

Д. А. ШИМАНЬСКИ<sup>1</sup>, И. И. НЕСТЕРОВИЧ<sup>1</sup>,  
О. В. ИНАМОВА<sup>2</sup>, С. В. ЛАПИН<sup>1</sup>, О. В. ГАЛКИНА<sup>1</sup>,  
Е. Н. ЛЕВЫКИНА<sup>1</sup>, В. И. ТРОФИМОВ<sup>1</sup>, Т. Д. ВЛАСОВ<sup>1</sup>

## Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование

<sup>1</sup> 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  
<sup>2</sup> 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 28.12.21 г.; принята к печати 11.02.22 г.

### Резюме

**Введение.** Эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит существенный вклад в патогенез ревматоидного артрита (РА), однако изменение вазомоторной функции (ВФ) при снижении активности заболевания изучено недостаточно. **Цель** – изучить особенности изменения ВФ у пациентов с РА на фоне снижения активности заболевания, а также уточнить роль серологического профиля и наличия артериальной гипертензии (АГ) в формировании вазомоторной дисфункции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 94 пациента (74 – исследуемая группа, 20 – группа сравнения). В продольное исследование вошли 48 пациентов с межвизитным интервалом 10 дней. На фоне назначенной противовоспалительной терапии снижалась активность РА. Всем пациентам выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия с функциональными пробами (ФП) для изучения ВФ, оценивалась напряженность окислительного фосфорилирования (НОФ), уровни ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и титр антинуклеарного фактора. **Результаты.** Выявлены корреляции АЦЦП с эндотелиальной (ЭС), нейрогенной (НС) и сердечной (СС) составляющими амплитудно-частотного спектра. На фоне снижения активности РА наблюдалось увеличение СС и снижение общего тонуса резистивных сосудов (ОТРС), отмечалась тенденция к улучшению параметров постокклюзионной гиперемии (статистически не значимо), увеличивалась длительность и площадь реакции после ионофореза ацетилхолина, снижалась НОФ. Наличие АГ уменьшало выраженность ЭС и НС, ухудшало постокклюзионную гиперемию и было ассоциировано с наличием факторов неблагоприятного течения РА. **Заключение.** Весомый вклад в вазомоторную дисфункцию при РА вносят активность заболевания, уровень АЦЦП и наличие АГ. При этом АГ можно рассматривать в качестве суррогатного маркера неблагоприятного течения РА. Эндотелийзависимая регуляция кровотока, оцениваемая в ФП, и НОФ тесно взаимосвязаны с активностью заболевания. Снижение активности РА сопровождалось уменьшением ОТРС, подтверждающим ведущую роль вазоконстрикции в формировании паттерна ЭД, выраженность которой в большей степени будет зависеть от активности заболевания.

**Ключевые слова:** вазомоторная дисфункция, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, проспективное исследование, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелийзависимая вазодилатация, постокклюзионная реактивная гиперемия, ионофорез ацетилхолина, амплитудно-частотный спектр, флуоресценция, митохондриальный энергетический метаболизм

**Для цитирования:** Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н., Трофимов В. И., Власов Т. Д. Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):18–26. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26.

D. A. SHIMANSKI<sup>1</sup>, I. I. NESTEROVICH<sup>1</sup>, O. V. INAMOVA<sup>2</sup>,  
S. V. LAPIN<sup>1</sup>, O. V. GALKINA<sup>1</sup>, E. N. LEVYKINA<sup>1</sup>,  
V. I. TROPHIMOV<sup>1</sup>, T. D. VLASOV<sup>1</sup>

## Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

<sup>2</sup> Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint Petersburg, Russia

30, Bol'schaya Pdyacheskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190068

E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Received 28.12.21; accepted 11.02.22

### Summary

**Introduction.** Endothelial dysfunction (ED) makes a significant contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). However, changes of vasomotor function (VF) in patients with a reduction in disease activity have not been studied enough. **Objective** – to study VF changes in patients with RA and a reduce in disease activity, to clarify the role of RA serological profile and the presence of arterial hypertension (AH) in the formation of vasomotor dysfunction. **Materials and methods.** A total of 94 patients took part in the study (74 – the study group, 20 – the comparison group). The longitudinal study included 48 patients with 10 days interval between visits. RA activity reduced after prescribed anti-inflammatory therapy. All patients underwent laser Doppler flowmetry with functional tests (FT) to study VF. Also, the intensity of oxidative phosphorylation (IOP), levels of rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) and antinuclear factor titer were assessed. **Results.** Correlations of ACCP with endothelial (EC), neurogenic (NC) and cardiac (CC) components of the amplitude-frequency spectrum were revealed. With a decrease in RA activity, an increase in CC and a decrease in the total tone of resistive vessels (TTRV) were observed. There was a tendency to improve the parameters of post-occlusive hyperemia (not statistically significant). The duration and area of the reaction after acetylcholine iontophoresis increased and IOP decreased. The presence of AH reduced EC and NC, worsened post-occlusive hyperemia, and was associated with the presence of factors for RA unfavourable course. **Conclusion.** The RA activity, the level of ACCP and the presence of AH make a significant contribution to the vasomotor dysfunction. At the same time, AH can be considered as a surrogate marker of an unfavourable course of RA. Endothelium-dependent regulation of blood flow, measured in FT, and IOP are closely related to disease activity. The reduce of RA activity was accompanied by a decrease in TTRV, confirming the leading role of the vasoconstriction in formation the ED pattern, the severity of ED will predominantly depend on the activity of the disease.

