

Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите

Н.П. Шилкина¹, И.Е. Юнонин¹, С.В. Бутусова², Э.В. Михайлова¹, А.А. Виноградов¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, Россия;

²ГБУЗ Ярославской области «Центральная городская больница», г. Ярославль, Россия

Резюме

Цель исследования – изучить влияние эндотелия на суточный профиль артериального давления (АД) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследовано 78 больных РА, среди которых отобраны 70 больных с умеренной степенью активности РА. Пациентов разделили на две группы по признаку наличия артериальной гипертензии (АГ): без АГ и с АГ, проведено определение ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), молекулы адгезии сосудистого эндотелия типа 1 (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда (АГ ФВ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), эндотелина-1 (ЭТ-1), количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) и активности ренина в плазме методом иммуноферментного анализа. Дисфункция эндотелия оценивалась также путем подсчета ДЭ в камере Горяева, проводилось суточное мониторирование АД.

Результаты. АГ имела место у 40 (57,1%) из 70 больных РА. У больных РА выявлены признаки ДЭ, о чем свидетельствуют значительные различия среди показателей активации эндотелия по сравнению с контрольной группой. Содержание ЭТ-1 было в 1,9 раза выше у больных РА и составило 0,89 [0,75; 2,05] фмоль/мл, содержание sVCAM-1 – 1929 [1297,6; 2739,6] нг/мл. Достоверно выше было и количество ДЭ. Концентрация АГ ФВ у пациентов с РА достигала 1,4 [0,83; 1,91] МЕ/мл. Отмечено повышение уровня ИЛ-8 до 412,8 [295; 547] пг/мл в группе больных РА и достоверное повышение СРБ до 19,67 [4,2; 27] мг/л. При проведении корреляционного анализа выявлено, что у больных РА маркеры активации эндотелия положительно коррелировали с уровнем РФ и показателями иммунного воспаления: с увеличением значений СРБ и скорости оседания эритроцитов, нарастанием концентрации sVCAM-1, ФВ АГ и количества ДЭ, $p < 0,01$. Дисфункция эндотелия способствовала повышению АД и нарушению его суточного профиля.

Заключение. Положительные корреляционные связи между выраженностью системного воспаления, повреждением эндотелия и нарушением суточного профиля АД свидетельствуют о взаимосвязи данных процессов. Нарастание воспалительного процесса у больных РА приводит к дисфункции эндотелия, что способствует более высокой вариабельности АД и повышению нагрузки давлением.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сосудистая молекула адгезии первого типа, антиген фактора фон Виллебранда, десквамированные эндотелиоциты, интерлейкин-8, суточный мониторинг артериального давления.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В. и др. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052

Endothelial damage and circadian blood pressure profile in rheumatoid arthritis

N.P. Shilkina¹, I.E. Yunonin¹, S.V. Butusova², E.V. Mikhailova¹, A.A. Vinogradov¹

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia;

²State budgetary clinical institution of public health of the Yaroslavl region "Central City Hospital", Yaroslavl, Russia

Aim. To study the influence of the state of endothelium on the daily profile of arterial pressure (AP) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. In 70 RA pts carried out C-reactive protein (CRP), vascular endothelial adhesion molecule type 1 (sVCAM-1), antigen von Willebrand Factor (AG WF), interleukin-8 (IL-8), rheumatoid factor (RF), IgG, endotheline-1 (ET-1), number of desquamated endotheliocytes cells (DE), VS, activity of renin by immunoenzyme analysis. The dysfunction of endothelium was evaluated by calculation of DE. The functional methods included the daily monitoring of arterial pressure (AP).

Results. Arterial hypertension (AH) occurred in 40 (57.1%) pts. RA pts are revealed the signs of endothelial dysfunction, about which significant differences among the indices of activation of endothelium in comparison with control group testify. ET-1, sVCAM-1, vWF AG, IL-8, CRP content was higher in RA pts. Reliably above there was a number of DE. Reliable differences according to these indices depending of RA activity were discovered. With conducting of correlation analysis it is revealed, that markers of the activation of endothelium: sVCAM-1, vWF AG positively correlated with increasing RF IgG and indices of the immune inflammation: CRP, and DE number. In patients suffering from RA, showed signs of endothelial dysfunction. The positive correlation between endothelial damage and daily profile of AP show the relationship of these processes.

