

На правах рукописи

Романова Татьяна Александровна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.04 Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: ***Никитина Наталья Михайловна,***
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: ***Бабаева Аида Руфатовна,***
доктор медицинских наук, профессор;
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
заведующий кафедрой факультетской терапии;
Боровкова Наталья Юрьевна,
доктор медицинских наук, доцент;
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____ 2018 года в часов на заседании диссертационного совета Д.208.094.05 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу г. Саратов ул. 53 Стрелковой Дивизии 6/9, к. 5 и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан «___»_____2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Большинство факторов сердечно-сосудистого риска реализуют свое влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений через воздействие на сосудистую стенку. Широко изучается роль артериальной ригидности (АР) как интегрального показателя оценки сердечно-сосудистого риска [Van Bortel, 2012; Васюк Ю.А., 2016]. Учитывая высокую лабильность показателей, представляет интерес суточное мониторирование артериальной ригидности.

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространённых воспалительных заболеваний суставов с высоким кардиоваскулярным риском [Agca A., 2017; Symmons D.P., 2011]. Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущее место среди факторов сердечно-сосудистого риска у больных РА [Повасарис Н., 2010; Ребров А.П., 2011; Dougados M., 2014; Никитина Н.М., 2016]. Недостаточное число работ посвящено изучению взаимосвязей между суточным профилем артериального давления (АД), параметрами ригидности артерий и болезнь-специфическими факторами риска, ассоциированными с РА (выраженностью воспаления, продолжительностью основного заболевания и приемом противоревматической терапии, характером болевого синдрома), наличием тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с РА. До настоящего времени не изучено клинико-диагностическое значение суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и артериальной ригидности у больных РА с наличием и в отсутствии АГ, что определяет актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы

Разработаны рекомендации по ведению пациентов с АГ. Суточное мониторирование АД широко используется для ранней диагностики гипертензии в общей популяции [Чазова И.Е., 2015]. У больных с ревматическими заболеваниями СМАД используется реже, не определена частота встречаемости изолированной амбулаторной («маскированной») гипертензии (МАГ).

Данные по оценке показателей суточной ригидности сосудистой стенки при различных хронических заболеваниях весьма ограниченные. По результатам проведенных исследований, показатели смертности при РА сопоставимы с таковыми при лимфогранулематозе, сахарном диабете, тяжелых формах ишемической болезни сердца [Kitas G.D., 2003; van Halm V.P., 2009]. На показатели сердечно-сосудистой смертности у больных РА оказывают влияние как традиционные, так и болезнь-специфические факторы риска, а также выраженность тревожно-депрессивных расстройств [Treharne G.L., 2007; Лисицына Т.А., 2011].

Наличие «маскированной» АГ усугубляет общий кардиоваскулярный риск у больных РА за счет увеличения жесткости сосудистой стенки и нарушения вазорегулирующей функции эндотелия. Недостаточно изучены взаимосвязи между параметрами суточного профиля артериального давления, артериальной ригидности и традиционными, болезнь-специфическими факторами риска, выраженностью тревожно-депрессивных расстройств у больных РА.

Таким образом, определение клинико-диагностического значения показателей суточного профиля артериального давления и артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствии артериальной гипертензии является актуальной междисциплинарной проблемой.

Цель исследования

Определить клинико-диагностическое значение показателей суточного профиля артериального давления и артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Изучить параметры суточного мониторинга артериального давления у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствии артериальной гипертензии.

2. Исследовать показатели суточного мониторинга жесткости артерий у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствии артериальной гипертензии.

3. Установить взаимосвязи между суточным профилем артериального давления и жесткости артерий с традиционными факторами кардиоваскулярного риска.

4. Оценить взаимосвязи между суточным профилем артериального давления, жесткости артерий и болезнь-специфическими факторами кардиоваскулярного риска (активностью ревматоидного артрита, нейропатическим компонентом болевого синдрома в суставах), выраженностью тревожно-депрессивных расстройств.

Научная новизна

Определена частота встречаемости «маскированной» гипертензии у женщин с ревматоидным артритом без сердечно-сосудистых заболеваний по данным СМАД. Впервые показано, что наличие высокой активности, раннего дебюта РА и нарушение эластических свойств артерий могут являться предикторами развития «маскированной» гипертензии у больных РА.

Впервые выявлено повышение суточных параметров артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствие артериальной гипертензии. В результате комплексной оценки циркадных изменений показателей ригидности зафиксировано увеличение жесткости сосудов у пациенток с РА в ночные часы, а также по мере увеличения продолжительности и тяжести основного заболевания.

Выявлены взаимосвязи между суточными показателями артериальной ригидности и болезнь-специфическими кардиоваскулярными факторами риска – возрастом пациента в дебюте и длительностью основного заболевания, продолжительностью приема базисной противовоспалительной терапии, выраженностью воспаления, количеством болезненных и припухших суставов.