**Keywords:** vasomotor dysfunction, rheumatoid arthritis, arterial hypertension, prospective study, laser Doppler flowmetry, endothelium-dependent vasodilation, post-occlusive reactive hyperemia, acetylcholine iontophoresis, amplitude-frequency spectrum, fluorescence, mitochondrial energy metabolism

**For citation:** Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V., Lapin S. V., Galkina O. V., Levykina E. N., Trophimov V. I., Vlasov T. D. Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):18–26. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний, увеличивающих инвалидность и смертность населения [1]. При этом значительный вклад в патогенез РА вносит эндотелиальная дисфункция (ЭД). Несмотря на универсальность механизмов развития ЭД [2], для РА характерно преобладание нарушений микроциркуляции, опосредованных симпатикотонией, которая зависит от активности заболевания [3] и усугубляется при сочетании с артериальной гипертензией [4, 5]. Известны нарушения вазомоторной функции у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми, оцениваемые с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Пациенты, страдающие РА, имеют более низкие амплитуды нейрогенной и миогенной частей спектра [6], более высокое сосудистое и внутрисосудистое сопротивление [6], чаще встречается

гиперемический тип реакции в окклюзионной пробе [3] и ухудшение реакции в пробе с ацетилхолином [7]. Несмотря на имеющиеся данные, изменение вазомоторной функции при снижении активности РА в проспективных исследованиях изучено недостаточно, что послужило основанием для проведения данного исследования.

**Цель** – изучить особенности изменения вазомоторной функции у пациентов с РА на фоне снижения активности заболевания, а также уточнить роль серологического профиля и наличия артериальной гипертензии в формировании вазомоторной дисфункции при РА.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 94 пациента (74 – исследуемая группа, 20 – группа сравнения) от 18 до 72 лет обоих полов. РА был диагностирован

## Динамика изменений противовоспалительной терапии в интервале между первичным и повторным обследованием пациентов

Table 1

## Dynamics of anti-inflammatory therapy changes between the initial and re-examination of patients

Получаемая терапия	Этап лечения		p-value
	до лечения, %	после лечения, %	
1. БПВП	64	94*	<0,001*
1.1. метотрексат	53	83	<0,001*
1.2. лефлуноמיד	6	9	1,0
1.3. сульфасалазин	6	4	0,625
1.4. гидроксихлорохин	0	6	0,063
1.5. генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)	4	6	0,5
Комбинированная терапия БПВП	6	13	0,453
2. СГКС	30	64***	<0,001*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* – остальным 6 % пациентов БПВП не были назначены в связи с наличием временных противопоказаний; \*\*\* – в том числе пульс-терапия СГКС была выполнена у 31,1 % пациентов.

согласно общепринятым критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2010 г. [8]. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:3,4. Медиана возраста пациентов – 57 лет (Q1-Q3: 49–64 года). Среди них серопозитивных 78,4 %, АЦЦП-позитивных (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) – 79,7 %. На момент госпитализации 70,3 % имели высокую активность заболевания, 23 % – умеренную, 6,7 % – низкую. Активность РА оценивалась по общепринятым индексам DAS28 (СОЭ) и DAS28 (СРБ). Длительность РА составляла 5,5 (Q1-Q3: 2–14) года, продолжительность приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – 4 (Q1-Q3: 1–9) года, а системных глюкокортикоидов (СГКС) – 1 (Q1-Q3 0–12) месяцев.

В продольное исследование вошли 48 пациентов (64,9 %) с медианой межвизитного интервала 10 (Q1-Q3: 8–11) дней. Пациентам назначалось независимое от исследования лечение согласно действующим клиническим рекомендациям. В период госпитализации пациентам исследуемой группы проводилась коррекция противовоспалительной терапии (табл. 1), на фоне которой активность РА статистически значимо снижалась (DAS28(СОЭ)  $5,46 \pm 1,24$  против  $4,07 \pm 0,85$ ;  $p < 0,001$ ; DAS28(СРБ)  $5,37 \pm 1,26$  против  $3,86 \pm 0,97$ ;  $p < 0,001$ ). Среднее артериальное давление не изменялось ( $p = 0,361$ ).

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

Из сопутствующих заболеваний гипертонической болезнью страдали 56,8 % пациентов, ожирением – 28,2 %, сахарным диабетом – 9,7 %, хронической

болезнью почек стадии С3а-5 – 9,7 %, хронической ишемической болезнью сердца – 7,8 %, фибрилляцией предсердий – 5,8 %, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса – 3,9 %. Новую коронавирусную инфекцию перенесли 27,1 % пациентов. Среднее артериальное давление (АД) было выше у пациентов, страдающих гипертонической болезнью (96,67 (Q1-Q3: 86,67–100) против 86,67 (Q1-Q3: 83,33–90) мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ).