Conclusion. Positive correlations between the damage of endothelium and disturbance of AP daily profile testify about the interrelation of these processes.

Keywords: rheumatoid arthritis, soluble vascular cell adhesion molecule-1, von Willebrand factor antigen, desquamated endotheliocytes, daily profile of arterial pressure.

For citation: Shilkina N.P., Yunonin I.E., Butusova S.V., et al. Endothelial damage and circadian blood pressure profile in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 86–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052

АГ – артериальная гипертензия
АГ ФВ – антиген фактора фон Виллебранда
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое АД

ДЭ – десквамированные эндотелиоциты
ИВ – индекс времени
ИЛ – интерлейкин
ИП – индекс площади

РА – ревматоидный артрит
 РЗ – ревматические заболевания
 РФ – ревматоидный фактор
 САД – систолическое АД
 СИ – суточный индекс
 СМАД – суточное мониторирование АД

СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ЭТ-1 – эндотелин-1
 Ig – иммуноглобулины
 sVCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия типа 1

В настоящее время общество испытывает значительные социально-экономические потери в связи с нарастанием количества постоянно страдающих и рано инвалидизирующихся больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), причем ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы [1, 2].

У значительного числа больных РА имеет место поражение сердечно-сосудистой системы, определяя течение этого заболевания, качество жизни больных и являясь основной причиной преждевременной их смерти. При этом инициирующим и модулирующим фактором выступает артериальная гипертензия (АГ) [3–6]. Частота АГ при РА, по данным различных исследований, варьирует от 18 до 70,5% [7–9]. Вопросы патогенеза АГ при РА проанализированы в исследовании Д.С. Новиковой и соавт. [10].

По данным Т.В. Попковой и соавт., АГ диагностируется у 37% больных РА, что в 1,5 раза больше, чем у лиц без РЗ [8]. Имеются данные, что помимо классических факторов типа АГ, гиперхолестеринемии, сахарного диабета активность РА также может оцениваться в качестве независимого фактора риска [3, 8, 11].

Системные РЗ можно рассматривать как своеобразную модель для изучения взаимосвязи аутоиммунных, атеросклеротических процессов и АГ. Большую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и РЗ играет эндотелиальная дисфункция [12]. В связи с тем, что имеет место ускоренное развитие атеросклероза и высокий риск кардиоваскулярных осложнений у больных ревматического профиля, активацию эндотелия необходимо выявлять на ранних этапах заболевания [13–15]. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции могут выступать уровни молекулы адгезии сосудистого эндотелия типа 1 (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда (АГ ФВ), а также концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови [16–19]. При повышении артериального давления (АД) у больных РЗ происходит активная перестройка клеточных и неклеточных компонентов стенки сосудов, что приводит к заметным изменениям их просвета, которые, в свою очередь, обуславливают изменения вазореактивности. Нарушение нейрогуморальной регуляции способствует прогрессированию АГ [20]. Значительная роль в этом принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе.

В основе жизнедеятельности организма человека заложена ритмичность физиологических процессов, обуславливающая его адаптацию к факторам окружающей среды.

Доказано, что большинство гормонов секретируется в пульсирующем ритме и для многих нейрогуморальных путей регуляции имеет значение не столько интенсивность воздействия, сколько его определенная периодичность.

Нарушение нормального суточного ритма АД может привести к аномальной активности тканевых процессов в артериальной стенке и соответствующим морфофункциональным изменениям сосудов. Для ранней диагностики АГ, изучения особенностей ее течения у больных РЗ может активно использоваться методика суточного мониторирования АД (СМАД). СМАД при обычной жизнедеятельности человека не только открывает перед врачом дополнительные диагностические возможности, но и отражает истинную тяжесть АГ и ее прогноз для больного.

В исследовании Н.М. Никитиной и соавт. получены данные, что метод СМАД можно использовать для ранней диагностики АГ у больных РА [21]. АГ у больных РА встречалась чаще, чем в популяции: у 53,3% больных по данным «офисного» измерения АД и у 64,7% больных с учетом данных СМАД. Так, «маскированная», или скрытая АГ выявлена у 33,3% больных РА без АГ.

Многочисленными исследованиями доказано, что данные, полученные при СМАД, теснее связаны со степенью поражения органов-мишеней: массой миокарда левого желудочка, церебральными осложнениями, тяжестью ретинопатии, микро- и макропротеинурией, чем данные традиционных клинических измерений АД [22–24].

