

Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии

Н.В. Реброва^{1,2}, О.Л. Саркисова², Т.М. Рипп¹, Р.С. Карпов^{1,2}, В.Ф. Мордовин¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science 634012, Russian Federation, Tomsk, Kievskaya str., 111A
²Siberian State Medical University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2

Контакты: Реброва Наталья Васильевна, rebrova2009@mail.ru
Contacts: Natalia Rebrova, rebrova2009@mail.ru

Поступила 30.07.2020
Принята 23.05.2022

Цель исследования — изучить состояние цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита (РА) и артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Материалы и методы. В одномоментное исследование включен 61 пациент (6 мужчин и 55 женщин) с сочетанием РА и АГ 1–2-й степени (средний возраст — 59,8±7,7 года). Продолжительность РА у обследуемых составила в среднем 11,2±7,4 года, продолжительность АГ — 12,1±8,6 года. Все пациенты получали метотрексат. В зависимости от наличия РФ и АЦЦП пациенты были разделены на подгруппы с РФ-/АЦЦП-серопозитивным и РФ-/АЦЦП-серонегативным РА. Для оценки ЦВР выполняли транскраниальную доплерографию среднечеребрических артерий (СМА) с проведением гипероксической и гиперкапнической проб. Измеряли среднюю (V_{mn} , см/с), усредненную по времени максимальную (ТАМАХ, см/с) и пиковую систолическую (V_{ps} , см/с) скорости кровотока в СМА в состоянии покоя, в течение 2 минут ингаляции 100%-го кислорода и 3 минут фазы восстановления (гипероксическая проба). Затем по этой же схеме проводили ингаляцию 4%-й смеси углекислого газа с воздухом (гиперкапническая проба). Для оценки ЦВР рассчитывали коэффициент изменения скорости кровотока относительный (КИСотн), тестовую скорость изменения (ТСИ) линейных скоростей кровотока (ЛСК) и индекс восстановления ЛСК. Данные представлены в виде Ме [Q_1 ; Q_3].

Результаты и обсуждение. В гипероксической пробе у пациентов с РА и АГ наблюдалось уменьшение силы ответной реакции кровотока в СМА на стимул, более выраженное в группе с РФ-серопозитивным РА по сравнению с РФ-серонегативным. КИСотн составил 13,4% [–19,9; –0,9] и –16,2% [–22,7; –13,4] соответственно ($p=0,0453$). У пациентов с АЦЦП-позитивным РА по сравнению с пациентами с АЦЦП-негативным РА выявили более выраженное уменьшение КИСотн (–9,74% [–15,9; 2,84] и –20,9% [–25,0; –14,7] соответственно; $p=0,0062$), а также ТСИ ЛСК (–0,05 см/с² [–0,09; 0,02] и –0,09 см/с² [–0,20; –0,05] соответственно; $p=0,0488$). В гиперкапнической пробе у всех пациентов с сочетанием РА и АГ также наблюдали снижение силы ответной реакции мозгового кровотока на гиперкапнию. Однако статистически значимых различий в состоянии ЦВР у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА не выявлено.

Выводы. Серопозитивные по РФ и АЦЦП пациенты с АГ и РА имеют более выраженные нарушения параметров ЦВР в гипероксической пробе по сравнению с пациентами серонегативными по РФ и АЦЦП.

Ключевые слова: цереброваскулярная реактивность, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Для цитирования: Реброва НВ, Саркисова ОЛ, Рипп ТМ, Карпов РС, Мордовин ВФ. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):369–373.