В группу сравнения вошли относительно здоровые добровольцы, не страдающие ревматическими заболеваниями. При этом соотношение возрастного и полового состава соответствовало исследуемой группе.

Всем пациентам выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС) с помощью комплекса многофункционального лазерного диагностического «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Исследование проводилось утром натощак в положении, лежа на спине с приподнятым изголовьем при стандартных комнатных условиях (температура – 20–24 °С, влажность – 35–45 %) и искусственном освещении после 10-минутного отдыха. Перед исследованием исключался прием тонизирующих напитков, курение, а также любые медицинские манипуляции. На плечо исследуемой руки пациента надевалась стандартная по диаметру манжета; регистрировались параметры гемодинамики (пульс, артериальное давление) и частота дыхания. Оптоволоконный зонд фиксировался на коже ладонной поверхности дистальной трети предплечья на 4–6 см проксимальнее шиловидного отростка локтевой кости.

Измерение перфузии проводилось в относительных (перфузионных) единицах (пф. ед.). Запись показателей перфузии для оценки исходных (базальных) данных выполнялась в течение 10 мин с последующим расчетом амплитудно-частотного спектра (АЧС) с помощью вейвлет-анализа [9]. АЧС

## Вклад различных механизмов регуляции в тонус сосудов МЦР на фоне снижения активности РА

Table 2

## The contribution of various regulatory mechanisms to the microcirculatory vascular tone with a decrease in activity of rheumatoid arthritis

Амплитудно-частотный спектр (вейвлет-анализ)	Этап лечения				p-value
	до лечения		после лечения		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Эндотелиальный	3,0	2,44–4,95	3,75	3,01–5,01	0,861
Нейрогенный	3,02	2,28–3,83	3,38	2,87–4,73	0,723
Миогенный	2,48	1,63–4,24	2,55	1,93–3,82	0,568
Дыхательный	2,33	1,52–4,32	2,59	1,58–4,56	0,341
Сердечный	10,49	7,04–14,43	13,46	9,18–18,64	0,002*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически значимых изменений Мк на фоне снижения активности РА не было ( $p = 0,461$ ).

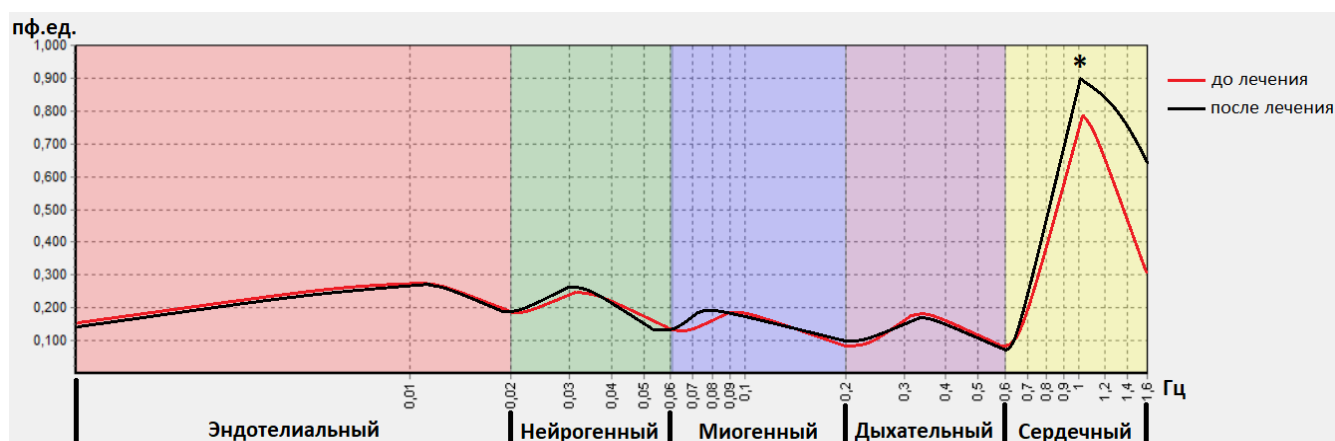


Рис. 1. Динамика изменения АЧС на фоне снижения активности РА: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Fig. 1. Dynamics of the amplitude-frequency spectrum changes with a reduce in activity of rheumatoid arthritis: \* – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ )

включал в себя эндотелиальный диапазон (0,005–0,02 Гц), отражающий выброс вазоактивных веществ эндотелием; нейрогенный (0,02–0,046 Гц) – симпатическую адренергическую регуляцию артериол и артериоло-венулярных анастомозов; миогенный (0,07–0,145 Гц) – мышечный тонус прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло; дыхательный (0,2–0,4 Гц) – отток венозной крови и сердечный (0,8–1,6 Гц, сердечная модуляция) – приток артериальной крови в микроциркуляторное русло [9]. Коррекция АЧС проводилась по средней перфузии (Мк). Сосудистое и внутрисосудистое сопротивление (СВС) рассчитывалось как отношение среднего артериального давления к амплитуде сердечной модуляции (мм рт. ст./пф. ед.). Затем для изучения вазомоторной функции проводились функциональные пробы: окклюзионная проба и проба с ацетилхолином. Окклюзионная проба включала в себя 1-минутный период записи исходных параметров; 5-минутную окклюзию с помощью быстрого нагнетания воздуха в плечевую манжету до уровня на 40 мм рт. ст., превышающего измеренное в покое систолическое АД пациента; регистрацию постокклюзионной гиперемии до стабилизации перфузии (не менее 5 мин) [10]. Далее, по-