Известно, что у здоровых лиц ночью в процессе сна происходит снижение, а утром, в результате физической активизации, повышение АД. У больных РА с АГ утреннее повышение АД может быть значительно большим как по величине, так и по продолжительности. Именно с утренним повышением АД связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией в первые часы после пробуждения и подъема с постели. С учетом этих данных представляется актуальным изучение нейрогуморальных и гемодинамических механизмов формирования АГ у больных РА, раннее выявление сердечно-сосудистой патологии с применением комплекса современных лабораторных и специальных методов исследования сердечно-сосудистой системы, таких как СМАД, используемое для выявления неблагоприятных в прогностическом плане особенностей суточного профиля АД, что и послужило целью данной работы.

Материалы и методы

Исследование проведено у 78 пациентов, страдающих РА, в возрасте от 19 до 62 лет. Диагноз РА поставлен в соответствии с диагностическими критериями ACR/EULAR, 2010. Степень активности РА определяли при помощи кли-

Сведения об авторах:

Юнонин Игорь Евгеньевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Бутусова Светлана Васильевна – к.м.н., зав. поликлиникой №1 ГБУЗ ЯО КБ №1

Михайлова Элина Вадимовна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Виноградов Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Контактная информация:

Шилкина Наталья Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 8(4852)300-210, 8(4852)445-404, 8(910)827-89-24; e-mail: shilkin39@mail.ru

Таблица 1. Общая характеристика больных РА и группы контроля

Группа обследованных	Количество лиц	Возраст, годы ($Me \pm s$)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
РА без АГ	30	48,6 \pm 1,22	3 (10)	27 (90)
РА с АГ	40	51,4 \pm 2,11	5 (12,5)	35 (87,5)
Здоровые (контроль)	28	48,9 \pm 1,4	4 (14)	24 (86)

нических и лабораторных критериев. У 3 (3,8%) больных зарегистрирована I степень активности заболевания, у 70 (89,7%) – II, у 5 (6,5%) – III степень активности. В дальнейшее исследование включены только 70 больных с умеренной степенью активности.

Полиартрит был у всех пациентов с РА, системные проявления у 31 (44,3%) человека. Все пациенты характеризовались медленно прогрессирующим течением, серопозитивными были 42 (60%) человека, серонегативными – 28 (40%). Больных РА разделили на две группы по наличию АГ: 30 (42,9%) пациентов без АГ, 40 (57,1%) – с наличием АГ. Группа контроля представлена 28 практически здоровыми лицами, сопоставимая по возрасту с исследуемыми больными. Распределение по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Среди больных с сочетанием РА и АГ у 2 пациентов была I стадия АГ, у 38 – II стадия; в исследование не включались пациенты с III стадией заболевания. Длительность заболевания РА у лиц с наличием АГ в среднем составила 10,8 \pm 1,72 года, длительность АГ у данной категории больных – в среднем 8,2 \pm 6,71 года. У лиц, не страдающих АГ, длительность РА равнялась 8,18 \pm 4,31 года. При определении степени риска сердечно-сосудистых катастроф у больных РА и АГ низкий уровень риска не определялся, средний диагностирован у 6 (15%) человек, высокий обнаружен у 34 (85%) пациентов, больные с четвертой степенью риска исключались из исследования. По степени повышения АД пациенты группы РА распределялись следующим образом: I степень АГ имели 13 (32,5%) человек, II степень АГ – 27 (67,5%) пациентов. Все пациенты получали метотрексат в средней дозе 15 мг в неделю и фолиевую кислоту 10 мг в неделю.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, а также с наличием таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, пороков сердца, сердечной, легочной, печеночной и почечной недостаточностью, с целью исключения влияния на динамику АД.

