

Д. А. ШИМАНЬСКИ¹, И. И. НЕСТЕРОВИЧ¹,
О. В. ИНАМОВА², С. В. ЛАПИН¹, И. В. ХОЛОПОВА¹,
Т. В. БЛИНОВА¹, А. В. МАЗИНГ¹, О. В. ГАЛКИНА¹,
А. О. АНПИЛОВА¹, В. И. ТРОФИМОВ¹, Т. Д. ВЛАСОВ¹

Влияние гипертонической болезни на микроциркуляторные нарушения у пациентов с ревматоидным артритом

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия
190068, Россия, Санкт-Петербург, Большая Подьяческая ул., д. 30
E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Статья поступила в редакцию 31.03.22 г.; принята к печати 21.05.22 г.

Резюме

Введение. Наличие эндотелиальной дисфункции способствует прогрессированию ревматоидного артрита (РА) и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Однако особенности микроциркуляции при сочетании РА с гипертонической болезнью (ГБ) изучены недостаточно. **Цель** – уточнить вклад сопутствующей ГБ в формировании микроциркуляторных нарушений у пациентов с РА. **Материалы и методы.** В наблюдательном исследовании приняло участие 123 пациента обоего пола от 18 до 72 лет (103 – исследуемая группа с верифицированным РА, 23 – группа контроля, представляющая относительно здоровых добровольцев). При этом ГБ встречалась у 55,3 % пациентов. Для оценки вазомоторной функции выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия. Изучали как исходные показатели перфузии с расчетом амплитудно-частотного спектра, так и проводили окклюзионную пробу и пробу с ионофорезом ацетилхолина. **Результаты.** Пациенты с сопутствующей ГБ на фоне РА имели более выраженное снижение амплитуд эндотелиального ($p=0,036$) и нейрогенного (НК) ($p=0,005$) компонентов спектра, увеличение дыхательной модуляции (ДМ) ($p=0,002$), а также снижение резерва капиллярного кровотока ($p=0,010$) и укорочение времени до полувосстановления перфузии ($p=0,042$) в окклюзионной пробе. Однако значимых различий между группами по показателям пробы с ионофорезом ацетилхолина выявлено не было ($p \geq 0,05$). Установлена взаимосвязь амплитуды ДМ с сердечно-сосудистым риском (ССР) по SCORE ($p=0,269$; $p=0,022$), а также с систолическим ($p=0,324$; $p=0,005$) и диастолическим ($p=0,234$; $p=0,045$) артериальным давлением. Оценка амплитуды ДМ предсказывала наличие сопутствующей ГБ с чувствительностью 72,5 % и специфичностью 75 % ($p=0,001$). **Заключение.** Наличие сопутствующей ГБ на фоне РА было связано с более выраженной вазомоторной дисфункцией, а также с наличием веноулярной гипертензии (ВГ), являющейся патогенетическим звеном ГБ. При этом увеличение амплитуды ДМ, отражающей ВГ, позволяет использовать ее в качестве раннего дополнительного прогностического маркера наличия сопутствующей ГБ и повышенного ССР у пациентов с РА.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелийзависимая вазодилатация, постокклюзионная реактивная гиперемия, ионофорез ацетилхолина, амплитудно-частотный спектр, дыхательная модуляция

Для цитирования: Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Холопова И. В., Блинова Т. В., Мазинг А. В., Галкина О. В., Анпилова А. О., Трофимов В. И., Власов Т. Д. Влияние гипертонической болезни на микроциркуляторные нарушения у пациентов с ревматоидным артритом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36.

D. A. SHIMANSKI¹, I. I. NESTEROVICH¹, O. V. INAMOVA²,
S. V. LAPIN¹, I. V. KHOLOPOVA¹, T. V. BLINOVA¹,
A. V. MAZING¹, O. V. GALKINA¹, A. O. ANPILOVA¹,
V. I. TROPHIMOV¹, T. D. VLASOV¹

Effect of hypertension on microcirculatory disorders in patients with rheumatoid arthritis

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint Petersburg, Russia

30, Bol'shaya Pod'yacheskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190068

E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Received 31.03.22; accepted 21.05.22

Summary

Introduction. The presence of endothelial dysfunction contributes to the progression of rheumatoid arthritis (RA) and the development of cardiovascular diseases. However, microcirculatory signs in the combination of RA with hypertension have not been studied enough. **Objective** – to clarify the contribution of concomitant hypertension in the formation of microcirculatory disorders in patients with RA. **Materials and methods.** The observational study involved 123 patients of both sexes from 18 to 72 years old (103 – the study group with verified RA, 23 – the control group, representing relatively healthy volunteers). Hypertension occurred in 55.3 % of patients. Laser Doppler flowmetry was performed to assess vasomotor function. Both the initial perfusion parameters were studied with the calculation of the amplitude-frequency spectrum, as well as an occlusive test and a test with acetylcholine iontophoresis. Initial perfusion parameters were studied with time-frequency analysis, an arterial occlusion test and an acetylcholine iontophoresis test were performed. **Results.** Patients with concomitant hypertension against the background of RA had a more pronounced decrease in the amplitudes of the endothelial ($p=0.036$) and neurogenic (NC) ($p=0.005$) components of the spectrum, an increase in respiratory modulation (RM) ($p=0.002$), as well as a decrease in the reserve of capillary blood flow ($p=0.010$) and shortened time to perfusion half-restoration ($p=0.042$) in the occlusion test. However, there were no significant differences between the groups in terms of the acetylcholine iontophoresis test ($p\geq 0.05$). The relationship between the RM amplitude and cardiovascular risk (CVR) was established according to the SCORE ($p=0.269$; $p=0.022$), as well as with systolic ($p=0.324$; $p=0.005$) and diastolic ($p=0.234$; $p=0.045$) blood pressure was established. An assessment of the RM amplitude predicted the presence of concomitant hypertension with a sensitivity of 72.5 % and a specificity of 75 % ($p=0.001$). **Conclusion.** The presence of concomitant hypertension against the background of RA was associated with more pronounced vasomotor dysfunction, as well as with the presence of venular hypertension (VH), which is the pathogenetic link of hypertension. At the same time, an increase in the amplitude of the RM, which reflects VH, allows it to be used as an early additional prognostic marker for the presence of concomitant hypertension and increased CVR in patients with RA.