сле восстановления кровотока, выполнялась проба с ацетилхолином (АХП) [11]. *Ex tempore* готовился 0,3 %-й раствор ацетилхолина, используя порошок 99 %-й ацетилхолин хлорида (*Acros Organics*, США). В исследуемой области выполнялся ионофорез приготовленного раствора с силой тока 0,3 мА в течение 1 мин с использованием аппарата для гальванизации и лекарственного электрофореза «ПоТок» (ООО «Каскад-ФТО», Россия). Затем проводилась регистрация реакции до стабилизации перфузии общей длительностью не менее 5 мин.

Окислительно-восстановительное отношение определялось с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии, используя способность коферментов восстановленного никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД(Р)Н) и окисленного флаavin-аденин-динуклеотида (ФАД) к автофлуоресценции (АФ) под воздействием ультрафиолетового или синего излучения соответственно [12]. Запись АФ выполнялась параллельно записи базальных параметров ЛДФ без проведения температурного функционального теста. Для количественной оценки флуоресценции применялся коэффициент флуоресцентной контрастности (КФК), вычисляемый по формуле:

## Динамика параметров постокклюзионной реактивной гиперемии на фоне снижения активности РА

Table 3

## Dynamics of post-occlusive reactive hyperemia parameters with a reduce in activity of rheumatoid arthritis

Параметр*	Этап лечения		p-value
	до лечения	после лечения	
$M_{max}$ , пф. ед.	18,45±5,62 (95 % ДИ 17,44–19,96)	18,61±5,85 (95 % ДИ 16,90–20,33)	0,821
Прирост перфузии, %	237,89 (Q1-Q3: 191,22–312,58)	237,55 (Q1-Q3: 189,43–295,44)	0,688
$T_{max}$ , с	22,4 (Q1-Q3: 15,9–28,03)	21,75 (Q1-Q3: 18,38–24,9)	0,376
$t_{1/2}$ , с	16,90 (Q1-Q3: 7,90–38,70)	21,50 (Q1-Q3: 11,60–33,40)	0,695
Длительность реакции, с	158,98±45,12 (95 % ДИ 145,73–172,23)	154,60±49,67 (95 % ДИ 140,01–169,18)	0,525
AUC, пф. ед.·с	149,87 (Q1-Q3: 41,80–280,10)	169,28 (Q1-Q3: 67,86–274,59)	0,882

Примечание: \* – основные исследуемые параметры отражены на рис. 2:  $M_{max}$  – максимальная  $M_k$  в ходе реакции (пф. ед.); прирост перфузии – разница между  $M_{max}$  и  $M_k$  до пробы ( $M_{init}$ ), выраженная в %;  $T_{max}$  – время от снятия окклюзии до достижения  $M_{max}$  [с];  $t_{1/2}$  – время полувосстановления перфузии, представляющее собой разницу по времени от момента достижения  $M_{max}$  до полувосстановления перфузии ( $M_{max} - M_{rec}$ ) (с);  $M_{rec}$  –  $M_k$  после прекращения реакции; AUC – площадь под кривой реакции (пф. ед.·с).