Иммуноферментный анализ использован для определения содержания С-реактивного белка (СРБ), sVCAM-1, АГ ФВ, интерлейкина (ИЛ) 8, ревматоидного фактора (РФ), ЭТ-1. Активность ренина (в нг/мл/ч) плазмы оценивали радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов «Immunotech» (Чехия), согласно инструкции. Для подсчета десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) $\times 10^4$ /л использовали метод J. Hladovec (1978). СМАД проводили прибором Кардиотехника 4000 АД («Инкарт», Санкт-Петербург) по стандартной методике. Интервалы измерений составили в период бодрствования 15 мин, в период сна – 30 мин. Анализировали среднее, максимальное, минимальное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) за сутки, день, ночь, вариабельность АД в дневное и ночное время. Производили расчет индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ), величину утреннего подъема, скорость утреннего подъема АД и суточную вариабельность АД.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 9.0 и Microsoft Excel. Данные исследований представлены в виде

$mean \pm s.d.$ При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t -тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. В случае ненормального распределения сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи явлений использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

У больных РА выявлены значительные различия среди показателей активации эндотелия. При проведении анализа уровня ЭТ-1 обнаружено, что его содержание было выше в 1,9 раза у больных РА и составило 0,83 [0,74; 2,02] фмоль/мл против 0,48 [0,34; 0,56] фмоль/мл в группе здоровых при $p < 0,05$, содержание sVCAM-1 было 1917 [1291,6; 2733,2] нг/мл, в группе контроля – 750,5 [734; 790] нг/мл, $p < 0,01$. Достоверно выше было количество ДЭ – 5 [2; 7] $\times 10^4$ /л, в группе контроля – 1 [0; 1] $\times 10^4$ /л, $p < 0,01$. Концентрация АГ ФВ у пациентов с РА достигала 1,34 [0,81; 1,83] МЕ/мл, в контрольной группе – 0,60 [0,30; 0,73] МЕ/мл, $p < 0,01$. Отмечено повышение уровня ИЛ-8 до 402,8 [293; 527] пг/мл у больных РА по сравнению с группой контроля – 208,0 [206; 211] пг/мл, $p < 0,01$. Содержание СРБ у больных РА достоверно превышало показатели контроля: 19,67 [4,2; 27] мг/л против 2,8 [2,2; 3,3] мг/л, $p < 0,001$. Выявлены достоверные различия содержания СРБ у больных РА в зависимости от наличия АГ: 27,23 [8,6; 41] мг/л у лиц с АГ против 17,42 [4,2; 29,5] мг/л у лиц с ее отсутствием, $p < 0,01$. Достоверных различий по уровню ЭТ-1 среди больных РА в зависимости от наличия АГ не выявлено.

Выявлены положительные корреляции между маркерами активации сосудистого эндотелия, уровнем РФ и маркерами воспаления. Обнаружена статистическая зависимость между уровнем РФ и уровнем sVCAM-1 ($r = 0,58$, $p < 0,01$), РФ и ДЭ ($r = 0,56$, $p < 0,01$), а также между уровнем СРБ и sVCAM-1 ($r = 0,85$, $p < 0,01$), СРБ и ДЭ ($r = 0,87$, $p < 0,01$), СРБ и ФВ ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

Статистическая зависимость наблюдалась и между самими маркерами активации эндотелия: sVCAM-1 и ФВ ($r = 0,33$, $p < 0,05$); sVCAM-1 и ДЭ ($r = 0,9$, $p < 0,01$).

Достоверные положительные корреляции отмечались между DAS28 и РФ, между DAS28 и СРБ ($r = 0,65$, $p < 0,05$; $r = 0,4$, $p < 0,05$ соответственно), а также между DAS28 и маркерами активации эндотелия (sVCAM-1, ФВ): $r = 0,8$, $p < 0,05$; $r = 0,3$, $p < 0,05$ соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень ЭТ-1 превышал нормальные значения у больных РА, что свидетельствует о первичности эндотелиальной дисфункции. Данная тенденция согласуется с ранее полученными нами результатами [13].

Уровень ренина в плазме крови у больных РА с АГ оказался в 3 раза ниже, чем в контрольной группе (0,15 [0,06; 0,52] нг/мл/ч против 0,47 [0,2; 0,65] нг/мл/ч, $p < 0,05$). В группе больных РА без АГ уровень ренина достоверно не отличался от группы контроля: 0,62 [0,08; 0,38] нг/мл/ч

Таблица 2. Показатели суточного профиля АД (в мм рт. ст.) у пациентов с РА без АГ

