидности выявлено у 96,4% с признаками субклинического атеросклероза и у 39% без них, в то время как признаки атеросклероза выявлены лишь у 48% пациентов с наличием маркеров артериальной ригидности и у 6,5% без них.

При анализе частоты отдельных маркеров кфСРПВ ≥10 м/с выявлена у 32,5% пациентов; центральное ПА ≥50 мм рт. ст. – у 24,7%, утрата градиента жесткости –

у 67,5% (у 43,4% с нормальной СРПВ); СЛСИ ≥9,0 – у 26%; ЛПИ <0,9 – у 10,4%; ТКИМ ≥0,9 мм – у 27,3%; атеросклеротические бляшки в общей сонной артерии – у 35,1%. Следует отметить, что у большинства пациентов с повышением того или иного маркера имелся анамнез АГ.

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия маркеров атеро- или артериосклероза представлена в таблице 3 (представлены только достоверные различия). Следует отметить, что помимо ожидаемых различий по уровню традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, пациенты с признаками поражения артерий отличались по уровню вчСРБ, но были сопоставимы по остальным маркерам активности РА, рентгенологической стадии, частоте приема статинов, глюкокортикостероидов и БПВП.

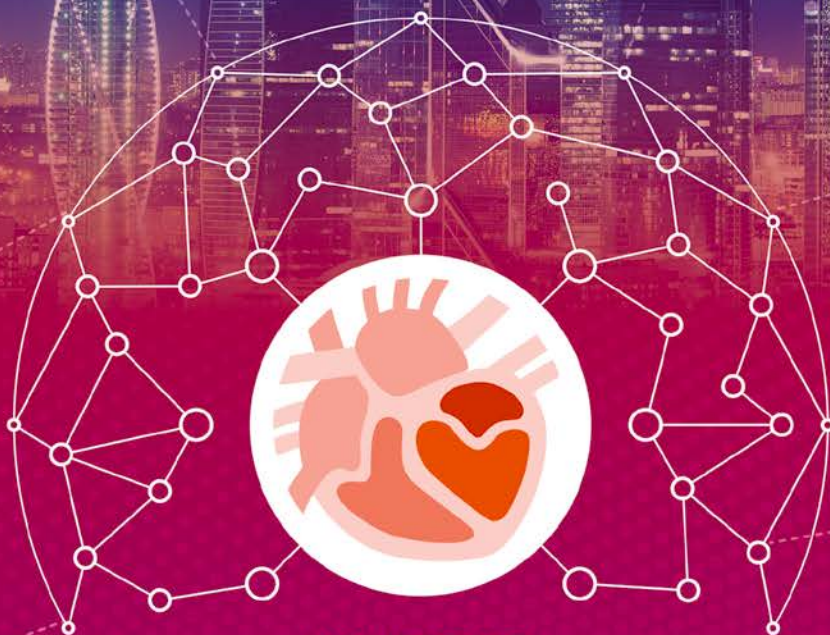


РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



РНМОТ

ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ



КОНГРЕСС
**СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
2018**



МОСКВА 14-15.12.2018

МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

Пациенты с наличием хотя бы одного маркера атеросклероза по сравнению с пациентами с отсутствием таковых характеризовались более высокими СРПВ ($10,1 \pm 2,9$ и $7,3 \pm 1,6$ м/с; $p < 0,001$), центральным САД (131 ± 19 и 112 ± 19 мм рт. ст.; $p < 0,001$), ПА (50 ± 16 и 35 ± 11 мм рт. ст.; $p < 0,001$), ИА ($34,2 \pm 9,2$ и $24,4 \pm 13,8\%$; $p = 0,006$), СЛСИ ($9,1 \pm 1,6$ и $7,5 \pm 1,4$; $p < 0,001$) и градиентом жесткости ($1,4 \pm 0,3$ и $1,04 \pm 0,4$; $p < 0,001$). Пациенты с наличием хотя бы одного маркера ригидности характеризовались более высокой ТКИМ ($0,8 \pm 0,2$ и $0,7 \pm 0,1$ мм; $p = 0,02$) и большей частотой наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях ($35,2$ и $6,5\%$; $p = 0,003$).