В работе продемонстрированы взаимосвязи нейропатического компонента боли (НКБ), выраженности тревожно-депрессивных расстройств с суточными показателями давления и жесткости артерий.

Теоретическая и практическая значимость

Обоснована необходимость проведения суточного мониторинга артериального давления больным РА в связи с частым выявлением у них «маскированной» гипертензии.

Выделены группы больных РА с повышенным риском развития нарушений суточной артериальной ригидности: пациенты с сохранением умеренной или высокой активности заболевания, длительно принимающие нестероидные противовоспалительные препараты, с ранним началом РА, имеющие НКБ и тревожно-депрессивные расстройства.

Включение в план обследования больных РА суточного мониторинга артериального давления и жесткости артерий будет способствовать ранней диагностике скрытой артериальной гипертензии и нарушений жесткости сосудистой стенки, что расширит возможности для оценки кардиоваскулярного риска у больных РА.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите может протекать субклинически (33,3% больных ревматоидным артритом без гипертензии имеют «маскированную» гипертензию), что обуславливает необходимость выполнения суточного мониторинга артериального давления у больных ревматоидным артритом. Активность основного заболевания может являться предиктором развития «маскированной» гипертензии.

2. Для больных ревматоидным артритом в отсутствии артериальной гипертензии характерны нарушения суточного профиля артериального давления и артериальной ригидности.

3. Наиболее значимыми факторами риска увеличения суточных показателей артериальной ригидности являются возраст, наличие артериальной гипертензии, ранний дебют ревматоидного артрита, умеренная или высокая активность заболевания, выраженность воспаления, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

4. Наличие нейропатического компонента боли у больных ревматоидным артритом вне зависимости от наличия артериальной гипертензии ассоциируется с повышением ригидности сосудов. Имеются взаимосвязи между суточным профилем артериального давления, артериальной ригидности и выраженностью тревожно-депрессивных расстройств.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации используются при проведении практических занятий со студентами 6-го курса, включены в материалы лекционных курсов на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Результаты исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов настоящего исследования обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением достаточного объема лабораторных и инструментальных методов обследования с использованием критериев доказательной медицины. В процессе исследования применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что все материалы диссертационного исследования получены лично автором и являются достоверными. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования, включая написание текста настоящей диссертации.

Материалы диссертационного исследования представлены на XV юбилейной Северо-западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2015» (Санкт-Петербург, 2015), XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016), VII Съезде ревматологов России с международным участием (Москва, 2017), Европейском конгрессе EULAR (Мадрид, 2017).

Публикации

Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в девятнадцати опубликованных работах, в том числе в шести статьях в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий и рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, трех работ – в материалах международных конгрессов.

Связь темы диссертации

с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, комплексной теме кафедры госпитальной терапии лечебного факультета: «Фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза, профилактика, создание новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля» (115021010145). Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 Внутренние болезни (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 66 отечественных и 123 зарубежных источника, 63 (33%) работ из которых были опубликованы за последние пять лет.

Текст диссертации изложен на 131 странице, содержит 9 рисунков, 29 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 106 больных РА, проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с 2014 по 2016 г.

Критериями включения в исследование больных РА являлись женский пол, возраст от 45 до 74 лет, достоверный диагноз РА (ACR (1987) или ACR/EULAR (2010)), прием стабильной базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) в течение не менее 4 недель, прием глюкокортикоидов менее 7,5 мг в пересчете на преднизолон, умеренная и высокая степени активности РА (DAS28 > 3,2).

Критериями исключения из исследования больных РА являлись курение, сахарный диабет, вторичная АГ, ассоциированные с АГ клинические

состояния, врожденные аномалии развития сердца и сосудов, анамнестические указания на наличие вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и / или С, сепсиса, инфекционного эндокардита, туберкулеза, хронические заболевания в фазе обострения, беременность, лактация, онкологические и лимфопролиферативные заболевания.

Суточное мониторирование АД и АР проводилось у 75 больных РА, сопоставимых по полу и возрасту с общей группой больных РА.

Средний возраст пациенток составил $55,49 \pm 6,45$ лет, средний возраст дебюта РА – 47 [39; 53] лет, средняя продолжительность РА – 8 [3,75; 16,25] лет. Серопозитивный вариант РА встречался у 65,8% больных. Среди обследованных у 39 (36,7%) пациенток выявлены различные системные (внесуставные) проявления РА. У 82 (77,3%) пациенток диагностирован эрозивный артрит II–IV рентгенологической стадии по классификации Штейнброекера, у 24 (22,6%) была неэрозивная I стадия. Большая часть лиц с РА имела II функциональный класс (50,9%), реже – III (39,6%), отдельные пациенты соответствовали I функциональному классу (9,4%).