Показатель	Группа РА без АГ (n=30, m±s)	Контрольная группа (n=28, m±s)	Достоверность различий, p
срСАД д	116,26±12,0	113,5±9,24	0,47
максСАД д	146,33±13,3	131,2±10,8	0,001
минСАД д	94,66±13,1	89,4±15,14	0,3
срДАД д	73±11	77,47±13,4	0,3
максДАД д	99,13 [95; 105]*	87 [83; 103]*	0,08
минДАД д	52,33 [44; 57]*	54 [46; 64]*	0,5
срСАД н	104,73±16,7	102,4±7,5	0,6
максСАД н	123,86±12,57	119,4±8,2	0,3
минСАД н	84,2±22,54	83,16±8,2	0,8
срДАД н	63,90±9,7	61,91±5,5	0,5
максДАД н	73,86±10,52	77,4±6,9	0,3
минДАД н	53,4 [44; 69]*	46 [41; 50]*	0,14

Примечание. Здесь и в табл. 3: ср – среднее, макс – максимальное, мин – минимальное значение; д – дневное, н – ночное АД.
*Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного интервала.

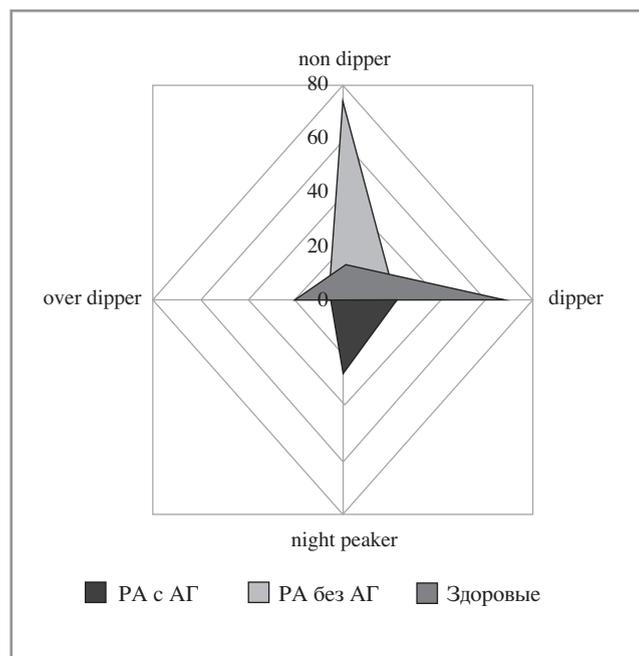
Таблица 3. Показатели суточного профиля АД у пациентов с РА

Показатель	Группа РА без АГ (n=30, m±s)	Группа РА с АГ (n=40, m±s)	Достоверность различий, p
Вариабельность САД д, мм рт. ст.	12,0±2,37	15,54±4,6	0,0093
Вариабельность ДАД д, мм рт. ст.	8,87±2,12	10,08±2,0	0,07
ИВ САД д, %	9,02 [0; 11]*	51,37 [26; 77]*	0,000007
ИВ ДАД д, %	9,53 [0; 11]*	40,29 [24; 54]*	0,00005
ИП САД д, %	2,11 [0; 6]*	10,87 [2; 15]*	0,0028
ИП ДАД д, %	3,7 [0; 5]*	5,02 [1; 7]*	0,05
Вариабельность САД н, мм рт. ст.	9,4±2,7	13,5±5,41	0,01
Вариабельность ДАД н, мм рт. ст.	6,06 [3,7; 11]*	9,03 [10; 17]*	0,0002
ИВ САД н, %	6,4 [0; 10]*	72,8 [62; 100]*	0,000001
ИВ ДАД н, %	8,6 [0; 15]*	53,71 [18; 86]*	0,000031
ИП САД н, %	1 [0; 3,55]*	18,83 [7; 27]*	0,0016
ИП ДАД н, %	1,9 [0; 6]*	6,79 [0,6; 11]*	0,021

против 0,47 [0,2; 0,65] нг/мл/ч, $p < 0,05$. Таким образом, для РА с АГ характерна тенденция к супрессии ренина. Причины гипоренинемии не ясны. Очевидно, этот факт может быть связан с продукцией сывороточных антител к ренину плазмы, а также, согласно данным А. Prasad и соавт., ЭТ-1 ингибирует базальную секрецию ренина в изолированных клубочках и кортикальных клетках почек крыс [25]. Однако достоверных корреляций уровня ренина крови и ЭТ-1 в данном исследовании у больных РА с АГ не обнаружено.

При сравнении показателей СМАД у больных РА без АГ и здоровых лиц не обнаружено достоверных различий в среднесуточных показателях АД, а также показателей нагрузки давлением как в дневные, так и в ночные часы (табл. 2).