Keywords: endothelial dysfunction, rheumatoid arthritis, arterial hypertension, cardiovascular risk, laser Doppler flowmetry, endothelium-dependent vasodilation, post-occlusive reactive hyperemia, acetylcholine iontophoresis, time-frequency analysis, respiratory modulation

For citation: Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V., Lapin S. V., Kholopova I. V., Blinova T. V., Mazing A. V., Galkina O. V., Anpilova A. O., Trophimov V. I., Vlasov T. D. Effect of hypertension on microcirculatory disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(2):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36.

Введение

Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний является ревматоидный артрит (РА), существенно увеличивающий инвалидность и смертность населения [1]. При этом наличие эндотелиальной дисфункции как универсального звена патогенеза способствует прогрессированию заболевания, в том числе развитию кардиоваскулярных осложнений [2, 3]. По данным отечественной и зарубежной литературы [4–6] для РА характерно преобладание нарушений микроциркуляции, опосредованных симпатикотонией, которые усугубляются при сочетании его с артериальной гипертензией. Установлено, что, по сравнению со

здоровыми людьми, при наличии РА имеет место снижение активных регуляторных механизмов, обеспечивающих поддержание тонуса сосудов, в том числе нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [6–8]. Несмотря на имеющиеся данные, в настоящее время до конца не известно, влияет ли сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ) на микроциркуляторные нарушения, в частности, на вазомоторную функцию, при РА, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – уточнить вклад сопутствующей гипертонической болезни в формирование микроциркуляторных нарушений у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 123 пациента обоего пола от 18 до 72 лет (103 – исследуемая группа с верифицированным РА, 23 – группа контроля, представляющая относительно здоровых добровольцев). Ревматоидный артрит был диагностирован согласно общепринятым критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2010 г. [9]. В исследуемой группе медиана возраста составила 57 (Q1–Q3: 49–64) лет, а доля женщин – 78,6 %. Позитивными по ревматоидному фактору (РФ) являлись 80,6 %, а по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 78,6 %. Длительность РА составляла 6 (Q1–Q3: 3–14) лет, эрозивная форма встречалась у 79,6 %, внесуставные проявления – у 24,3 %, а осложнения – у 64,1 % пациентов. На момент госпитализации большинство пациентов имели высокую (69,9 %) или умеренную (24,3 %) активность заболевания, которая оценивалась по общепринятым индексам DAS28(СОЭ) и DAS28(СРБ). Для оценки тяжести РА использовался индекс RARBIS (RA medical Records-Based Index of Severity). Противоревматическую терапию, представленную синтетическими болезнью-модифицирующими препаратами (в основном Метотрексатом – 62,1 %), получали 71,9 % пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (55,3 %), ожирение (28,2 %), сахарный диабет (9,7 %), хроническая болезнь почек (9,7 %), хроническая ишемическая болезнь сердца (7,8 %), атеросклероз брахиоцефальных артерий (5,8 %), фибрилляция предсердий (5,8 %), хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (3,9 %). Другие заболевания встречались не более чем в 1 % случаев. На момент включения в исследование новую коронавирусную инфекцию перенесли 27,1 % пациентов.

По возрасту и половому составу группа контроля статистически значимо не отличалась от исследуемой группы ($p > 0,05$).

В качестве критериев невключения выступали недифференцированный и неверифицированный артрит, наличие других системных заболеваний соединительной ткани, декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов, текущие онкологические заболевания, беременность, кормление грудью, а также акроцианоз, псориаз и другие кожные заболевания, не позволяющие производить измерение кровотока в исследуемом участке кожи.

Для оценки вазомоторной функции всем пациентам выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия с использованием комплекса многофункционального лазерного диагностического «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия).

Исследование выполнялось утром натощак при искусственном освещении и стандартных комнатных условиях (температура – 20–24 °С, влажность – 35–45 %). Перед исследованием исключался прием лекарственных средств, тонизирующих напитков, курение, а также любые медицинские манипуляции.

Пациента располагали на кушетке в положении лежа на спине с приподнятым изголовьем. Областью