Преобладали пациенты с развернутой стадией РА (59 случаев, или 55,6%), у 9 (8,4%) пациенток диагностирована ранняя стадия, у 38 (35,8%) – поздняя стадия. У 57 (53,7%) пациенток выявлялись осложнения РА.

Большинство больных РА (58 случаев, или 59,79%) в качестве БПВТ получали метотрексат, сульфасалазин – 13 (13,7%), аминохинолиновые производные (гидроксихлорохин) – 2 (2%), лефлуномид – 3 (2,9%), циклофосфамид – 3 (2,9%), азатиоприн – 1 (1%) пациентка. У части больных использовались комбинации различных БПВТ. На момент обследования 82 (77,3%) пациентки получали различные нестероидные противовоспалительные препараты, из них 53 (64,63%) больных более 4 раз в неделю. глюкокортикоиды принимали 77 (79,3%) пациенток. При наличии АГ антигипертензивную терапию регулярно получали 92% больных РА.

Группу сравнения составили 30 женщин с эссенциальной АГ (ЭАГ) (средний возраст – $55,9 \pm 6,2$ года). Группа контроля включала 22 практически здоровых добровольца (женщины, средний возраст – $54,13 \pm 6,25$ года). Пациентки основной группы, группы сравнения и лица группы контроля были сопоставимы по возрасту.

Все больные подписали письменное информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ.

Всем больным выполняли общеклиническое обследование, включающее лабораторное исследование (общий, биохимический анализы крови), электрокардиографию, доплерэхокардиографию.

Оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS 28 [Prevo M.L., 1995; van der Heijde D, 1990], оценку боли – по визуальной аналоговой шкале [Huskisson E.C., 1974], определяли выраженность системного воспаления (исследовали уровень ВЧ-СРБ, СОЭ), проводили иммунологическое обследование (определяли ревматоидный фактор и / или антитела к модифицированному цитруллинированному виментину). Для выявления факторов риска развития и диагностики сердечно-сосудистой патологии проводили анкетирование, исследовали уровень общего холестерина, глюкозы крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [Levey A.S., 2009].

Для диагностики АГ использовали «офисное» измерение АД по методу Короткова и СМАД с использованием монитора ВPlab (Россия), суточное мониторирование жесткости сосудов осуществлялось с использованием дополнительного программного обеспечения Vasotens монитора ВPlab, способ регистрации пульсовых волн которого основан на методе осциллографии. В связи с зависимостью некоторых показателей АД от текущего давления и пульса, данные показатели были рассчитаны после приведения к АД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд. / мин. Артериографом ВPlab был автоматически произведен расчет риска развития ишемической болезни сердца на основании величины артериальной жесткости ($ASI > 209$ мм рт.ст.).

У всех больных РА рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), модифицированный индекс SCORE для больных РА (SCORE / EULAR).

Количественную оценку степени выраженности нейропатической боли проводили с помощью диагностического опросника DN-4 (2011), выраженности ситуативной (СТ) и личностной тревожностей (ЛТ) с использованием опросника Спилбергера – Ханина (1976), наличия депрессивных расстройств по госпитальной шкале Цунга.

Методы статистической обработки материала. При обработке данных использовали методы описательной статистики, характер распределения оценивался графическим методом. Характер распределения считали нормальным при значении $p > 0,05$. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для показателей с нормальным распределением признака. При отсутствии нормального распределения значения признака представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

[25%; 75%] (Me [25%; 75%]). При нормальном распределении использовали критерий t : парный – при изучении динамики показателей внутри группы, непарный – при сравнении независимых выборок (между исследовавшимися группами). При изучении показателей с распределением, отличавшимся от нормального, применяли критерии Вилкоксона и Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ (с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена). Коэффициент корреляции считали значимым при $p < 0,05$. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суточный профиль артериального давления у больных ревматоидным артритом

Из 106 обследованных женщин с РА у 58 (54,7%) была выявлена АГ, более чем у половины из них (у 32 пациенток, или 55,17%) артериальная гипертензия дебютировала на фоне имеющегося РА.

У 48 женщин с РА не было указаний на повышение АД в анамнезе, не выявлялась АГ при 3-кратном «офисном» измерении АД, из них 36 пациенткам было выполнено СМАД, по данным которого у 12 (33,3%) больных выявлена «маскированная» гипертензия, у 24 (66,7%) больных зафиксирована нормотония. Больные РА с МАГ составили отдельную группу и были исключены из дальнейшего анализа группы больных РА без АГ.

Фактическая частота встречаемости АГ у обследованных больных РА составила 66%, из них 11,4% больных не знали о наличии у них гипертензии, 57,8% пациентов не контролировали АД, только 9% получали 3-компонентную антигипертензивную терапию.