CEREBROVASCULAR REACTIVITY DEPENDING ON RHEUMATOID FACTOR AND ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODY POSITIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natalia V. Rebrova^{1,2}, Olga L. Sarkisova², Tatiana M. Ripp¹, Rostislav S. Karpov^{1,2}, Viktor F. Mordovin¹

Objective — to investigate cerebrovascular reactivity (CVR) depending on rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibody (ACPA) positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A single cross-sectional study included 61 patients (mean age 59.8±7.7 years; 6 men and 55 women) with combined RA and grade 1–2 hypertension (HTN). The duration of RA was 11.2±7.4 years. The duration of HTN was 12.1±8.6 years. All patients were treated with methotrexate. RA patients were categorized into RF/ACPA seronegative and RF/ACPA seropositive subgroups. CVR was evaluated by bilateral transcranial Doppler sonography of the middle cerebral arteries (MCA) in a hyperoxic test (O_2 CVR) and in a hypercapnic test (CO_2 CVR). We measured MCA mean blood flow velocity (V_{mn}), time average maximal blood flow velocity (ТАМАХ), peak systolic velocity (V_{ps}) at baseline, within 2 minutes of 100% oxygen inhalation and within 3 minutes of recovery phase (hyperoxic test). We calculated the following indicators for assessing CVR: index changes of flow velocity mean (IFV_m), speed modification of velocity (SMFV_m) and normalized answer of reserve (NAR). Then, according to the same scheme, we performed a hypercapnic test with the inhalation of a 4% mixture of carbon dioxide with air. Values are presented as Me [Q_1 ; Q_3].

Results and discussion. Hypertensive patients with RA had a decrease in response power of MCA blood flow to hyperoxia. RF-seropositive RA patients had a more pronounced decrease in the power of the response to hyperoxia compared with RF-seronegative RA patients. The values of IFV_m in the hyperoxic test were –13.4 [–19.9; –0.9] versus –16.2 [–22.7; –13.4]% ($p=0.0453$), respectively. ACPA-seropositive RA patients had not only a more pronounced decrease in the power of the response of MCA blood flow to hyperoxia, but also a more pronounced slowdown in the response velocity of MCA blood flow to hyperoxia compared with ACPA-seronegative RA patients. The values of IFV_m in the hyperoxic test were –9.74 [–15.9; 2.84] versus –20.9 [–25.0; –14.7]% ($p=0.0062$), the values of SMFV_m were –0.05 [–0.09; 0.02] versus –0.09 [–0.20; –0.05] sm/s² ($p=0.0488$) respectively. Combined RA and HTN patients had a decrease in response power of MCA blood flow to hypercapnia. However, no statistical differences were found in the state of CO_2 CVR between patients with seropositive RA and seronegative RA.

Conclusion. Hypertensive patients with seropositive RA have a more pronounced O_2 CVR disorder in compared to seronegative RA patients.

Key words: cerebrovascular reactivity, rheumatoid arthritis, hypertension, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibody

For citation: Rebrova NV, Sarkisova OL, Ripp TM, Karpov RS, Mordovin VF. Cerebrovascular reactivity depending on rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):369–373 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-369-373

Кардиоваскулярные болезни лидируют в структуре причин смертности и инвалидизации во всем мире. В настоящее время активно изучается вклад коморбидных состояний в развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии. Доказано, что ревматоидный артрит (РА) выступает в качестве независимого фактора риска в развитии кардиоваскулярных осложнений, в том числе и мозговых инсультов. Так, у пациентов в возрасте до 50 лет, страдающих РА, риск ишемического инсульта повышен в 1,64 раза (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,23–2,05), а геморрагического инсульта – в 1,68 раза (95% ДИ: 1,11–2,53) по сравнению с общей популяцией [1]. Наличие артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с РА увеличивает риск рецидива повторного инсульта (отношение рисков (ОР) – 1,37; 95% ДИ: 1,12–1,67), особенно ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (ОР=1,41; 95% ДИ: 1,13–1,74) в течение 6-летнего периода наблюдения [2].

АГ, несомненно, играет главную роль в патогенезе нарушения механизмов ауторегуляции церебрального кровотока, которые обеспечивают постоянство мозгового кровотока путем комплексного взаимодействия нейрогуморальных, миогенных и эндотелиальных систем регуляции сосудистого тонуса [3, 4]. В работе М. Liu и соавт. [5] было показано, что цереброваскулярная реактивность (ЦВР) является более надежным предиктором инсульта у пациентов, перенесших острое ишемическое событие, по сравнению с выраженностью стеноза внутренних сонных и средних мозговых артерий. В связи с этим ранняя диагностика функциональных и потенциально обратимых нарушений ЦВР является одной из приоритетных задач в профилактике мозгового инсульта.

Увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений при РА обусловлено не только традиционными факторами риска, но и влиянием системного аутоиммунного воспалительного процесса, ведущего к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и аутоантител, активации симпат-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [6]. Установлено, что серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска уже в дебюте РА [7]. При этом наличие РФ ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний даже после коррекции факторов риска, в том числе у пациентов без суставных симптомов [8]. Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) характеризуется более тяжелым течением РА, быстрым прогрессированием эрозивно-деструктивного процесса в суставах, высоким риском развития внесуставных проявлений. Также доказана взаимосвязь между позитивностью по АЦЦП и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (отношение шансов (ОШ) – 2,8; 95% ДИ: 1,19–6,56; $p=0,009$) [9] и наличием эндотелиальной дисфункции [10].

Сведения о состоянии ЦВР у пациентов с РА на фоне как нормального артериального давления (АД),

так и АГ немногочисленны и ограничиваются более ранними работами нашей научной группы [11]. В связи с вышеизложенным целью исследования было изучение состояния цереброваскулярной реактивности у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии в зависимости от серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ в сотрудничестве с кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках утвержденной научной темы «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений». Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (заседание № 98 от 09.12.2012) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер № 3499 от 25.11.2013).

В одномоментное исследование был включен 61 пациент (6 мужчин и 55 женщин; средний возраст – $59,8 \pm 7,7$ года) с сочетанием РА и АГ 1–2-й степени, которые наблюдались в Клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 2013 по 2018 г. Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие. Проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания факторов риска и уточнения состояния органов-мишеней. Критерии включения в исследование: сочетание РА (диагностические критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.) и эссенциальной АГ 1–2-й степени (рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) 2013 г.); возраст 38–70 лет; терапия метотрексатом. Критерии исключения из исследования: наличие симптоматической АГ, инсульта в анамнезе, атеросклероза брахиоцефальных артерий со стенозом $\geq 50\%$, ИБС, сахарного диабета, тяжелой коморбидной патологии, требующей регулярного приема препаратов; отсутствие информированного согласия пациента на проведение исследования.

Продолжительность РА составила в среднем $11,2 \pm 7,4$ года, продолжительность АГ – $12,1 \pm 8,6$ года. Это были преимущественно пациенты со средней степенью активности ($3,2 \pm 1,0$ по DAS-28 (Disease Activity Score 28)) и III–IV рентгенологической стадией; у 72% больных был

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сочетанием РА и АГ, Ме [Q₁; Q₃]

Показатели	РФ- (n=17)	РФ+ (n=44)	АЦЦП- (n=17)	АЦЦП+ (n=44)
Возраст, годы	63,0 [54; 66]	60,0 [53; 65]	60,0 [51; 64]	59,0 [52; 62]
Продолжительность РА, годы	10,0 [7; 19]	12,0 [6; 20]	7,0 [5; 14]	8,0 [6; 16]
DAS-28	2,9 [2,5; 3,3]	3,0 [2,5; 3,6]	2,8 [2,4; 3,3]	3,0 [2,4; 3,5]
Доза метотрексата, мг/нед.	12,5 [10,0; 15,0]	12,5 [10,0; 17,5]	12,5 [7,5; 15,0]	15,0 [12,5; 15,0]
Продолжительность АГ, годы	10,0 [7; 17]	8,0 [5; 18]	9,0 [6; 17]	8,0 [6; 16]
Офисное САД, мм рт. ст.	148,0 [145; 155]	148,0 [141; 154]	147,0 [142; 156]	147,0 [145; 153]
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,0 [82; 94]	89,0 [85; 92]	87,0 [81; 94]	90,0 [87; 92]
Дислипидемия, л	15/17	40/44	14/17	42/44
Атеросклероз сонных артерий (стеноз <30%), л	11/17	26/44	10/17	28/44
Ожирение, л	7/17	21/44	7/17	18/44
Нарушение толерантности к глюкозе, л	5/17	14/44	4/17	14/44