исследования являлась кожа ладонной поверхности дистальной трети предплечья на 4–6 см проксимальнее шиловидного отростка локтевой кости, на которую фиксировался оптоволоконный зонд. На плечо исследуемой руки надевалась стандартная по диаметру манжета. После 10-минутного отдыха регистрировались параметры гемодинамики (пульс, артериальное давление) и частота дыхания. Затем проводилась запись перфузии зондируемого участка кожи в течение 10 мин для оценки исходных (базальных) показателей и расчета амплитудно-частотного спектра (АЧС) с помощью вейвлет-анализа [10]. Измерение перфузии проводилось в относительных (перфузионных) единицах (пф. ед.). АЧС включал в себя эндотелиальный компонент, отражающий выброс vasoактивных веществ эндотелием, нейрогенный – симпатическую адренергическую регуляцию артериол и артериоло-венулярных анастомозов, миогенный – мышечный тонус прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло, дыхательный (дыхательная модуляция) – отток венозной крови и сердечный – приток артериальной крови в микроциркуляторное русло [10]. Нормирование амплитуд (А) компонентов АЧС проводилось по трем среднеквадратичным отклонениям показателя микроциркуляции ($A/(3 \cdot \sigma)$, абс.) и по его среднему арифметическому значению (A/M_k , абс.). Оценивался индекс флаксмоций, представляющий соотношение амплитуд активных (эндотелиального, миогенного, нейрогенного) и пассивных (дыхательного и сердечного) механизмов регуляции тонуса сосудов. Также выполнялась проба с 5-минутной артериальной окклюзией и с 1-минутным ионофорезом 0,3 %-го раствора ацетилхолином, которые были направлены на оценку NO-(оксид азота) опосредованной вазодилатации. Протоколы выполнения проб, анализируемые показатели и их значение детально описывались в предыдущей публикации [11], а также представлены в руководстве [10].

Для решения поставленной цели исследуемая выборка была разделена по наличию гипертонической болезни (ГБ) на две группы. Группа с сопутствующей ГБ составила 55,3 % ($n=57$), без ГБ – 44,7 % ($n=46$). Отношение размеров групп составило 1,24.

В качестве факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) выступали наличие ГБ, факторов риска ее развития и ассоциированных с ней заболеваний [12]. Для расчета 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения европейских стран с высоким уровнем ССР анализировали пол, возраст, курение, уровень общего холестерина и систолическое артериальное давление [13]. С учетом повышенного ССР у пациентов с ревматическими заболеваниями, к исходной оценке по SCORE применялся коэффициент умножения 1,5, рекомендованный EULAR [14].

Сравнение групп по наличию вышеописанных факторов ССР приведено в табл. 1; 2. Группа с наличием сопутствующей ГБ закономерно имела более высокий ССР.

Также группа с наличием сопутствующей ГБ характеризовалась более продолжительным приемом противоревматических лекарств (6 (3–13) против

Таблица 1

Сравнение количественных факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия гипертонической болезни в исследуемой выборке

Table 1

Comparison of quantitative cardiovascular risk factors depending on the presence of hypertension in the study sample

Показатель	Группа		p-value
	с ГБ	без ГБ	
Риск по шкале SCORE, %	6 (3–10,5)	1,5 (0–3)	<0,001*
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 (120–140)	120 (110–120)	<0,001*
Среднее АД, мм рт. ст.	96,67 (86,67–100)	86,67 (83,33–89,17)	<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,7–5,8)	4,8 (4,1–5,5)	0,050
Мочевая кислота, мкмоль/л	335 (239–356)	239,5 (180–287,25)	<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,40 (5–5,8)	5 (4,73–5,4)	0,007*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² **	80,25 (67,61–99,3)	102,26 (82,3–116,53)	<0,001*

* – различия статистически значимы (p<0,05); ** – рассчитано по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Таблица 2

Сравнение категориальных факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия гипертонической болезни в исследуемой выборке

Table 2

Comparison of categorical cardiovascular risk factors depending on the presence of hypertension in the study sample

Фактор	Группа, n (%)		p-value
	с ГБ	без ГБ	
Ожирение	25 (43,9)	4 (8,7)	<0,001*
Сахарный диабет	8 (14,0)	2 (4,3)	0,179
Хроническая болезнь почек	8 (14,0)	1 (2,2)	0,040*
Ишемическая болезнь сердца	8 (14,0)	0 (0,0)	0,008*
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3 (5,3)	0 (0)	0,251
Фибрилляция предсердий	5 (8,8)	1 (2,2)	0,221
Атеросклероз	13 (22,8)	1 (2,2)	0,003*
Гиперхолестеринемия	41 (71,9)	17 (37,0)	<0,001*
Антигипертензивная терапия	43 (75,4)	0 (0)	<0,001*
Гиполипидемическая терапия	8 (14)	1 (2,2)	0,040*

* – различия статистически значимы (p<0,05).

4 (0–8,5) лет; p=0,018) и системных глюкокортикоидов (5 (0–36) против 0,62 (0–4) месяца; p=0,031). В ней отмечалось более тяжелое течение РА, оцененное по шкале RARBIS (7 (6–8) против 6 (5–7) баллов; p=0,033), а также проявляющееся более частым развитием осложнений (75,4 против 50 %; p=0,007) и назначением генно-инженерной биологической терапии в анамнезе (17,5 против 2,2 %; p=0,021). Однако статистически значимых различий по активности РА выявлено не было (p≥0,05).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics 26». Нормальность распределения показателей в выборке определяли критерием Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, показате-

лями эксцесса, асимметрии. При нормальном распределении для сравнения двух несвязанных групп использовался t-критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий) или t-критерий Уэлча (при неравных дисперсиях), а для сравнения трех и более групп – однофакторный дисперсионный анализ (one way ANOVA). Равенство дисперсий проверялось с помощью теста Левиня. При ненормальном распределении количественных данных для сравнения двух несвязанных групп применялся U-критерий Манна – Уитни, а для трех и более групп – критерий Краскала – Уоллиса. Для коррекции уровня значимости при апостериорных парных сравнениях трех и более групп между собой применялась поправка на множественность сравнений (поправка Бонферрони). Для

Сравнение показателей вазомоторной функции, продемонстрировавших различия в зависимости от наличия гипертонической болезни у пациентов с ревматоидным артритом