Мы проанализировали наличие и выраженность традиционных факторов риска у обследуемых всех групп. Абдоминальное ожирение достоверно чаще встречалось у пациенток с АГ как изолированной (79,2%), так и при РА (75%), чем у нормотензивных больных РА (20%) и у лиц с «маскированной» АГ (50%) ($p < 0,05$). В целом гиперхолестеринемия установлена у 73% больных РА. У 93,3% больных РА с АГ, у 50% больных РА с МАГ ($p < 0,05$) и у 66% больных РА без гипертензии выявлена наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям. У 23,2% больных при сочетании РА и АГ, у 33,3% пациенток с ЭАГ выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,16$), что было достоверно чаще, чем у больных РА с МАГ (10%) ($p < 0,05$). У больных РА без АГ снижение данного показателя зафиксировано не было.

Для суточного профиля АД пациенток РА без АГ характерно отсутствие адекватного ночного снижения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), более чем у половины больных зафиксировано или повышение ночного САД или недостаточная степень его снижения относительно дневного (найт-пикеры – 33,3%, нон-дипперы – 37,3%). У 33,3% и у 58% больных РА зафиксированы пограничные значения индексов нагрузки САД и ДАД (рассчитанные по индексу времени) соответственно. Более половины больных имели неудовлетворительные показатели утренней динамики АД. Высокая вариабельность АД, в том числе САД в ночные часы, чаще была зафиксирована в группе больных с РА без АГ по сравнению с практически здоровыми добровольцами (8,3 и 0% соответственно; $p = 0,06$).

У пациенток с РА без АГ выявлены взаимосвязи между продолжительностью приема БПВТ, глюкокортикоидов и уровнем дневного САД ($\rho = 0,46$, $p < 0,05$), вариабельностью ночного САД ($\rho = 0,46$, $p < 0,05$), взаимосвязи между продолжительностью менопаузы и уровнем ночного САД ($\rho = 0,61$, $p < 0,05$).

Чем раньше дебютировал РА, тем выше среднедневное САД, ДАД ($\rho = -0,42$ и $\rho = -0,5$ соответственно, $p < 0,05$), а скорость и величина утреннего подъема САД были взаимосвязаны с числом болезненных суставов ($\rho = 0,71$ и $\rho = 0,67$ соответственно, $p < 0,05$).

Больные с сочетанием РА и АГ, больные группы сравнения имели сопоставимые значения среднедневного АД (132,1 / 80,7 и 126,9 / 78 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$). При этом у пациенток с РА зафиксировано более высокое САД, ДАД в ночной период (128,3 / 73,7 и 118 / 68,5 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$), что сопровождалось увеличением числа лиц, имеющих повышенный индекс времени САД ночью (84,2% больных РА с АГ и 57,14% больных с ЭАГ, $p = 0,008$).

Самые высокие значения ночного АД имели больные РА с МАГ (137 / 84 мм рт.ст.) как по сравнению аналогичными показателями больных РА в сочетании с АГ (128,3 / 73,7 мм рт. ст.), так и по сравнению с АД у больных ЭАГ (118 / 68,5 мм рт. ст.) ($p < 0,05$), что может быть связано с отсутствием антигипертензивной терапии у больных РА со скрытой АГ.

При сопоставимых средних значениях степени ночного снижения САД среди больных с РА преобладали найт-пикеры (31,5% больных РА с АГ и 58,3% больных РА с МАГ) по сравнению с больными ЭАГ (10%) ($p < 0,001$), преобладали и пациентки с устойчивым повышением ДАД в ночные часы (12,8% больных РА с АГ и 3,3% больных ЭАГ, $p < 0,01$).

Каждая вторая больная с РА вне зависимости от времени установления АГ по степени ночного снижения ДАД являлась нон-диппером (46,15%

пациенток с РА и АГ и 58,3% больных с РА и МАГ), а каждая седьмая пациентка – найт-пикером (12,8 и 16,6% соответственно).

Средние значения вариабельности САД (день / ночь) у больных РА с МАГ превышали нормальные показатели ($15,25 \pm 7,2$ и $15,88 \pm 7,75$ мм рт. ст. соответственно). Более 60% больных РА имели высокую вариабельность АД, а самый высокий уровень ночной вариабельности САД был у больных РА с МАГ (72%). У больных РА при наличии АГ и МАГ выявлены взаимосвязи между уровнем ночного САД и СОЭ, ВЧ-СРБ ($p = 0,64$ и $p = 0,36$ соответственно, $p < 0,05$). Активность РА может являться предиктором развития МАГ у больных РА.

Утренняя динамика АД (величина и скорость утреннего подъема АД) была сопоставима у больных всех сравниваемых групп. Однако повышение утреннего подъема САД по Карио чаще было зафиксировано среди больных РА при наличии МАГ по сравнению с больными ЭАГ (33,3 и 5,88%, $p = 0,05$).