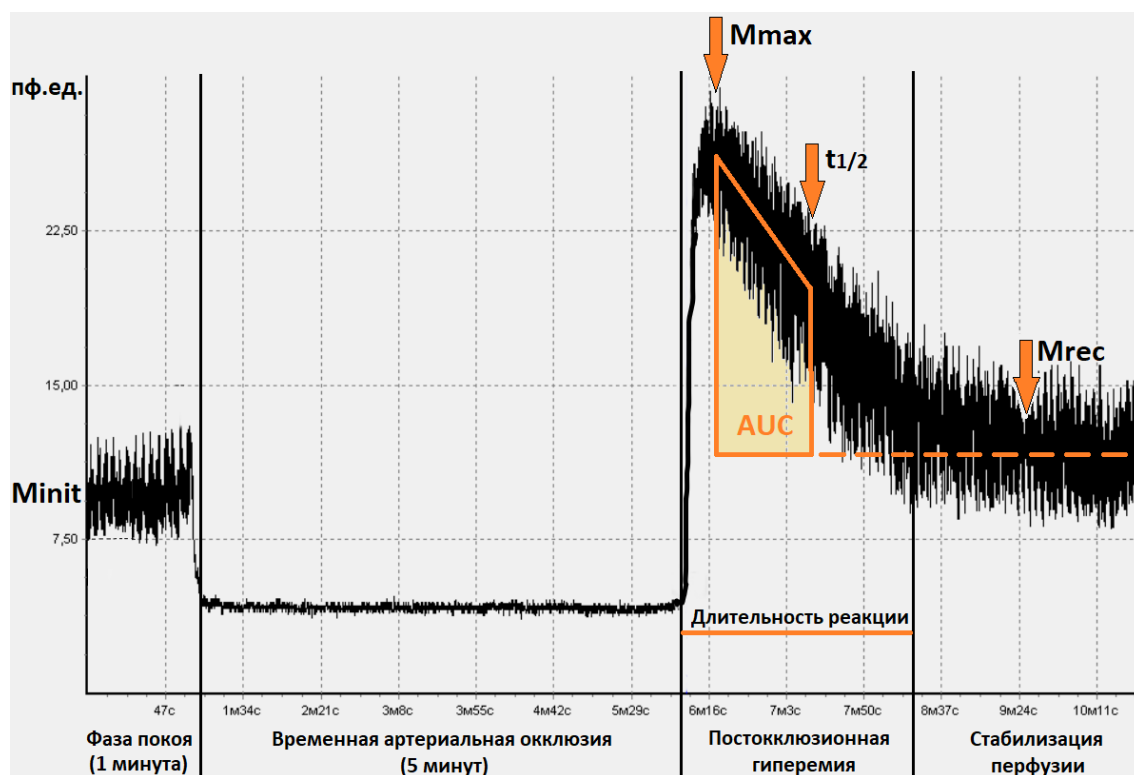


Рис. 2. Протокол проведения окклюзионной пробы и основные исследуемые параметры постокклюзионной реактивной гиперемии (пояснения в тексте)

Fig. 2. The protocol of the occlusion test and the main studied parameters of post-occlusion reactive hyperemia (explanations in the text)

$$КФК = 1 + \frac{Af - Aex}{Af + Aex}$$

где  $Af$  – максимальная амплитуда АФ кофермента;  $Aex$  – максимальная амплитуда обратного рассеянного излучения. Окислительный метаболизм оценивался с помощью оптического редокс-отношения (РО), представляющего собой отношение КФК НАД(Р)Н к КФК ФАД.

Стандартные анализируемые параметры и их значение представлены в руководстве [9].

Также при первом визите оценивались текущие концентрации ревматоидного фактора (РФ), АЦЦП и титр антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови.

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

Динамика параметров перфузии после ионофореза 0,3 %-м раствором ацетилхолина на фоне снижения активности РА (длительность ионофореза – 60 с, сила тока – 0,3 мА)

Table 4

Perfusion parameters dynamics after 0.3 % acetylcholine solution iontophoresis in patients with reduce in activity of rheumatoid arthritis (iontophoresis time: 60 sec; current strength: 0.3 mA)

Параметр**	Этапы лечения		p-value
	до лечения	после лечения	
$M_{max}$ , пф. ед.	15,23 (Q1-Q3: 12,13–21,78)	17,88 (Q1-Q3: 13,57–23,03)	0,062
Прирост перфузии, %	199,11 (Q1-Q3: 153,58–257,39)	219,41 (Q1-Q3: 176,98–287,03)	0,05
Длительность реакции, с	197,59±112,47 (95 % ДИ 171,23–223,60)	261,35±124,58 (95 % ДИ 225,56–297,13)	<0,001*
AUC, пф. ед.*	499,49 (Q1-Q3: 205,57–861,65)	689,70 (Q1-Q3: 340,83–1407,61)	<0,001*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* – основные исследуемые параметры пробы с ацетилхолином отражены на рис. 3.