При сравнении показателей СМАД у больных РА с АГ отмечалось достоверное повышение средних, минимальных и максимальных значений как САД, так и ДАД в дневные и ночные часы по сравнению с группой больных РА без АГ. Среднесуточные значения для САД превышали данный показатель на 16,5% и составили 139,16±15,9 мм рт. ст. у больных РА с АГ против 116,26±12,0 мм рт. ст. в группе без АГ ($p < 0,001$). Для ДАД это превышение соответствовало 14,1% (85,3±8,47 мм рт. ст. в группе РА с АГ против 73±11 мм рт. ст. у лиц без АГ при $p < 0,001$). САД выше 140 мм рт. ст. в дневное время выявлено у 100% больных данной группы.

**Типы суточного профиля АД у больных РА.**

В ночное время имели место более выраженные нарушения: среднее значение САД ночью составило $131,25 \pm 25,0$ мм рт. ст., а у больных без АГ этот показатель соответствовал $104,73 \pm 16,7$ мм рт. ст., $p < 0,001$. Максимальное САД ночью у больных РА с АГ составило $159,14 \pm 32,56$ мм рт. ст. против $123,86 \pm 12,57$ мм рт. ст. при $p < 0,001$ в группе РА без АГ. Среднее ДАД в ночное время суток у больных РА с АГ было выше на 21,6% ($81,62 \pm 12,59$ мм рт. ст. против $63,90 \pm 9,7$ мм рт. ст., $p < 0,001$ в группе больных без АГ).

Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении показателей нагрузки давлением: у больных РА с АГ отмечалось достоверное превышение индексов времени (ИВ) и площади (ИП) САД и ДАД в дневные и ночные часы. У данных больных выявлено достоверное повышение вариабельности САД и ДАД на протяжении всего времени мониторинга в сравнении с больными РА без АГ (табл. 3).

При оценке изменений циркадного ритма АД установлено, что процент снижения АД в ночное время как у больных РА с АГ, так и у больных РА без АГ по сравнению с контролем был меньше. Среди больных РА с АГ обнаружено достоверное уменьшение лиц с адекватным снижением АД ночью (20%) в сравнении с группой контроля (66%; $p < 0,05$). Преобладали больные с недостаточным ночным снижением АД (суточный индекс 0–10%), тип профиля «non-dipper» определялся у 46% больных РА с АГ, тогда как в группе здоровых лиц – только у 13% (см. рисунок).

Среди обследованных больных РА с АГ имелись пациенты с ночной гипертензией – тип профиля «night-peaker» (СИ отрицательный) выявлен у 25,5%, что, как известно, увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и является прогностически неблагоприятным фактором.

В группе контроля подобный тип профиля АД не встречался.

Увеличение степени системного воспалительного процесса при РА в виде повышения СОЭ и СРБ негативно влияет на показатели СМАД: возрастало максимальное САД днем ($r=0,3$; $p < 0,003$), максимальное ДАД днем ($r=0,36$; $p < 0,002$), минимальное ДАД днем ($r=0,31$; $p < 0,004$), максимальное САД ночью ($r=0,33$; $p < 0,002$). Уровень СОЭ положительно коррелировал со средним САД в ночное время ($r=0,40$; $p < 0,05$), максимальным и минимальным САД ночью ($r=0,35$ и $r=0,49$ при $p < 0,05$). Методом линейной корреляции установлены положительные взаимосвязи уровня СРБ с максимальным САД днем ($r=0,40$; $p < 0,05$), вариабельностью САД и ДАД днем ($r=0,46$; $p < 0,05$), а также средним САД ночью ($r=0,32$; $p < 0,05$) и минимальным САД в ночное время ($r=0,37$; $p < 0,05$). Наличие РФ в крови и степень его увеличения положительно коррелировали с показателями нагрузки давлением преимущественно в ночные часы (ИВ САД и ДАД ночь: $r=0,36$ и $r=0,46$ при $p < 0,05$). Таким образом, с усилением системного воспалительного процесса при РА уровень колебаний АД существенно увеличивался и появлялись прогностически неблагоприятные типы его суточного профиля. Реализация этого процесса связана с эндотелиальной дисфункцией. Уровень ЭТ-1 у больных РА с АГ положительно коррелировал с ИВ САД днем ($r=0,68$; $p=0,005$), минимальным САД ночью ($r=0,5$; $p < 0,03$) и максимальным ДАД ночью ($r=0,52$; $p < 0,02$), а также с ИВ ДАД ночью ($r=0,68$; $p=0,008$).