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит; DAS-28 – Disease Activity Score 28; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление. Различия между группами статистически не значимы

серопозитивный по IgM-РФ и АЦЦП РА. Примерно у трети (36%) пациентов регистрировали внесуставные проявления, в основном ревматоидные узелки. Все пациенты получали метотрексат. Селективные нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды принимали 53% и 20% больных соответственно. Дислипидемия обнаружена в 92%, ожирение – в 44%, нарушение толерантности к глюкозе – в 31%, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% – в 65% случаев.

С целью оценки влияния РА-ассоциированных факторов на параметры ЦВР мы разделили всю выборку на подгруппы в зависимости от серопозитивности по IgM-РФ и АЦЦП. Эти группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и противоревматической терапии (табл. 1).

Для оценки ЦВР выполняли транскраниальную доплерографию среднемозговых артерий (СМА) с проведением гипероксической и гиперкапнической проб. Измеряли среднюю (V_{mn} , см/с), усредненную по времени максимальную ($TAMAX$, см/с), пиковую систолическую (V_{ps} , см/с) и конечную диастолическую (V_{ed} , см/с) скорости кровотока в СМА в состоянии покоя, в течение 2 минут ингаляции 100%-го кислорода и в течение 3 минут фазы восстановления (гипероксическая проба). Затем по этой же схеме проводили ингаляцию 4%-й смеси углекислого газа с воздухом (гиперкапническая проба). Для оценки фазы цереброваскулярного резерва рассчитывали коэффициент изменения скорости кровотока относительный (КИСотн), отражающий силу ответа на стимул, тестовую скорость изменения (ТСИ) линейных скоростей кровотока (ЛСК), отражающую скорость ответа на стимул; для оценки фазы ауторегуляции мозгового кровотока – индекс восстановления (ИВ) ЛСК, отражающий восстановление кровотока после прекращения воздействия.

$$КИСотн = \frac{V_{ps_2} - V_{ps_0}}{V_{ps_0}} \times 100\%$$

$$ТСИ \text{ ЛСК} = (V_{ps_2} - V_{ps_0})/120$$

$$ИВ \text{ ЛСК} = V_{ps_0}/V_{ps_4},$$

где V_{ps_0} , V_{ps_2} и V_{ps_4} – пиковые скорости кровотока в СМА соответственно до, через 2 мин и через 4 мин после начала теста.

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Анализ качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. Соответствие выборки нормальному закону распределения проверяли по критерию согласия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, – в виде медианы (Ме) и квартилей (Q_1 ; Q_3). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения данных; во всех других случаях различия между независимыми группами анализировали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Результаты статистического анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении гипероксической пробы у 56% обследуемых наблюдали нарушение фазы цереброваскулярного резерва с уменьшением силы (КИСотн = $12,9 \pm 10,3\%$) и скорости реакции кровотока в СМА на гипероксию (ТСИ ЛСК = $0,09 \pm 0,08$ см/с²). Показатели фазы восстановления мозгового кровотока соответствовали нормальным значениям (ИВ ЛСК = $1,03 \pm 0,11$). В гиперкапнической пробе у 66% обследуемых также обнаружен сниженный ответ мозгового кровотока на стимул (КИСотн = $43,0 \pm 18,9\%$). Скорость ответа на гиперкапнию (ТСИ ЛСК = $0,3 \pm 0,16$ см/с²) и фаза восстановления кровотока после прекращения ингаляции (ИВ ЛСК = $1,07 \pm 0,11$) были в пределах нормального диапазона.