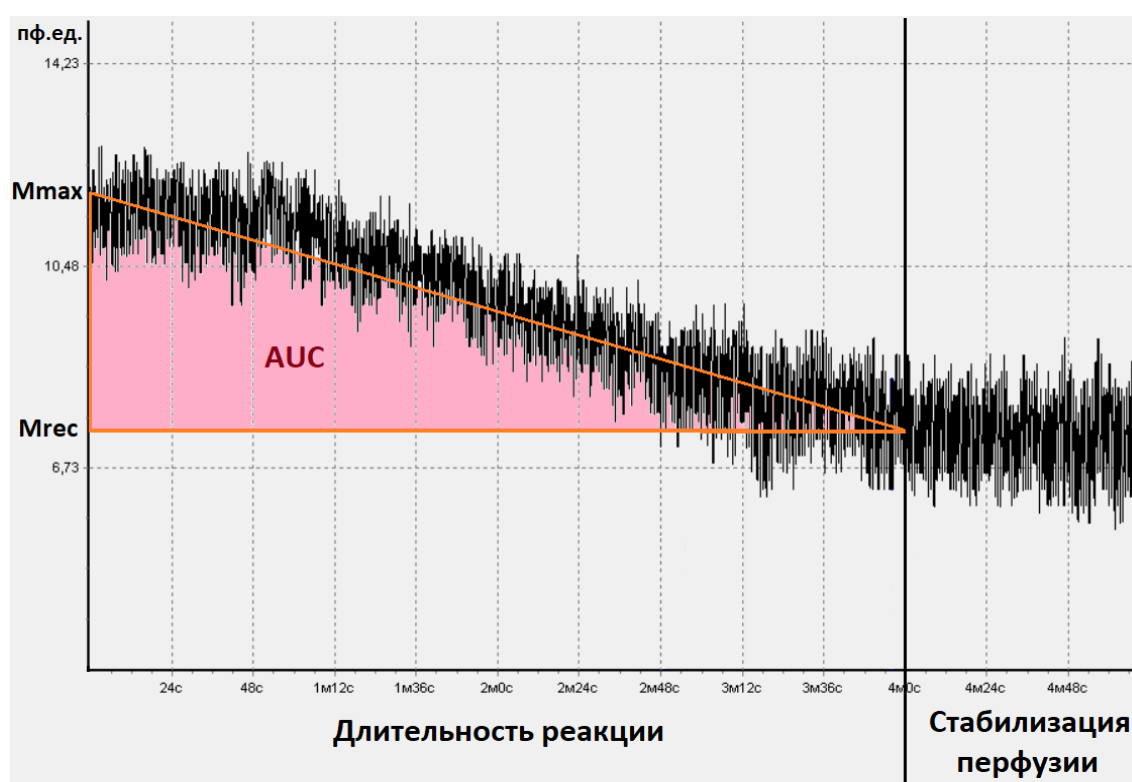


Рис. 3. Основные исследуемые параметры перфузии после ионофореза 0,3 %-м раствором ацетилхолина (пояснения в тексте)

Fig. 3. The main studied perfusion parameters after 0.3 % acetylcholine solution iontophoresis (explanations in the text)

ми эксцесса, асимметрии в зависимости от которой применяли параметрические или непараметрические методы. Для сравнения связанных совокупностей использовали парный t-критерий или критерий Уилкоксона, для корреляционного анализа – коэффициент Спирмена. Анализ номинальных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера или  $\chi^2$  Пирсона. 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 (протокол № 11/2019 от 28.12.2019 г.). Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом ис-

следовании, предварительно дали на это письменное добровольное информированное согласие, оригиналы которых хранятся у авторов статьи.

### Результаты исследования и их обсуждение

Параметры амплитудно-частотного спектра в динамике приведены в табл. 2. Увеличение сердечной модуляции на фоне лечения (рис. 1), отражающее усиление притока артериальной крови в сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) [13], сопровождалось снижением сосудистого и внутрисосудистого сопротивления (8,61 (Q1-Q3: 6,36–12,15) против 6,94 (Q1-Q3: 5,02–9,85) мм рт. ст./пф. ед.;  $p = 0,006$ ) у 72,9 % пациентов. Была установлена статистически значимая корреляционная связь значения DAS28(СРБ)

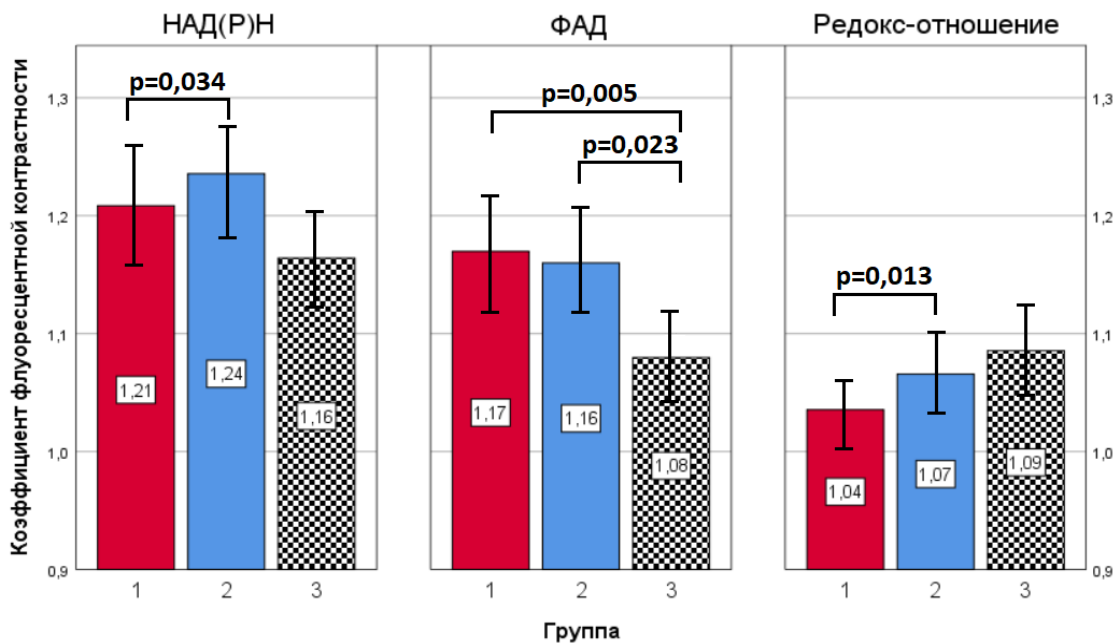


Рис. 4. Изменение автофлуоресценции НАД(Р)Н, ФАД и оптического редокс-отношения на фоне снижения активности РА: 1 – группа «до лечения», 2 – группа «после лечения», 3 – группа сравнения. Указаны статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ )

Fig. 4. Changes in autofluorescence of NAD(P)H, FAD and optical redox ratio in patients with reduce in activity of rheumatoid arthritis: 1 – group «before treatment», 2 – group «after treatment», 3 – comparison group. Statistically significant differences between the groups are indicated ( $p < 0,05$ )