Table 3

Comparison of vasomotor function parameters showing differences depending on the presence of hypertension in patients with rheumatoid arthritis

Показатель		Группа		p-value
		с ГБ	без ГБ	
Амплитуда эндотелиального компонента спектра, абс.	A/(3-σ)	7,80 (6,28–10,33)	10,10 (6,71–15,16)	0,050
	A/Мк	2,83 (2,17–4,00)	3,72 (2,60–7,06)	0,036*
Амплитуда нейрогенного компонента спектра, абс.	A/(3-σ)	7,55 (5,84–9,46)	9,70 (7,63–12,20)	0,006*
	A/Мк	2,80 (1,94–3,59)	3,74 (2,81–6,03)	0,005*
Амплитуда дыхательной модуляции, абс.	A/(3-σ)	7,39 (4,72–11,70)	4,81 (3,81–5,74)	0,002*
	A/Мк	2,48 (1,62–4,34)	1,96 (1,25–3,04)	0,141
Индекс флаксмоций, абс.		0,60 (0,45–0,87)	0,76 (0,67–1,52)	0,005*
РКК, %		210,65 (175,06–268,50)	252,89 (219,93–326,91)	0,010*
T _{1/2} , с		15,5 (6,55–33,95)	28,4 (15,3–42,75)	0,042*

* – различия статистически значимы (p<0,05).

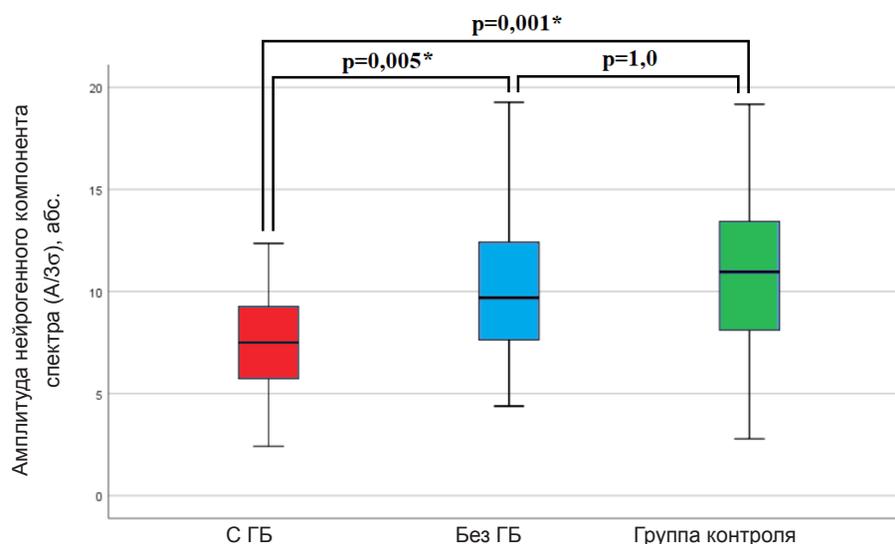


Рис. 1. Сравнение амплитуды нейрогенного компонента спектра в зависимости от группы

Fig. 1. Comparison of the neurogenic component spectrum amplitude depending on the group

сравнения двух связанных совокупностей применялся парный t-критерий (при нормальном распределении) или критерий Уилкоксона (при ненормальном распределении). Анализ номинальных переменных проводился с помощью точного критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Для корреляционного анализа при условии нормального распределения количественных переменных применялся коэффициент Пирсона (r_{xy}), при ненормальном – коэффициент Спирмена (ρ). Для классификации исследуемой выборки по принадлежности к одному из двух классов в зависимости от количественного признака применялся ROC-анализ. Значения представлены в виде $M \pm SD$ (95 % ДИ) при нормальном или Me (Q1–Q3) при ненормальном распределении показателей. Статистическая значимость определялась при уровне $p < 0,05$. Клиническое исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской

ассоциации в редакции 2013 г. и одобрено Локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, расположенным по адресу Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8 (протокол № 11/2019 от 28.12.2019 г.). Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом исследовании, предварительно дали на это письменное добровольное информированное согласие, оригиналы которых хранятся у авторов статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с сопутствующей гипертонической болезнью на фоне ревматоидного артрита имели более выраженное снижение амплитуд эндотелиального и нейрогенного компонентов спектра, увеличение дыхательной модуляции, а также снижение резерва капиллярного кровотока (РКК) и укорочение времени до полувосстановления перфузии ($T_{1/2}$) в окклюзионной