При изучении взаимосвязи иммунологических признаков РА и параметров реактивности сосудов головного мозга у пациентов с РА в сочетании с АГ мы получили следующие результаты. В группе с АГ и РФ-позитивным РА по сравнению с РФ-негативным РА отмечалось более выраженное уменьшение КИСотн ($p = 0,0453$; табл. 2),

Таблица 2. Показатели ЦВР в гипероксической пробе у пациентов с РА и АГ в зависимости от серопозитивности по РФ и АЦЦП, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	РФ- (n=17)	РФ+ (n=44)	p	АЦЦП- (n=17)	АЦЦП+ (n=44)	p
Фаза цереброваскулярного резерва						
КИСотн, %	-16,2 [-22,7; -13,4]	-13,4 [-19,9; -0,9]	0,0453	-20,9 [-25,0; -14,7]	-9,74 [-15,9; 2,84]	0,0062
ТСИ ЛСК, см/с ²	-0,12 [-0,18; -0,07]	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,0760	-0,09 [-0,20; -0,05]	-0,05 [-0,09; 0,02]	0,0488
Фаза ауторегуляции						
ИВ ЛСК	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,8842	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,2392

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; КИСотн – относительный коэффициент изменения скорости кровотока в среднемозговых артериях; ТСИ – тестовая скорость изменения; ЛСК – линейная скорость кровотока; ИВ – индекс восстановления

что указывает на снижение силы ответа кровотока на гипероксию. У пациентов с АЦЦП-положительным РА по сравнению с АЦЦП-негативным РА наблюдали более низкие значения КИСотн ($p=0,0062$) и ТСИ ЛСК ($p=0,0488$), что отражает уменьшение силы и скорости реакции кровотока на ингаляцию кислорода. По результатам гиперкапнической пробы статистически значимых различий параметров ЦВР у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА не выявлено.

Обсуждение

Полученные нами данные о состоянии ЦВР у пациентов с сочетанием РА и АГ согласуются с результатами работ, посвященных оценке ЦВР у пациентов с АГ без РА. Уже на ранних стадиях заболевания у пациентов с АГ регистрируют снижение функционального резерва мозгового кровообращения [12]. У пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдается статистически значимое снижение силы и скорости ответных реакций на гипероксию и отсутствие нарушения ответной реакции на гиперкапнию [13].

Особенности состояния ЦВР у пациентов с сочетанием РА и АГ в зависимости от иммунологических показателей – наличия РФ и АЦЦП – ранее не описаны. Мы впервые показали наличие статистически значимо более выраженных нарушений фазы цереброваскулярного резерва в условиях гипероксии в подгруппе пациентов с РА и АГ, серопозитивных по РФ и/или АЦЦП. Механизмы ауторегуляции церебрального кровотока в фазу восстановления при сочетании РА и АГ, по-видимому, остаются сохранными, что подтверждают нормальные значения параметров кровотока в СМА.

Как известно, АЦЦП-положительный РА ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA II) HLA-DR1 (и DR4), который имеет более 22 аллелей. Установлено, что носительство HLA-DRB1*0404 ассоциируется не только с более высоким риском внесуставных проявлений при РА, но и с развитием эндотелиальной дисфункции – ведущим механизмом патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы [14, 15]. По данным литературы, одной из возможных причин нарушения церебральной перфузии при РА, особенно при наличии АГ, является поражение головного мозга по типу церебральной болезни мелких сосудов. Она включает патологические процессы различной этиологии в микроциркуляторных сосудах головного мозга, и в генезе этих нарушений ведущую роль играет эндотелиальная дисфункция [16, 17].