Регрессионный анализ показал, что появление хотя бы одного маркера атеросклероза независимо взаимосвязано с возрастом ≥ 58 лет ($\beta = 0,7$, $p = 0,05$; чувствительность $89,3\%$, специфичность $71,4\%$, AUC $0,86$) и градиентом жесткости $\geq 1,1$ ($\beta = 0,9$, $p = 0,04$; чувствительность $88,2\%$, специфичность $92,3\%$, AUC $0,896$); а наличие хотя бы одного маркера ригидности – со снижением СКФ $< 62,1$ мл/мин/ $1,73$ м² ($\beta = -0,5$, $p = 0,01$; чувствительность $67,5\%$, специфичность 6% , AUC $0,17$), наличием дислипидемии (ОШ=3,85; 95% ДИ: 1,49–9,94; $p = 0,004$) и приемом НПВП (ОШ=0,1; 95% ДИ: 0,01–0,92; $p = 0,009$). Предиктором наличия любого маркера сосудистого старения являлось снижение СКФ $< 63,5$ мл/мин/ $1,73$ м² ($\beta = -0,5$, $p = 0,02$; чувствительность $61,9\%$, специфичность $24,3\%$, AUC $0,38$).

Параметры сосудистого старения и характеристики активности РА

В соответствии с целью был предопределен анализ параметров атеросклероза и артериальной ригидности в зависимости от величины вчСРБ (сравнение по медиане), активности заболевания по DAS-28 (2 группы – ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность), рентгенологической стадии (2 группы – I/II и III/IV стадии), используемой противовоспалительной терапии

(НПВП, глюкокортикостероиды, БПВП) и приема статинов. Все группы, кроме выделенной в зависимости от медианы вчСРБ (табл. 4), были сопоставимы по всем анализируемым параметрам артериальной ригидности и атеросклероза.

Однофакторный корреляционный анализ, проведенный для оценки ассоциаций отдельных параметров артериальной ригидности и атеросклероза, помимо ожидаемых взаимосвязей с возрастом, продолжительностью АГ и уровнем САД выявил корреляции кфСРПВ, СЛСИ и ЛПИ с вчСРБ (табл. 5). Не установлены ассоциации с СОЭ, индексом DAS-28 (СРБ), рентгенологической стадией и принимаемой терапией.

Многофакторный регрессионный анализ установил независимые ассоциации повышения кфСРПВ с продолжительностью АГ $\geq 5,5$ лет ($\beta = 0,33$, $p = 0,002$; чувствительность $72,4\%$, специфичность $80,4\%$, AUC $0,819$), уровнем САД $\geq 126,5$ мм рт. ст. ($\beta = 0,34$, $p = 0,0002$; чувствительность $86,2\%$, специфичность $64,3\%$, AUC $0,785$), возрастом ≥ 59 лет ($\beta = 0,26$, $p = 0,01$) и вчСРБ $\geq 9,3$ мг/л ($\beta = 0,18$, $p = 0,04$; чувствительность 76% , специфичность 58% , AUC $0,667$), а также ассоциацию повышения СЛСИ с кфСРПВ ≥ 10 м/с ($\beta = 0,51$, $p = 0,004$), значимость которой исчезла после поправки на возраст. Не установлено независимых ассоциаций для утраты градиента жесткости, повышения ТКИМ и снижения ЛПИ.