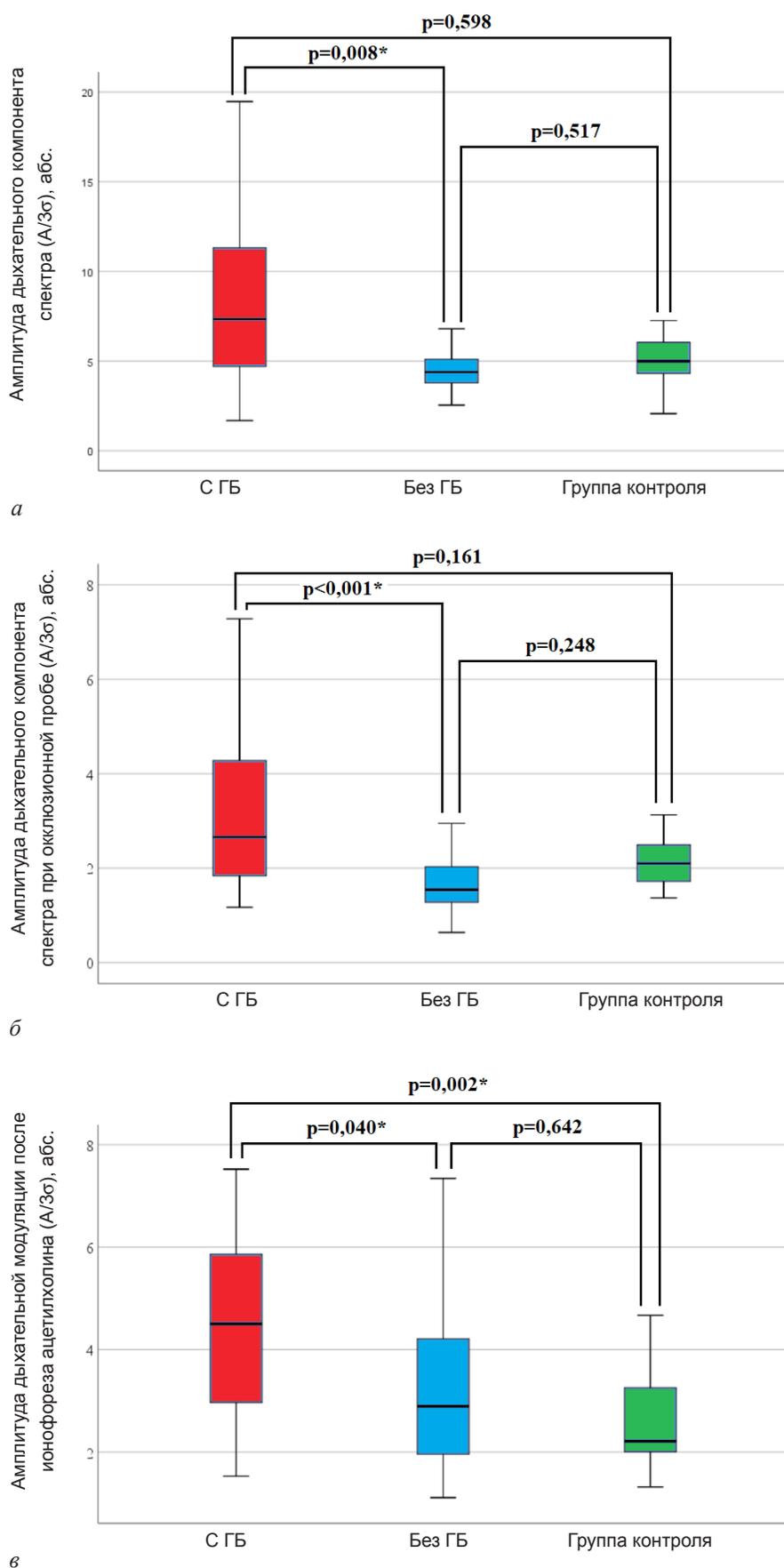


Рис. 2. Сравнение амплитуды дыхательной модуляции исходно (а), в окклюзионной пробе (б) и пробе с ионофорезом ацетилхолина (в) в зависимости от группы
 Fig. 2. Comparison of the respiratory modulation amplitude at baseline (a), in the occlusion test (б), and in the test with acetylcholine iontophoresis (в) depending on the group

Динамика изменения амплитуд компонентов амплитудно-частотного спектра в функциональных пробах при наличии гипертонической болезни по отношению к группе с ее отсутствием

Table 4

Dynamics of changes in the amplitudes of the amplitude-frequency spectrum components in functional tests in the presence of hypertension in relation to the group with its absence

Компонент АЧС	Окклюзионная проба	Проба с ионофорезом ацетилхолина
Эндотелиальный	0	0
Нейрогенный	↓	0
Миогенный	0	0
Дыхательный	↑	↑
Сердечный	0	0

Примечание: ↑ – увеличение амплитуды; ↓ – снижение амплитуды; 0 – отсутствие статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

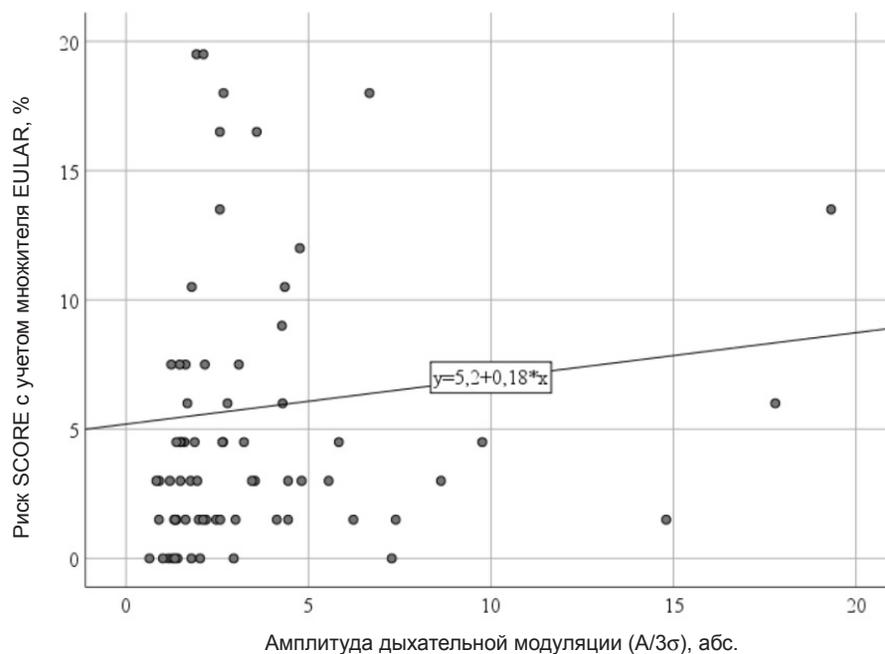


Рис. 3. Корреляционная связь амплитуды дыхательной модуляции в окклюзионной пробе с риском по SCORE

Fig. 3. Correlation between the amplitude of respiratory modulation in the occlusion test and the SCORE risk

пробе по сравнению с группой без ГБ (табл. 3). При этом значимых различий между группами по показателям пробы с ионофорезом ацетилхолина выявлено не было ($p \geq 0,05$).