Наши данные о неблагоприятном влиянии РФ и АЦЦП на состояние ЦВР у пациентов с сочетанием РА и АГ согласуются с новой парадигмой, согласно которой большое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА имеет системное воспаление. Более того, полученные результаты совпадают с мнением экспертов EULAR, которые предложили учитывать серопозитивность по РФ и/или АЦЦП при определении прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с РА. РА и АГ имеют общие звенья иммунопатогенеза: медиаторы воспаления; посттрансляционные модификации пептидов/белков с последующими иммунными ответами; качественные и количественные изменения липопротеинов; повышение активности окислительного стресса; эндотелиальную дисфункцию [18, 19]. Посттрансляционные модификации белков при РА служат мишенями для аутоантител, которые могут оказывать вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему и усиливать системное/локальное воспаление. Окислительный стресс, возникающий в результате воспаления, в свою очередь, напрямую влияет на функцию эндотелия. Механизмы патогенеза, связанные с РА, усугубляют негативное воздействие традиционных кардиоваскулярных факторов риска, в частности АГ, негативно влияя друг на друга, встраиваются в единый патологический процесс, который приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений у ревматологических пациентов [20]. В связи с этим наличие РФ и АЦЦП, несомненно, ухудшает прогноз пациентов с РА в сочетании с АГ и требует тщательного мониторинга структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, включая церебральный кровоток, и коррекции как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и факторов, связанных с воспалительной активностью и характерными для РА иммунологическими нарушениями.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(4):943-950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012052
2. Chen YR, Hsieh FI, Lien LM, Hu CJ, Jeng JS, Peng GS, et al. Rheumatoid arthritis significantly increased recurrence risk after ischemic stroke/transient ischemic attack. *J Neurol*. 2018;265(8):1810-1818. doi: 10.1007/s00415-018-8885-9
3. Куликов ВП. Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровотока. *Клиническая физиология кровообращения*. 2009;(4):5-15. [Kulikov VP. Arteriovenous cerebral reactivity to hypercapnia in the diagnosis of cerebral blood flow disorders. *Clinical Physiology of Circulation*. 2009;(4):5-15 (In Russ.)].
4. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(12):H1598-H1614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012
5. Liu M, Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Med Sci Monit*. 2014;20:2082-2087. doi: 10.12659/MSM.892377
6. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52-68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):52-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-574
7. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):724-725. doi: 10.1136/ard.2007.073718
8. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1649-1654. doi: 10.1136/ard.2009.110536
9. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):419-424. doi: 10.1002/art.24390
10. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik A, Mikkelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: Predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(6):422-427. doi: 10.3109/03009742.2011.585350
11. Реброва НВ, Анисимова ЕА, Саркисова ОЛ, Мордовин ВФ, Карпов РС, Рипп ТМ, и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и без нее. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):24-29. [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, Mordovin VF, Karpov RS, Ripp TM, et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(4):24-29 (In Russ.)].
12. Кривенко ЛЕ, Кузьменко ЕА, Вуд ТГ, Шерстнева ЕП. Оценка цереброваскулярной реактивности и функционального резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных гипертонической болезнью. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013;1:9-13. [Krivenko LE, Kuzmenko EA, Wood TG, Sherstneva EP. Estimation the cerebral reactivity and the functional reserve of the brain circulation by the different functional tests in the patients with hypertensive disease. *Far Eastern Medical Journal*. 2013;1:9-13 (In Russ.)].
13. Рипп ТМ, Мордовин ВФ, Рипп ЕГ, Реброва НВ, Семке ГВ, Пекарский СЕ, и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(1):12-17. [Ripp TM, Mordovin VF, Ripp EG, Rebrova NV, Semke GV, Pekarsky SE, et al. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(1):12-17 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17
14. Мошникова МА. Генетика ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):62-68. [Moshnina MA. Rheumatoid arthritis genetics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):62-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-620
15. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):115-117.
16. Шилкина НП, Спирин НН, Юнонин ИЕ, Виноградов АА. Мозговая перфузия, артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):68-75. [Shilkina NP, Spirin NN, Yunonin IE, Vinogradov AA. Cerebral perfusion, arterial hypertension and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3-2):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911903268
17. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):72-94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116
18. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
19. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, Chen L, Baddley J, Cannon GW, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: Data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):341-347. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204987
20. Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res*. 2013;4(2):102-106. doi: 10.1016/j.jcdr.2012.09.003

Реброва Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3294-6568>

Саркисова О.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-1000>

Рипп Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5898-0361>

Карпов Р.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

Мордовин В.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>