Обсуждение

Известно, что РА ассоциирован с повышением сердечно-сосудистой смертности, однако причины этого до сих пор не полностью определены. Эпидемиологические исследования дают основания считать, что одним из основных факторов может быть воспалительная активность, однако механизмы, лежащие в основе, остаются неясными. В нашей работе произведен анализ изменений артериального русла у пациентов с РА без анамнеза больших сердечно-сосуди-

Таблица 5. Коэффициент Спирмена для параметров артериальной ригидности и атеросклероза*

Показатель	кфСРПВ	Центральное ПА	СЛСИ	ЛПИ	Градиент жесткости	ТКИМ
вчСРБ	0,35	нд	0,42	-0,30	нд	нд
СЛСИ	0,68	0,48	-	нд	нд	нд
ТКИМ	0,40	0,36	нд	нд	нд	-
САД аорта	0,56	0,86	0,40	нд	нд	0,32
Центральное ПА	нд	-	0,48	нд	нд	нд
Время возврата отраженной волны	-0,34	-0,24	-0,38	нд	-0,5	-0,35
Амплификация ПА	нд	-0,59	-0,33	нд	нд	нд
ИА	0,31	0,42	0,45	нд	нд	0,31
Градиент жесткости	0,70	нд	0,51	нд	-	нд

* – $p < 0,05$ для всех приведенных ассоциаций.

стных осложнений. В целом полученные средние значения параметров артериальной ригидности и атеросклероза были сопоставимы с литературными данными [22–28].

Нами показано, что маркеры артериальной ригидности в данной популяции встречаются в 2 раза чаще маркеров атеросклероза, при этом наиболее ранним маркером можно считать изменение градиента жесткости, которое встречается более чем у половины пациентов с РА, в том числе и при нормальных значениях кФСРПВ. Ранее подобные результаты были получены нашим коллективом для пациентов с АГ и СД 2 типа [18]. Таким образом, этот параметр, вероятно, можно рассматривать, как более ранний маркер повышения артериальной ригидности. В целом повышение маркеров артериальной ригидности и атеросклероза было более выраженным в группе с анамнезом АГ. По данным других авторов, пациенты с РА характеризовались повышением артериальной ригидности (на основании кФСРПВ, индекса аугментации или индекса жесткости «бета») по сравнению с контрольной группой [22, 24, 29, 30].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – важный маркер артериальной ригидности, ценность которого обусловлена его независимостью от уровня АД. В литературе мы не встретили работ, посвященных оценке СЛСИ у пациентов с РА, в связи с чем данное исследование можно считать пилотным. Наличие достоверных сильных корреляций между СЛСИ и СРПВ позволяет рассматривать расчет данного параметра в качестве возможной альтернативы аппланационной тонометрии.

Наиболее сильными факторами изменений артериального русла являлись возраст, наличие и длительность АГ, уровень АД, что согласуется с общими знаниями по проблеме. Кроме того, нами показано, что появление хотя бы одного маркера атеросклероза независимо ассоциировалось с утратой градиента жесткости, а наличие хотя бы одного маркера ригидности – со снижением СКФ и приемом НПВП. Несмотря на то, что комплексный анализ по всем маркерам поражения артерий не продемонстрировал взаимосвязей с параметрами активности воспаления, для некоторых показателей артериальной ригидности (кФСРПВ и СЛСИ) и субклинического атеросклероза (ЛПИ) установлены ассоциации с вЧСРБ, который являлся независимым фактором повышения кФСРПВ наравне с традицион-

ными показателями. Это подтверждает роль хронического воспаления в поражении артериального русла у пациентов с РА. При анализе литературных источников получены противоречивые данные по этой проблеме. Так, в работе Klocke R. с соавт. продемонстрированы ассоциации ковенных параметров артериальной ригидности с активностью воспаления, оцененной по DAS-28, что дало авторам основание считать, что ригидность отражает кумулятивный эффект воспалительного процесса, а не его остроту [25]. В мета-анализе Ambrosino P. с соавт. получены ассоциации СРПВ и ИА с активностью РА [22]; в исследовании Karakulak U. N. с соавт. – ассоциации индекса артериальной жесткости бета с DAS-28 [30]. Вывод о взаимосвязи воспалительной активности при РА (DAS-28 с параметрами артериальной ригидности (СРПВ, ИА) получен и в работе Scanlon E. с соавт. [31]. Связь снижения эластических свойств сосудов (оценка на основании СРПВ) у больных РА с выраженностью и неконтролируемой активностью воспаления, а также с повышением АД продемонстрирована и в ряде отечественных работ [32, 33].