При попарном сравнении между исследуемой группой (с и без ГБ) и группой контроля выявлены различия по амплитуде нейрогенного компонента спектра ($p < 0,001$). У пациентов с наличием сопутствующей ГБ амплитуда нейрогенного компонента спектра была существенно ниже, по сравнению как с группой без ГБ, так и с группой контроля (рис. 1).

Также наблюдались различия между группами по амплитуде дыхательного компонента спектра ($p < 0,05$). При сравнении групп попарно установлено, что амплитуда дыхательного компонента спектра при наличии сопутствующей ГБ была существенно выше, чем у пациентов с отсутствием ГБ и у группы контроля (рис. 2).

Сравнение изменений АЧС в функциональных пробах по отношению к исходным значениям показало (табл. 4), что при наличии ГБ также отмечалось существенное повышение амплитуды дыхательной модуляции как в окклюзионной пробе ($p < 0,001$), так и в пробе с ацетилхолином ($p = 0,024$), тогда как у пациентов без ГБ не было выявлено указанных изменений. При этом в окклюзионной пробе дополнительно наблюдалось снижение амплитуды нейрогенного компонента спектра ($p = 0,027$).

Также в исследуемой группе установлена значимая взаимосвязь исходной амплитуды дыхательной модуляции с систолическим ($p = 0,324$; $p = 0,005$), диастолическим ($p = 0,234$; $p = 0,045$) и средним ($p = 0,295$; $p = 0,011$) артериальным давлением. При этом амплитуда дыхательной модуляции, оцениваемая в течение постокклюзионной реактивной гиперемии, имела прямую корреляционную связь с 10-летним риском

развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений по SCORE ($p=0,269$; $p=0,022$) (рис. 3).

Выполнен ROC-анализ для возможности определения пороговых значений исследуемых показателей микроциркуляции, разделяющих выборку в зависимости от наличия ГБ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза принадлежности к группе с ГБ и исходной амплитуды дыхательной модуляции, составила $0,708 \pm 0,062$ (95 % ДИ $0,586-0,83$; $p=0,002$), а постокклюзионной амплитуды дыхательной модуляции – $0,737 \pm 0,059$ (95 % ДИ $0,621-0,853$; $p=0,001$). Пороговое значение исходной амплитуды дыхательной модуляции в точке cut-off было равно 5,19 абс., а постокклюзионной – 2,21 абс. При амплитудах дыхательных модуляций, равных или превышающих данные значения, прогнозировался высокий риск принадлежности к группе с ГБ. Чувствительность и специфичность метода составила 71,4 и 68,7 % при анализе исходной амплитуды дыхательной модуляции и 72,5 и 75 % – в окклюзионной пробе (рис. 4).

ROC-анализ с включением других показателей, имевших различия между группами (исходной и постокклюзионной амплитуды нейрогенного компонента спектра, дыхательной модуляции после ионофореза ацетилхолина, РКК и $T_{1/2}$), показал слабую прогностическую ценность с чувствительностью и специфичностью менее 70 %.

Таким образом, у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью на фоне активного ревматоидного артрита отмечалась более выраженная вазомоторная дисфункция. Наблюдалось уменьшение эндотелиального и нейрогенного компонентов спектра, а также индекса флаксмоций, что указывает на снижение доли активных компонентов, регулирующих тонус сосудов. Подтверждением этого служит снижение выраженности постокклюзионной реактивной гиперемии, а именно – резерва капиллярного кровотока и времени полувосстановления перфузии. Полученные данные согласуются с другими исследованиями [5, 15, 16]. Однако в пробе с ацетилхолином, который потенцирует высвобождение NO из эндотелия, не было выявлено статистически значимых различий между группами, что находит частичное подтверждение по данным других публикаций [17]. Несмотря на то, что обе пробы направлены на выявление эндотелийзависимой вазодилатации, полученные данные, вероятно, связаны с тем, что окклюзионная проба в большей степени отражает состояние эндотелия сосудов крупного калибра, тогда как проба с ионофорезом ацетилхолина преимущественно направлена на изучение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) [18, 19].

Помимо более выраженной вазомоторной дисфункции, у пациентов с сопутствующей ГБ наблюдалось увеличение амплитуды дыхательной модуляции, что указывает на застой крови и гипертензию в веноулярном звене микроциркуляторного русла [10]. При этом отмечалась значимая взаимосвязь данного показателя с текущим артериальным давлением и 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE. Амплитуда дыхательной модуляции