Обсуждение

Как показали наши исследования, АГ диагностирована у 57,1% больных при РА. АГ является модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Повышение АД при РЗ связано с наличием хро-

нического воспаления и аутоиммунных нарушений, метаболических нарушений и гиподинамии, имеют значение генетические факторы и использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [9, 10].

В настоящее время развитие научных технологий позволило выявить новые клеточные и молекулярные уровни патогенеза АГ. Рассматривается роль иммунной системы, стресса эндоплазматической сети, метаболической дисрегуляции и эпигенетических механизмов в патогенезе эссенциальной АГ [5]. В числе цитокинов, по-разному влияющих на развитие АГ при РЗ, фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-17. Регуляторные Т-клетки оказывают протективный ответ при АГ, по-видимому, через индукцию и образование ИЛ-10 [26]. АГ отнесена к предикторам кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у больных РЗ [3, 5]. В то же время отмечено, что взаимосвязь между активностью РА и уровнем АД изучена недостаточно [10]. Н.М. Никитина и А.П. Ребров показали, что АГ наблюдается достоверно чаще у больных с высокой активностью (61,8%), чем у пациентов с низкой активностью заболевания (18%) [7]. По данным Н.М. Никитиной и соавт., больные РА с АГ имели неблагоприятный профиль ночного САД по сравнению с больными с АГ и лицами группы контроля [21]. Более половины больных РА имели высокую вариабельность АД, у больных РА чаще фиксировали повышение АД в ночные часы («night-reaker»), что полностью согласуется с нашими данными.

В проведенном исследовании установлены взаимосвязи между ночным САД и уровнем СРБ и СОЭ, что также совпадает с результатами Н.М. Никитиной и соавт. [21]. При РА выявлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным повышением уровней маркеров эндотелиальной дисфункции: sVCAM-1 и концентрации АГ ФВ.

Можно полностью согласиться с заключением Д.С. Новиковой и соавт. о необходимости проведения проспективных исследований для определения особенностей лечения АГ и преимущества различных классов антигипертензивных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА [10].

В ходе исследования установлено, что течение РА сопровождается развитием дисфункции эндотелия, которая четко связана с РФ и иммунологическими маркерами воспаления.

Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом. Физиологическая роль ЭТ-1 заключается в перераспределении кровотока в неповрежденные сосуды с постепенным ремоделированием сосудистой сети (склерозом одних сосудов и гипертрофией других).

У больных РА васкулит и последующее прогрессирование склеротических изменений в сосудистой стенке приводят к развитию постепенно нарастающей эндотелиальной дисфункции с увеличением продукции ЭТ-1. Последний вызывает вазоконстрикцию сосудов с поврежденным эндотелием и перераспределение кровотока в интактные сосуды, что с течением времени приводит к ремоделированию сосудистой сети. Повышение АД через стимуляцию барорецепторов синокаротидной зоны снижает уровень секреции ренина. В данном исследовании доказана отрицательная корреляционная связь между уровнем секреции ренина и величиной как систолического, так и диастолического АД у больных РА. По мере прогрессирования склероза и повышения степени активности РА секреция ЭТ-1 увеличивалась, что проявлялось все более неадекватным повышением АД сначала в дневное, а потом и в ночное время суток.

В дальнейшем нарастание степени эндотелиальной дисфункции, увеличение выработки ЭТ-1, ремоделирование сосудов приводило к ослаблению депрессорных факторов

и явному преобладанию прессорных эффектов ЭТ-1. Следует отметить, что повышается ригидность сосудистой стенки, снижается ее чувствительность к вазодилатирующим воздействиям, происходит «снятие» барорецепторного депрессорного механизма в ночное время. Данные механизмы в совокупности приводят к развитию АГ у больных РА.

Заключение

При РА выявлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным повышением уровней таких маркеров, как sVCAM-1 и АГ ФВ. Отмечены положительные

корреляции между маркерами эндотелиальной дисфункции, РФ и показателями иммунного воспаления, указывающие на патогенетическую роль активации эндотелия в течении аутоиммунного воспалительного процесса при РА. Дисфункция эндотелия приводила к нарушению суточного профиля АД.