с амплитудой сердечной модуляции ( $r_{xy} = -0,248$ ;  $p = 0,033$ ) и СВБ ( $r_{xy} = 0,280$ ;  $p = 0,016$ ), а также уровня СРБ с амплитудами эндотелиальной ( $r_{xy} = -0,290$ ;  $p = 0,013$ ) и нейрогенной ( $r_{xy} = -0,271$ ;  $p = 0,020$ ) частот спектра. Таким образом, активность РА тесно взаимосвязана с тонусом сосудов МЦР. Стоит отметить, что в одном из исследований оценивали характеристики АЧС спустя 6 недель от начала терапии ГИБП, при этом отмечалось снижение амплитуды сердечной модуляции, увеличение амплитуд нейрогенной и миогенной составляющей спектра [9].

Была установлена статистически значимая корреляционная связь концентрации АЦЦП с эндотелиальным ( $r_{xy} = -0,279$ ;  $p = 0,022$ ), нейрогенным ( $r_{xy} = -0,312$ ;  $p = 0,010$ ) компонентами спектра, сердечной модуляцией ( $r_{xy} = 0,288$ ;  $p = 0,017$ ) и долей нутритивной перфузии ( $r_{xy} = -0,258$ ;  $p = 0,035$ ). Статистически значимых аналогичных корреляций по уровню РФ и АНФ выявлено не было. Таким образом, повышение концентрации АЦЦП было связано с ухудшением вазомоторной функции при РА.

Отмечается тенденция к увеличению площади реакции в окклюзионной пробе (табл. 3), однако данная динамика статистически не значима. В подтверждение этого была установлена статистически значимая корреляционная связь величины, отражающей разность между DAS28(COЭ) до и после коррекции лечения, с разницей по  $M_{max}$  ( $r_{xy} = 0,303$ ;  $p = 0,041$ ),  $t_{1/2}$  ( $r_{xy} = 0,320$ ;  $p = 0,030$ ) в ОП после и до коррекции лечения. Таким образом, снижение активности заболевания было ассоциировано с улучшением реакции в окклюзионной пробе.

На фоне лечения у 71,4 % пациентов увеличивалась площадь реакции в пробе с ацетилхолином (табл. 4), что отражает улучшение эндотелийзависимой

вазодилатации. Представленные данные согласуются с данными других исследователей [7]. В целом доказана отрицательная корреляция активности РА с площадью реакции в данной пробе [14, 15]. Однако в лонгитюдных исследованиях на фоне 4-недельной терапии ГИБП [16], а также 2- и 4-месячной терапии ГИБП или метотрексатом [15] статистически значимых улучшений в пробе с ацетилхолином, оцениваемой с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, выявлено не было, хотя, как отмечают отдельные авторы, прослеживалась тенденция к увеличению площади реакции в динамике [15].

Большая чувствительность АХП по сравнению с ОП может объясняться различными механизмами реакции, лежащими в их основе. ОП позволяет оценить NO-зависимый механизм вазодилатации, без участия других эндотелиальных вазодилаторов [17], при этом не исключается роль нейрогенного компонента в формировании реакции [11, 18]. Увеличение перфузии в АХП может быть связано как с NO, так и с эндотелиальным гиперполяризующим фактором, метаболитами циклооксигеназы [11, 17]. Проба с ацетилхолином в большей степени отражает функцию эндотелия и коррелирует с изменениями амплитудно-частотного спектра [18, 19].

На фоне снижения активности заболевания отмечалось увеличение РО ( $1,07 \pm 0,13$  против  $1,02 \pm 0,11$ ;  $p = 0,013$ ) преимущественно за счет повышения КФК НАД(Р)Н ( $1,23 \pm 0,19$  против  $1,2 \pm 0,17$ ;  $p = 0,034$ ). Изменение КФК ФАД было статистически не значимо ( $p = 0,180$ ). Разнонаправленная динамика АФ коферментов на фоне лечения (рис. 4) в большей степени указывает на митохондриальную природу регистрируемых флуоресценций [20]. Выявленные изменения позволяют предполагать наличие выраженного

окислительного фосфорилирования с тенденцией к его нормализации при снижении активности РА [12].

Увеличение КФК ФАД в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения ( $1,17 \pm 0,12$  против  $1,08 \pm 0,11$ ;  $p=0,004$ ) указывает на активное окислительное фосфорилирование в тканях при РА [12].