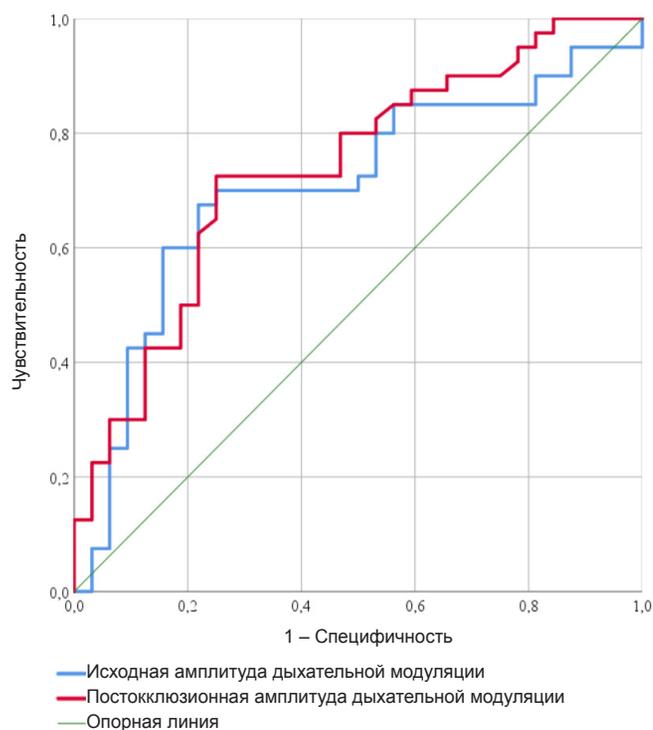


Рис. 4. ROC-кривые амплитуд дыхательных модуляций исходно и при постокклюзионной реактивной гиперемии

Fig. 4. ROC-curves of respiratory modulation amplitudes at baseline and in post-occlusive reactive hyperemia

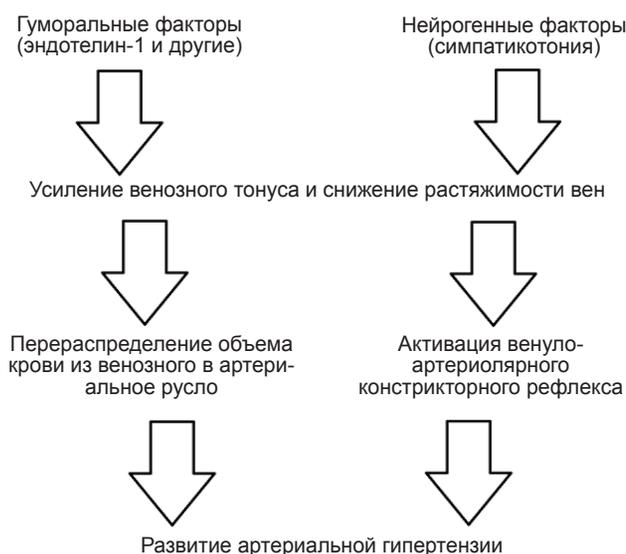


Рис. 5. Роль венозной системы в развитии артериальной гипертензии

Fig. 5. The role of the venous system in the development of arterial hypertension

в большей степени позволяла прогнозировать наличие ГБ у пациентов с РА, чем другие анализируемые параметры микроциркуляции. Также на наличие веноулярной гипертензии указывало снижение РКК и $T_{1/2}$ у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью.

Известно, что венозная система играет важную роль в развитии АГ. Под воздействием нейрогуморальных факторов происходит не только вазоконстрикция артериол и мелких артерий, но и повышается венозный тонус со снижением растяжимость вен [20]. Это приводит к перераспределению

объема крови, депонирующей преимущественно в венозной системе, в артериальное русло и активации веноульнарного констрикторного рефлекса, направленного на защиту капилляров от избыточного давления [15, 16]. Поэтому наличие веноульнарной гипертензии можно рассматривать в качестве одного из патогенетических путей развития артериальной гипертензии [20], который представлен на рис. 5. Полученные данные свидетельствуют о сохранении возможности идентификации указанного механизма даже на фоне активного течения ревматоидного артрита.

Заключение

Таким образом, наличие сопутствующей гипертонической болезни значимо влияет на микроциркуляцию у пациентов с ревматоидным артритом. Наблюдалось как более выраженное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, так и наличие признаков веноульнарной гипертензии как патогенетического звена артериальной гипертензии.

При этом в данной группе не только закономерно повышался сердечно-сосудистый риск, но и отмечалось более тяжелое течение РА, требующее более частого назначения генно-инженерной биологической терапии. В этом контексте более выраженная эндотелиальная дисфункция может рассматриваться в качестве связующего звена, способствующего развитию сердечно-сосудистых осложнений при РА [21, 22]. С другой стороны, эндотелиальная дисфункция, являясь прогностически неблагоприятным биомаркером, подтверждает необходимость придерживаться более активной тактики ведения пациентов при наличии сопутствующей ГБ.

Учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск при аутоиммунных заболеваниях, актуальным является вопрос ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений при РА [14]. Принимая во внимание, что развитие микроциркуляторных нарушений может наблюдаться задолго до клинической манифестации заболевания [23], увеличение амплитуды дыхательной модуляции, отражающей наличие веноульнарной гипертензии – патогенетического звена ГБ, позволяет использовать ее в качестве раннего дополнительного прогностического маркера наличия сопутствующей гипертонической болезни и, соответственно, повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – № 18(2). – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old

Paradigm»? // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19–27. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.

- Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis // *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404–420. Doi: 10.1038/s41584-018-0022-8.

4. Вегетативная дисрегуляция деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом // В. Н. Лычев, А. В. Андриенко, Д. С. Бубликов, Н. П. Налетова // *Медицина в Кузбассе*. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 12–16. [Lychev VG, Andrienko AV, Bublikov DS, Naletova NP. Vegetative dysregulation of the circulatory system in patients with rheumatoid arthritis // *Medicine in Kuzbass*. 2015;14(1):12–16. (In Russ.).]