Суточное мониторирование ригидности артерий у больных ревматоидным артритом

У больных РА регистрировали достоверно более высокие значения АР (табл. 1): максимального времени нарастания АД ($dPdt_{max}$), приведенного и амбулаторного индексов ригидности сосудов (ASI 100 и ААСИ соответственно) и времени распространения отраженной волны в аорте (RWTT 100) по сравнению с показателями у лиц контрольной группы.

Повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте (в норме $PWV_{ao} 100 < 10$ м/с) зарегистрировано у 78% больных, каждая третья больная РА имела повышенные значения $Aix 75$ ($> -10\%$), а патологические значения среднего (в норме $ASI < 81$ мм рт. ст.) и амбулаторного индексов ригидности (в норме $AASI < 0,7$ усл. ед.) выявлено у 9,3 и 13,3% пациенток соответственно.

$Aix 75$ и $PWV_{ao} 100$ были сопоставимы у больных РА и практически здоровых добровольцев, но, среди больных РА было существенно больше лиц с патологическими значениями данных индексов ($p < 0,001$).

Таблица 1

Результаты анализа пульсовой волны у больных ревматоидным артритом ($n = 75$) и у лиц группы контроля ($n = 22$) ($M \pm s$, $Me [Q25; Q75]$)

Показатель	РА ($n = 75$)	Группа контроля ($n = 22$)
Средний $Aix 75$, %	-14 [-23; -4]	-22,5 [-33,5; -13]
Средний ASI 100, мм рт. ст.	147 [126,5; 171]**	107,5 [103; 115]
Средний ААСИ, усл. ед.	0,45 [0,35; 0,59]**	0,31 [0,21; 0,36]
Средняя $PWV_{ao} 100$, м / с	10,7 [10,1; 11,3]	10 [9,25; 11]

Показатель	РА ($n = 75$)	Группа контроля ($n=22$)
Среднее RWTT 100, мс	137 [128; 145,5]*	148 [141,75; 154,75]
Среднее dPdt _{max} , мм рт. ст. / с	470,5 [391,75; 584,75]**	310,5 [282,5; 341,5]
Число лиц с повышенным и патологическим Aix 75, n (%)	29 (38,6)*	4 (18)
Число лиц с патологическим ASI 100, n (%)	7 (9,3)	0
Число лиц с патологическим AASI, n (%)	10 (13,3)*	0
Число лиц с патологической PWV ao 100, n (%)	59 (78)**	7 (31,8)

Примечание. Различия между группами достоверны: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

По мере увеличения длительности РА отмечено статистически значимое нарастание величины некоторых показателей жесткости артерий (ASI 100, dPdt_{max}) ($p < 0,01$).

При сочетании РА и АГ изменения суточной ригидности артерий нарастают. У больных РА с АГ выявлено статистически значимое повышение величины AASI по сравнению с больными РА и МАГ ($0,5 \pm 0,2$ и $0,37 \pm 0,14$ соответственно, $p = 0,03$) и больными ЭАГ ($0,5 \pm 0,2$ и $0,38 \pm 0,15$ соответственно, $p = 0,01$). Величина AASI у больных РА без гипертензии была выше, чем у лиц группы контроля ($0,48 \pm 0,2$ и $0,29 \pm 0,17$ соответственно, $p = 0,00001$).

Патологические значения AASI ($> 0,07$) были зарегистрированы у 13,15% больных РА с АГ и у 16,6% больных РА без АГ. У лиц группы контроля патологические значения данного показателя не выявлялись ($p < 0,01$).

Индекс суточной ригидности ASI 24 был максимальным у больных РА с АГ. Средний ASI 24 у больных РА без АГ был выше, чем у лиц группы контроля (128,5 [122; 139] и 125 [114,75; 12] мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$). Эти различия сохранялись и при приведении данного показателя к единому АД и пульсу (ASI 100, 24) (121 [118; 129] и 107 [103; 115] мм рт. ст. соответственно, $p < 0,01$).

У лиц группы контроля отмечено увеличение RWTT 100 (148 [141,75; 154,75] мс) как по сравнению с больными РА и АГ, так и по сравнению с больными ЭАГ (133 [126; 143] и 132,5 [128,25; 143] мс соответственно, $p < 0,01$), что отражает повышенную АР у пациенток с РА и больных группы сравнения.

У больных РА с наличием и отсутствием АГ, у больных с ЭАГ выявлено повышение dPdt_{max} по сравнению с показателями в группе контроля ($p < 0,01$). У больных РА без АГ по сравнению с лицами группы контроля зафиксированы изменения, демонстрирующие увеличение АР, по данным суточного мониторирования (AASI, dPdt_{max}, ASI, ASI 100, RWTT 100).