Установлена роль влияния артериальной гипертензии (АГ) на вазомоторную функцию при РА. У пациентов с АГ наблюдались более низкие амплитуды эндотелиального ( $2,83$  (Q1-Q3:  $2,17-4$ ) против  $3,72$  (Q1-Q3:  $2,57-7,22$ ) пф. ед.;  $p=0,036$ ) и нейрогенного ( $2,8$  (Q1-Q3:  $1,92-3,6$ ) против  $3,74$  (Q1-Q3:  $2,78-6,22$ ) пф. ед.;  $p=0,005$ ) компонентов спектра. В ОП отмечалась более низкая площадь реакции ( $119,82$  (Q1-Q3:  $37,33-239,43$ ) против  $199,51$  (Q1-Q3:  $102,7-338,88$ ) пф. ед. х с;  $p=0,038$ ), а также менее выраженный прирост перфузии после лечения ( $227,12 \pm 54,3$  против  $274,65 \pm 78,7$  %;  $p=0,020$ ), хотя в пробе с ацетилхолином статически значимых изменений отмечено не было. В целом группа с АГ характеризовалась более длительным приемом БПВП (9 (Q1-Q3:  $1-22$ ) против  $0,5$  (Q1-Q3:  $0-4$ ) лет;  $p=0,018$ ) и СГКС (5 (Q1-Q3:  $0-36$ ) против  $0$  (Q1-Q3:  $0-1$ ) месяцев;  $p=0,031$ ), в ней чаще встречались развернутая и поздняя стадии РА ( $94,7$  против  $80,4$  %;  $p=0,032$ ; ОШ  $4,38$  (95 % ДИ  $1,11-17,26$ );  $V=0,222$ ), чаще проводилась терапия ГИБП в анамнезе ( $17,5$  против  $2,2$  %;  $p=0,021$ ; ОШ  $9,57$  (95 % ДИ  $1,18-77,87$ );  $V=0,247$ ). В других исследованиях было показано, что группа с артериальной гипертензией имела более существенное снижение прироста перфузии и максимальной перфузии в пробе с ацетилхолином, оцениваемой с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, чем в группе с РА [16]. Проводились исследования, показавшие ухудшение реакции в окклюзионной пробе у пациентов с РА в зависимости от наличия АГ, однако оценка пробы проводилась с помощью других средств визуализации [5]. Таким образом, наличие АГ ассоциировано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, а также неблагоприятным течением РА.

### Заключение

Весомый вклад в вазомоторную дисфункцию вносит не только активность РА, но и уровень АЦЦП при госпитализации, а также наличие артериальной гипертензии, которую можно рассматривать в качестве суррогатного маркера неблагоприятного течения РА.

Эндотелийзависимая регуляция кровотока, оцениваемая в функциональных пробах, и напряженность окислительного фосфорилирования тесно взаимосвязаны с активностью заболевания.

Несмотря на многочисленные данные литературы, указывающие на увеличение доли нейрогенной и миогенной регуляции спустя недели/месяцы после лечения, складывается впечатление, что более ранними изменениями при снижении активности РА являются увеличение сердечной модуляции и снижение общего тонуса резистивных сосудов, что подтверждает ведущую роль вазоконстрикции в формировании паттерна эндотелиальной дисфункции при

РА, выраженность которой в большей степени будет зависеть от активности заболевания.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis // *The Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
2. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 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.
3. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. и др. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла у больных с нарушениями периферической гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32. [Zharkikh EV, Makovik IN, Potapova EV, Dremin 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.
4. Лычев В. Г., Андриенко А. В., Бубликов Д. С., Налетова Н. П. Вегетативная дисрегуляция деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом // 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 // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 86, № 3. – С. 59–61. [Khramtsova 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. Андриенко А. В., Бубликов Д. С. Вегетативно-микроциркуляторные нарушения у больных ревматоидным артритом // Фундамент. исследования. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 163–166. [Andrienko AV, Bublikov DS. Vegetative-microcirculation disorders in patients with rheumatoid arthritis // *Fundamental research*. 2013;12(2):163–166. (In Russ.)].
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. 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, Stanislawski-Biernat E, Symons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 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.



9. 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.)]. Doi: 10.1134/S0131164618050077.

10. Сагайдачный А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 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.

11. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373–384. Doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

12. Chance B, Williams GR. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*. 1956;(17):65–134. Doi: 10.1002/9780470122624.ch2.

13. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99. [Krupatkin AI. Blood flow oscillations – new diagnostic language in microvascular research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1):83–99. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.

14. Datta D, Ferrell WR, Sturrock RD, Jadhav ST, Sattar N. Inflammatory suppression rapidly attenuates microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis // *Atherosclerosis*. 2007;192(2):391–395. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.034.

15. Galarraga B, Belch JJ, Pullar T, Ogston S, Khan F. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy // *J Rheumatol*. 2010;37(3):521–528. Doi: 10.3899/jrheum.090417.

16. 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.

17. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. Д. и др. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 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.

18. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

19. Rossi M, Ricco R, Carpi A. Spectral analysis of skin laser Doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(4):303–310.

20. Papayan G, Petrishchev N, Galagudza M. Autofluorescence spectroscopy for NADH and flavoproteins redox state monitoring in the isolated rat heart subjected to ischemia-reperfusion // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(3):400–408. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.05.003.

## Информация об авторах

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

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

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

**Лапин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru.

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

**Левыкина Елена Николаевна** – канд. хим. наук, научный сотрудник биологической лаборатории гомеостаза, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: levykinaelena@mail.ru.

**Трофимов Василий Иванович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trofvi@mail.ru.

**Власов Тимур Дмитриевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 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, 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, 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, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svlapin@mail.ru.

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

**Levykina Elena N.** – Cand. Sci. (Chem.), Researcher of the Laboratory of Biochemical Homeostasis, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: levykinaelena@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, 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, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.