5. Храмова Н. А., Земляничкина Н. В., Трухина Е. В. Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите // *Сибир. мед. журн (Иркутск)*. – 2009. – Т. 86, № 3. – С. 59–61. [Khrantsova NA, Zemlyanichkina NV, Truhina EV. The functional condition of the vessels in rheumatoid arthritis // *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;86(3):59–61. (In Russ.).]

6. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. и др. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – № 17 (3). – С. 23–32. [Zharkikh EV, Makovik IN, Potapova EV, Dremn VV, Zherebtsov EA, Zherebtsova AI, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. Optical noninvasive diagnostics of the functional state of microcirculatory bed in patients with disorders of peripheral haemodynamics // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):23–32. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32.

7. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Mäkimätilä S, Taskinen MR, Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1637–1641. Doi: 10.1161/01.atv.0000033516.73864.4e.

8. Андриенко А. В., Бубликов Д. С. Вегетативно-микроциркуляторные нарушения у больных ревматоидным артритом // *Фундамент. исслед.* – 2013. – № 12–2. – С. 163–166. [Andrienko AV, Bublikov DS. Vegetative-microcirculatory disturbances in patients with rheumatoid arthritis // *Fundamental Research*. 2013;12(2):163–166. (In Russ.).]

9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. Doi: 10.1002/art.27584.

10. Крупаткин А. И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем // *Физиология человека*. – 2018. – Т. 44, № 5. – С. 103–114. [Krupatkin AI. Oscillatory Processes in the Diagnosis of the State of Microvascular-Tissue Systems // *Human Physiology*. 2018;44(5):103–114. (In Russ.).]

11. Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В. и др. Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – № 21 (1). – С. 18–26. [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Lap-

in SV, Galkina OV, Levykina EN, Trophimov VI, Vlasov TD. Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(1):18–26. (In Russ.]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26.

12. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации – 2020 // *Рос. кардиолог. журн.* – 2020. – № 25 (3). – С. 3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein Yul, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakov GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines – 2020 // *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.]. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul, Wiklund O. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

14. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitis GD, Smulders YM, Szekekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. 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;76(1):17–28. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.

15. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла больных артериальной гипертензией I–II степени различной степени сердечно-сосудистого риска / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза // *Системные гипертензии*. – 2014. – № 11(2). – С. 29–35. [Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Rogoza AN. The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I-II degree with different degrees of cardiovascular risk // *Systemic Hypertension*. 2014;11(2):29–35. (In Russ.]. Doi: 10.26442/SG29017.

16. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2010. – № 9 (1). – С. 49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(1):49–60. (In Russ.].

17. Foster W, Carruthers D, Lip GY, Blann AD. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment // *J Rheumatol*. 2010;37(4):711–716. Doi: 10.3899/jrheum.090699.

18. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. Д. и др. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // *Артериаль-*

ная гипертензия. – 2020. – № 26 (2). – С. 211–218. [Vasina EYu, Malakhova ZI, Anosov ID, Tishkov AV, Mitreikin VF, Vlasov TD. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic: what endothelial factor are we studying? // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):211–218. (In Russ.]. Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.

19. Сагайдачный А.А. . Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – № 17 (3). – С. 5–22. [Sagaidachnyi AA. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):5–22. (In Russ.]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

20. Wolff CB, Green DW, Paton JFR, Collier DJ. New understanding of circulatory blood flow and arterial blood pressure mechanisms // *Cardiovasc Res*. 2022;118(4):e29–e31. Doi: 10.1093/cvr/cvab363.

21. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. Doi: 10.1371/journal.pone.0117952.

22. Khan F, Galarraga B, Belch JJ. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis // *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):253–261. Doi: 10.1038/nrrheum.2010.44.

23. Michel CC, Curry FR. Glycocalyx volume: a critical review of tracer dilution methods for its measurement // *Microcirculation*. 2009;16(3):213–219. Doi: 10.1080/10739680802527404.

Информация об авторах

Шиманьски Даниэль Анджеевич – аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shiman-skidaniel@gmail.com.

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nester788@gmail.com.

Инамова Оксана Владимировна – канд. мед. наук, главный врач, СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: b25@zdrav.spb.ru.

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru.

Холопова Ирина Валерьевна – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: autoimmun@mail.ru.

Блинова Татьяна Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vblinova@list.ru.

Мазинг Александра Васильевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alex_mazing@mail.ru.

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, зав. лабораторией биохимического гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ovgalkina@mail.ru.

Анпилова Анастасия Олеговна – сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anastasy.95@mail.ru.

Трофимов Василий Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноуцкого с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trofvi@mail.ru.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Authors information

Shimanski Daniel A. – MD, post-graduate student of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com.

Nesterovich Irina I. – MD, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nester788@gmail.com.

Inamova Oksana V. – MD, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint Petersburg, Russia, e-mail: b25@zdrav.spb.ru.

Lapin Sergej V. – MD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svlapin@mail.ru.

Kholopova Irina V. – MD, a clinical laboratory diagnostics doctor of the clinical diagnostic laboratory of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: autoimmun@mail.ru.

Blinova Tat'yana V. – MD, senior researcher of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vblinova@list.ru.

Mazing Alexandra V. – MD, Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Molecular Diagnostics of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alex_mazing@mail.ru.

Galkina Olga V. – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemical Homeostasis of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ovgalkina@mail.ru.

Anpilova Anastasiya O. – Employee of the Laboratory of Biochemical Homeostasis of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: anastasy.95@mail.ru.

Trophimov Vasilii I. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trofvi@mail.ru.

Vlasov Timur D. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.