При анализе циркадного ритма у больных РА с наличием АГ выявлено ухудшение ночных значений по сравнению с дневными значениями RWTТ (ночью 129 [118,5; 135] мс, днем 135 [129; 145,5] мс, $p < 0,05$), среднего ASI (ночью 168 [149; 220] мм рт. ст., днем 149 [135; 158] мм рт. ст., $p < 0,01$). У пациенток с РА выявлен нормальный циркадный ритм PWV_{ао} и dPdt_{max}. Однако изменения значений RWTТ 100, A_{ix}, A_{ix} 75, ASI в ночные часы демонстрируют увеличение AP у больных с суставной патологией.

Высокий риск развития ишемической болезни сердца, рассчитанный артериографом, был зарегистрирован у 15,78% больных РА с АГ, больные РА без гипертензии и в сочетании с «маскированной» АГ были отнесены к группе среднего риска ($p < 0,01$).

Предикторы нарушений суточного ритма артериального давления и жесткости артерий у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствии артериальной гипертензии

У больных РА в сочетании с гипертензией были выявлены взаимосвязи различных параметров суточной AP с возрастом ($\rho = 0,36-0,41$), уровнем САД/ДАД ($\rho = 0,42-0,76$), вариабельностью ночного САД ($\rho = 0,31$), пульсовым АД ($\rho = 0,43-0,73$) ($p < 0,05$ для всех случаев).

У пациенток с РА при наличии МАГ были выявлены статистически значимые корреляции AASI и возраста ($\rho = 0,65$); ASI 100, PWV_{ао} 100 и вариабельности ночного САД ($\rho = 0,7$ и $\rho = 0,58$ соответственно); ASI 100 и пульсового АД ($\rho = 0,7$) ($p < 0,05$ для всех случаев).

У пациенток с РА без АГ, по данным суточного мониторирования, жесткость сосудов, помимо перечисленных традиционных факторов риска, была взаимосвязана с индексом массы тела ($\rho = 0,48-0,62$), объемом талии ($\rho = 0,67$) и длительностью менопаузы ($\rho = 0,6$) ($p < 0,05$ для всех случаев). Больные РА вне зависимости от наличия или отсутствия гипертензии имели взаимосвязи между величиной риска по шкале SCORE / EULAR и возрастом пациента в дебюте РА, длительностью менопаузы, пульсовым АД ($p < 0,05$). У больных РА без АГ отмечено нарастание значения индекса SCORE / EULAR по мере увеличения СОЭ ($\rho = 0,39$) и выраженности нейропатического компонента боли ($\rho = 0,49$), у больных РА с МАГ – по мере увеличения DAS 28 ($\rho = 0,77$) ($p < 0,05$ для всех случаев).

У пациенток с сочетанием РА и АГ выявлены взаимосвязи между показателями жесткости артерий и маркерами воспаления: между ASI 100, AASI, A_{ix}75, dPdt_{max} и СОЭ ($\rho = 0,45-0,7$); AASI и DAS28, уровнем ВЧ-СРБ ($\rho = 0,53$ и $\rho = 0,66$ соответственно) ($p < 0,05$ для всех случаев).

Аналогичные взаимосвязи были выявлены как у больных РА при наличии МАГ: между PWV_{ao} 100 и СОЭ ($\rho = 0,73$), ВЧ-СРБ ($\rho = 0,83$), кратностью приема нестероидных противовоспалительных препаратов ($\rho = 0,62$), так и у пациенток РА без гипертензии: между PWV_{ao} 100 и DAS28, числом припухших суставов ($\rho = 0,6$ и $\rho = 0,58$ соответственно) ($p < 0,05$ для всех случаев).

У больных РА определяли наличие НКБ как составляющей хронического болевого синдрома. Нейропатическая боль выявлена у 30 (42,8%) пациенток с РА. При сравнении средних значений показателей АР у больных РА в зависимости от наличия НКБ установлено, что большинство характеристик суточного профиля жесткости артерий у больных обеих групп были сопоставимы, однако средние значения АASI были выше у пациенток с наличием НКБ (0,49 [0,42; 0,57] и 0,386 [0,33; 0,53] соответственно, $p < 0,05$).

Оценка частоты встречаемости и выраженности тревожно-депрессивных расстройств проводилась у 80 больных: высокий уровень СТ отмечен у каждой третьей больной РА (26 случаев, или 32,5%), а ЛТ у каждой второй (42 случая, или 52,5%) пациентки.

Средние значения уровня депрессии (УД) были достоверно выше у больных с сочетанием РА и АГ по сравнению со здоровыми добровольцами ($42,9 \pm 8,62$ и $37,9 \pm 9,44$ балла соответственно, $p < 0,05$), что сопровождалось закономерным увеличением числа лиц с патологическими значениями УД среди больных РА с АГ (21,6%) и с сочетанием РА и МАГ (20%) по сравнению с обследованными других групп ($p < 0,05$).