Полученные данные свидетельствуют о том, что СМАД можно использовать для ранней диагностики АГ у больных РА. Высокая частота АГ при РА определяет проведение агрессивного скрининга и тщательного контроля АД с более ранним назначением гипотензивной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15-21 [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
2. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133-40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
3. Мясоедова Е.Е., Обжерина С.В., Рубцова О.А., Мясоедова С.Е. Предикторы кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у больных ревматоидным артритом. *Клиническая медицина*. 2012;6:46-51 [Myasoedova EE, Obzherina SV, Rubtsova OA, Myasoedova SE. Predictors of cardiovascular and cerebral complications in patients with rheumatoid arthritis. *Klinikal Medicine*. 2012;6:46-51 (In Russ.)].
4. Бокарев И.Н. Артериальная гипертония: современный взгляд на проблему. *Клиническая медицина*. 2015;93(8):65-70 [Bokarev IN. Arterial hypertension: a modern view of the problem. *Klinikal Medicine*. 2015;93(8):65-70 (In Russ.)].
5. Харченко Е.П. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):100-4 [Kharchenko EP. Arterial hypertension: An expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations. *Therapeutic Archive*. 2015;87(1):100-4 (In Russ.)].
6. López-Mejías R, Castañeda S. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev*. 2016;16:171-9.
7. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):29-34 [Nikitina NM, Rebrov AP. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive*. 2009;81(6):29-34 (In Russ.)].
8. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2009;3:4-11 [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, Mach ES, Nasonov EL. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):4-11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1306>
9. Panoulas VF, Metsios GS, Pate AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;2:152-8.
10. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертония при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52-68 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):52-68 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574>
11. de Groot L, Jager NA. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology*. 2015;54:1257-61. doi: 10.1093/rheumatology/keu459
12. Шилкина Н.П., Бутусова С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматического профиля. *Клиническая медицина*. 2013;91(4):58-61 [Shilkina NP, Butusova SV. Endothelial dysfunction in rheumatic patients. *Klinikal Medicine*. 2013;91(4):58-61 (In Russ.)].
13. Бутусова С., Шилкина Н. Ранняя диагностика поражения эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом. *Врач*. 2014;5:67-9 [Butusova S, Shilkina N. Age special features of endothelium damage in patients with rheumatoid arthritis. *Vrach*. 2014;5:67-9 (In Russ.)].
14. Klimek E, Skalska A. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:ID681635. doi: 10.1155/2014/681635
15. Routledge FS, Hinderliter AL. Endothelial function in postmenopausal women with nighttime systolic hypertension. *Menopause*. 2015; 8:857-63.
16. Verhoeven F, Prati C, Boulahdour H, et al. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis Research Therapy*. 2016;18:258.
17. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н. и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;85(2):111-6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, Chercasova MV, Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. Multiparameter of biomarkers in the laboratory diagnosis of the early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;85(2):111-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-636
18. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):72-8 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-72-78
19. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>
20. Шилкина Н.П., Столярова С.А., Юнонин И.Е., Дряженкова И.В. Особенности нейрогуморальной регуляции артериального давления у больных ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):37-40 [Shilkina NP, Stolyarova SA, Yunonin IE, Dryazhenkova IV. Neurohumoral regulation of blood pressure in rheumatic patients. *Therapeutic Archive*. 2009;81(6):37-40 (In Russ.)].
21. Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Суточное мониторирование артериального давления как метод ранней диагностики артериальной гипертонии у больных ревматоидным артритом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(4):29-34

- [Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. Blood pressure ambulatory monitoring as a method for early hypertension diagnostics in rheumatoid arthritis patients. *Russ J Cardiol.* 2017;22(4):29-34 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-29-34>
22. Weber T, Wassertheurer S. Relationship between 24 hour ambulatory central blood pressure and left ventricular mass - a prospective multi-center study. *J Hypertension.* 2016;34(Suppl. 1) – ISH 2016. – Abstract Book: 210-211.
23. Chen CT, Li Y. Association between ambulatory systolic blood pressure during the day and asymptomatic intracranial arterial stenosis. *Hypertension.* 2014;63:61-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01838
24. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л. и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертонией и без нее. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):24-9 [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Therapeutic Archive.* 2015;87(4):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587424-29
25. Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, et al. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1579-86.
26. Harrison DG. The Mosaic Theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *J Amer Soc Hypertension.* 2013;7(1):68-74. doi:10.1016/j.jash.2012.11.007

Поступила 09.08.2018