Заключение

У пациентов с РА без анамнеза ССЗ маркеры повышенной артериальной ригидности встречаются в два раза чаще маркеров атеросклероза.

Феномен утраты градиента жесткости между аортой и плечевой артерией можно рассматривать, как более ранний параметр повышения артериальной ригидности, чем повышение СРПВ ≥ 10 м/с. Показаны его независимые ассоциации с наличием любых признаков субклинического атеросклероза.

Появление хотя бы одного маркера атеросклероза независимо связано с возрастом ≥ 58 лет и градиентом жесткости $\geq 1,1$, а наличие хотя бы одного маркера ригидности – со снижением СКФ $< 62,1$ мл/мин/1,73 м², наличием дислипидемии и приемом НПВП.

Высокочувствительный СРБ $\geq 9,3$ мг/л является независимым маркером повышения кФСРПВ наравне с возрастом, продолжительностью АГ и уровнем периферического САД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Van den Hoek J, Roorda LD, Boshuizen HC, Tijhuis GJ, Dekker J, van den Bos GA et al. Trend in and predictors for cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over a period of 15 years: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 (5):813–9. PMID:27494398
2. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44 (12):2737–45. PMID:11762933
3. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2002;1 (6):338–47. PMID:12848989
4. Puttevels D, Vusser PD, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiologica*. 2014; (2):111–118. DOI:10.2143/AC. 69.2.3017291
5. O'Rourke M. Consequences of arterial stiffening and increase in central blood pressure in hypertension [Internet]. *Medicographia*. 2016Aug12 [cited 2018].
6. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *Journal of Hypertension*. 2013;31 (8):1517–26. DOI:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd

7. Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;34 (28):2159–219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151
8. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *European Heart Journal*. 2014;35 (26):1719–25. DOI:10.1093/eurheartj/ehf565
9. Maki-Petaja KM. Rheumatoid Arthritis Is Associated With Increased Aortic Pulse-Wave Velocity, Which Is Reduced by Anti-Tumor Necrosis Factor- Therapy. *Circulation*. 2006;114 (11):1185–92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641
10. Turkyilmaz AK, Devrimel G, Kirbas A, Cicek Y, Karkucak M, Capkin E et al. Relationship between pulse wave velocity and serum YKL-40 level in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2013;33 (11):2751–6. DOI:10.1007/s00296-013-2810-4
11. Arida A, Zampeli E, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Protogerou AD et al. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clinical Rheumatology*. 2015;34 (5):853–9. DOI:10.1007/s10067-015-2914-1
12. Новикова Д. С., Попкова Т. В., Мач Э. С., Насонов Е. Л. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2009; (5):38–47. [Novikova D. S., Popkova T. V., Mach E. S., Nasonov E. L. Arteries rigidity – integral index of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;5:38–47]
13. Новикова Д. С., Попкова Т. В., Герасимов А. Н., Волков А. В., Насонов Е. Л. Взаимосвязь кардиоваскулярных ФР с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8 (6):756–65. [Novikova D. S., Popkova T. V., Gerasimov A. N., Volkov A. V., Nasonov E. L. Interconnection of cardiovascular risk factors in arterial wall stiffness in women with a high activity of rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012;8 (6):756–65]
14. Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Козленок А. В., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И. и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидическими заболеваниями. *Российский Кардиологический журнал*. 2015; (5 (121)): 93–100. [Maslyansky A. L., Zvartau N. E., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Y., Mazurov V. I., Konradi A. O. et al. Subclinical cardiovascular system involvement in rheumatic diseases. *Russ J Cardiol*. 2015;5 (121):93–100] DOI:10.15829/1560-4071-2015-05-93-100
15. Gómez-Marcos M, Recio-Rodríguez J, Patino-Alonso M, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez L, Gomez-Sanchez M et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14 (1):7. DOI:10.1186/s12933-014-0167-y
16. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *European Heart Journal Supplements*. 2017;19 (suppl_B): B4–10. DOI:10.1093/eurheartj/suw058
17. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M et al. Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis Population. *Hypertension*. 2015;65 (2):378–84. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04587
18. Старостина Е. С., Рохас Т. Е., Троицкая Е. А., Кобалава Ж. Д. Утрата физиологического градиента артериальной жесткости как маркер раннего поражения сосудистого русла у пациентов с СД 2 типа. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2016; (3):172–3. [Starostina E. S., Rokhas T. E., Troitskaya E. A., Kobalava Z. D. Aortic-brachial stiffness mismatch as a marker of early arterial damage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eurasian Heart Journal*. 2016;3:172–3]
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62 (9):2569–81. DOI:10.1002/art.27584
20. Fortier C, Agharazii M. Arterial Stiffness Gradient. *Pulse*. 2015;3 (3–4):159–66. DOI:10.1159/000438852
21. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34:290–6. DOI:10.1159/000343145
22. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, Di Minno A, Baldassarre D, Tremoli E et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Annals of Medicine*. 2015;47 (6):457–67. DOI:10.3109/07853890.2015.1068950
23. Triantafyllias K, De Blasi M, Hoffmann I, Thomaidis T, Drees P, Schwartz A. The count of tender rather than swollen joints correlates with aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *SpringerPlus* [Internet]. 2016 [cited 2018];5 (1). DOI:10.1186/s40064-016-2066-z
24. Botta E, Meroño T, Saucedo C, Martín M, Tetzlaff W, Sorroche P et al. Associations between disease activity, markers of HDL functionality and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2016;251:438–44. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.009
25. Klocke R. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62 (5):414–8. DOI:10.1136/ard.62.5.414
26. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. *Annals of Medicine*. 2017;49 (6):513–24. DOI:10.1080/07853890.2017.1311022
27. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg I-J, Hisdal J et al. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43 (9):1622–30. DOI:10.3899/jrheum.160053
28. Kurt T, Temiz A, Gokmen F, Adam G, Ozcan S, Ozbudak E et al. Can the ankle brachial pressure index (ABPI) and carotis intima media thickness (CIMT) be new early stage markers of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127 (13–14):529–34. DOI:10.1007/s00508-015-0767-x
29. Sliem H, Nasr G. Change of the aortic elasticity in rheumatoid arthritis: Relationship to associated cardiovascular risk factors. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2010;1 (3):110–5. DOI:10.4103/0975-3583.70901
30. Karakulak UN, Sahiner L, Maharjan N, Okutucu S, Evranos B, Aladag E et al. Evaluation of the ambulatory arterial stiffness index in patients with rheumatoid arthritis: Blood Pressure Monitoring. 2015;20 (5):254–9. DOI:10.1097/MBP.0000000000000130
31. Scanlon EM, Mankad R, Crowson CS, Kullo IJ, Mulvagh SL, Matteson EL et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: a correlative study of noninvasive arterial health testing. *Clinical Rheumatology*. 2017;36 (4):763–71. DOI:10.1007/s10067-016-3515-3
32. Повасарис Н. С., Петрова Е. В., Мясоедова Е. Е., Мясоедова С. Е. Эластические свойства сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом и динамика уровней АД. *Научно-Практическая Ревматология*. 2010;48 (6):50–4. [Povasaris N. S., Petrova E. V., Myasoedova E. E., Myasoedova S. E. Elastic properties of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis and changes in blood pressure levels. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48 (6):50–4]
33. Мещерина Н. С., Князева Л. А. Влияние терапии на параметры жесткости артериального русла у больных ревматоидным артритом. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2013; (1):34. [Meshcherina N. S., Knyazeva L. A. The influence the therapy on the parameters of the arterial bed in the patients with rheumatoid arthritis. *Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2013;1:34]

Материал поступил в редакцию 04/05/2018