У женщин с РА без АГ выраженность тревоги и депрессии была взаимосвязана с DAS28 ($\rho = 0,77$), у больных с сочетанием РА и МАГ – с длительностью РА ($\rho = 0,66$), ($p < 0,05$ для всех случаев).

У больных РА с наличием и в отсутствии АГ выраженность тревожно-депрессивных расстройств была взаимосвязана с некоторыми показателями артериальной ригидности, по данным суточного мониторирования (RWTT 100) (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязи между тревожно-депрессивными расстройствами и показателями артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом ($p < 0,05$)

	РА и АГ (n = 41)			РА без АГ (n = 29)		
	СТ	ЛТ	УД	СТ	ЛТ	УД
PWV _{ao} 100	–	–	–	0,65	–	0,55
RWTT 100	–0,36	–0,36	–0,41	–0,52	–0,55	–0,48

У больных РА без АГ, помимо этого, были выявлены взаимосвязи между СТ, УД и величиной PWV_{ao} 100.

У больных с сочетанием РА и АГ выявлены взаимосвязи между СТ и величиной утреннего подъема САД ($\rho = 0,45$), вариабельностью дневного и ночного САД ($\rho = 0,38$ и $\rho = 0,39$ соответственно); выраженностью ЛТ и скоростью утреннего подъема САД ($\rho = 0,42$). У больных с сочетанием РА и МАГ обнаружена взаимосвязь между СТ и индексом времени ночного САД ($\rho = 0,68$) ($p < 0,05$ для всех случаев).

ВЫВОДЫ

1. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом может протекать субклинически: 33,3% пациенток с ревматоидным артритом без гипертензии имели «маскированную» артериальную гипертензию, выявленную по данным суточного мониторирования артериального давления, а общая распространенность артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом достигла 66%.

2. Суточный профиль артериального давления у больных ревматоидным артритом без гипертензии характеризуется повышением систолического и диастолического артериального давления в ночные часы (найт-пикеры), высокой вариабельностью АД (более 60% больных ревматоидным артритом). Самый высокий уровень ночной вариабельности систолического артериального давления наблюдается у больных ревматоидным артритом с «маскированной» гипертензией.

3. У больных ревматоидным артритом без гипертензии выявлены взаимосвязи суточного профиля артериального давления с числом болезненных суставов, продолжительностью приема базисной противовоспалительной терапии и глюкокортикоидов, возрастом больного в дебюте основного заболевания. При сочетании ревматоидного артрита и артериальной гипертензии выявлены взаимосвязи между уровнем ночного систолического артериального давления и маркерами воспаления. Отмечен рост скорости и величины утреннего подъема артериального давления по мере увеличения числа болезненных суставов. Активность ревматоидного артрита может являться предиктором развития «маскированной» артериальной гипертензии.

4. По данным суточного мониторирования повышение жесткости артерий у больных ревматоидным артритом встречается чаще, чем у больных эссенциальной артериальной гипертензией. При сочетании ревматоидного артрита и артериальной гипертензии, а также при увеличении длительности и тяжести основного заболевания изменения суточной ригидности артерий нарастают.

5. Предикторами повышения суточной артериальной ригидности при ревматоидном артрите являются как традиционные факторы риска (возраст, уровень артериального давления, вариабельность ночного систолического артериального давления, пульсовое давление), так и болезнь-специфические факторы (выраженность воспаления, активность, возраст дебюта и длительность основного заболевания, продолжительность приема базисной противовоспалительной терапии).

6. У больных ревматоидным артритом с наличием нейропатического компонента боли выявлено повышение амбулаторного индекса ригидности сосудов. Показатели утренней динамики и вариабельности артериального давления, некоторые параметры артериальной ригидности (приведенные скорость распространения пульсовой волны в аорте и время распространения отраженной волны), по данным суточного мониторирования, взаимосвязаны с выраженностью тревожно-депрессивных расстройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ревматоидным артритом, наряду с оценкой течения и активности заболевания, при наличии высоких уровней маркеров воспаления, раннем дебюте основного заболевания, большом количестве болезненных и припухших суставов, наличии нарушений эластичности артерий, необходимо выполнение суточного мониторирования артериального давления в связи с высокой распространенностью «маскированной» гипертензии.

2. Больных ревматоидным артритом с сохранением умеренной или высокой активности заболевания, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, с ранним началом основного заболевания, имеющих нейропатический компонент боли и тревожно-депрессивные расстройства, следует рассматривать как лиц с высоким риском нарушений ригидности артерий, а соответственно, и высоким риском сердечно-сосудистых событий.

3. При определении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом целесообразно использовать суточное мониторирование артериального давления и артериальной ригидности с целью своевременного назначения или коррекции антигипертензивной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, Н.Л. Александрова, А.П. Ребров // Материалы II Евразийского конгресса ревматологов. – М., 2014. – С. 84.
2. Особенности развития и лечения артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом / Т.А. Романова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 376.
3. Жесткость артерий и вариабельность артериального давления по данным суточного мониторирования у женщин с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Материалы XV Юбилейной северо-западной научно-практической конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге–2015». – СПб., 2015. – С. 119–120.
4. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Современная ревматология. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 39–43.
5. Структурные и функциональные особенности миокарда у больных ревматоидным артритом в зависимости от эффективности противовоспалительной терапии / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, Л.В. Лукьянова, А.П. Ребров // Терапия: материалы X Национального конгресса терапевтов. – М., 2015. – С.112.
6. Interrelation between myocardial structure and efficacy of treatment in patients with rheumatoid arthritis / N.M. Nikitina, I.A. Afanasyev, T.A. Romanova, L.V. Lukianova, A.P. Rebrov // Терапия (Therapy): Abstracts of the ECIM 2015 – 14th European Congress of Internal Medicine «Internal Medicine without borders». – М., 2015. – P. 306.
7. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, И.А. Афанасьев, М.А. Тяпкина, А.П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 5. – С. 547–552.
8. «Маскированная» артериальная гипертензия: актуальна ли проблема для больных ревматоидным артритом? / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 364–369.
9. Особенности кардиоваскулярной патологии у женщин, больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Дневник Казанской медицинской школы. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 19–24.

10. Психоземциональные расстройства у женщин с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии / Н.М. Никитина, **Т.А. Романова**, А.П. Ребров // Казанская школа терапевтов: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. – Казань, 2016. – С. 25.
11. Ранняя диагностика артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, **Т.А. Романова**, А.П. Ребров // Материалы XI Национального конгресса терапевтов. – М., 2016. – С. 32.
12. Выраженность тревожности и депрессии у женщин с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / **Т.А. Романова**, Е.В. Егорова, Н.М. Никитина, А.П. Ребров // VII Съезд ревматологов России с международным участием. – М., 2017. – С. 223.
13. Клинико-диагностическое значение суточного мониторинга артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом / **Т.А. Романова**, Н.М. Никитина, И.Ф. Мелехина, А.П. Ребров // VII Съезд ревматологов России с международным участием. – М., 2017. – С. 222.
14. Особенности суточного профиля ригидности артерий у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствие артериальной гипертензии / Н.М. Никитина, **Т.А. Романова**, А.П. Ребров // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 64–71.
15. Суточное мониторирование артериального давления как метод ранней диагностики артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, **Т.А. Романова**, А.П. Ребров // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4 (144). – С. 29–34.
16. Суточное мониторирование жесткости артерий у больных ревматоидным артритом, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний / Н.М. Никитина, **Т.А. Романова**, А.П. Ребров // Внутренние болезни: традиции и инновации в диагностике, лечении и реабилитации: сб. науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2017. – С. 54–57.
17. Циркадные ритмы ригидности артерий у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии / Н.М. Никитина, **Т.А. Романова**, А.П. Ребров // Материалы Российского национального съезда кардиологов. – СПб., 2017. – С. 350.
18. Daily monitoring of arterial stiffness in women with rheumatoid arthritis / **T. Romanova**, N. Nikitina, A. Rebrov // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 819.
19. Prevalence and features of the «masked» arterial hypertension in women with rheumatoid arthritis without cardiovascular diseases based to ambulatory blood pressure monitoring / **T. Romanova**, N. Nikitina, A. Rebrov // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 546.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АР	артериальная ригидность
БПВТ	базисная противовоспалительная терапия
ВЧ-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЛТ	личностная тревожность
МАГ	«маскированная» артериальная гипертензия
НКБ	нейропатический компонент боли
РА	ревматоидный артрит
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СТ	ситуативная тревожность
УД	уровень депрессии
ЭАГ	эссенциальная артериальная гипертензия
ACR	American College of Rheumatology
Aix	индекс аугментации
ASI	индекс ригидности сосудов
AASI	амбулаторный индекс ригидности сосудов
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DAS	Disease Activity Score
dPdt _{max}	максимальное время нарастания артериального давления
EULAR	European League Against Rheumatism
SCORE	Systemic CorOnary Risk Evaluation
RWTT	время распространения отраженной волны
PWV _{ao}	скорость распространения пульсовой волны в аорте

РОМАНОВА

Татьяна Александровна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать г. Формат 60x 84 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать трафаретная.

Объем 1,0 ус.печ.л. Тираж 100 экз. Заказ

Типография

г. Саратов

т.