

# ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА С РИГИДНОСТЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Д.С. Новикова<sup>1\*</sup>, Т. В. Попкова<sup>1</sup>, А.Н. Герасимов<sup>2</sup>, А.В. Волков<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита

Д.С. Новикова<sup>1\*</sup>, Т. В. Попкова<sup>1</sup>, А.Н. Герасимов<sup>2</sup>, А.В. Волков<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

**Цель.** Изучить взаимосвязь показателей артериальной ригидности (АР), полученных с помощью контурного анализа периферической пульсовой волны, с кардиоваскулярными факторами риска у женщин с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследовали 130 женщин с высокой активностью РА. Контрольную группу составили 25 женщин без ревматических заболеваний. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА, оценивали наличие основных традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), проводили дуплексное сканирование общих сонных артерий, трансторакальное эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ) и определение уровней сывороточных маркеров воспаления. Показатели дигитального объемного пульса определяли фотоплетизмографическим методом.

**Результаты.** Пациентки молодого и среднего возраста с РА с учётом поправки на основные ТФР ССЗ отличаются от контрольной группы женщин без РА более высокими значениями индекса ригидности (SI), отражающего увеличение жёсткости крупных артерий, и индекса отражения (RI), характеризующего повышение тонауса мелких артерий. Увеличение SI > 9,6 м/с или RI > 70% ассоциируется с большей частотой диастолической дисфункции (ДДФ) и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) на фоне более тяжёлого течения РА [большой процент выявления III/IV рентгенологической стадии, высокие уровни IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклицилированному пептиду (АЦЦП)] и неэффективности ингибиторов фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в анамнезе при отсутствии значимой разницы по ТФР ССЗ. У больных, получающих терапию метотрексатом, значения SI и RI были значимо ниже, чем у женщин, находящихся на терапии другими базисными противовоспалительными препаратами или не получающих их. Оценка RI может использоваться для скрининговой диагностики ГЛЖ у женщин с высокой активностью РА.

**Заключение.** Повышение АР, ассоциирующееся с развитием ДДФ ЛЖ и ГЛЖ, на фоне необратимых изменений суставов и более высокой концентрации IgM РФ и АЦЦП может являться одним из возможных механизмов взаимосвязи тяжести РА и увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, артериальная ригидность, кардиоваскулярный риск.

РФК 2012;8(6):756–765

## The relationship of cardiovascular risk factors and arterial wall stiffness in women with a high activity of rheumatoid arthritis

D.S. Novikova<sup>1\*</sup>, T. V. Popkova<sup>1</sup>, A. N. Gerasimov<sup>2</sup>, A. V. Volkov<sup>1</sup>, E. L. Nasonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Rheumatology. Kashirskoe shosse, 34/a, 115522, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

**Aim.** To study the relationship of arterial stiffness (determined by contour analysis of peripheral pulse wave) with cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** Women with high activity of RA (n=130) were examined. Women without rheumatic diseases (n=25) were included into control group. Assessment of the major traditional risk factors (TRF) of cardiovascular disease (CVD), duplex scanning of the common carotid arteries, transthoracic echocardiography (Echo-CG), and determination of serum inflammation marker levels were performed, in addition to evaluation of clinical symptoms, RA activity and severity. Indicators of digital pulse volume were determined by photoplethysmography.

**Results.** Young and middle aged patients with RA after adjusting for the major TRF of CVD compared with women without RA have higher stiffness index (SI), reflecting increased stiffness of large arteries, and reflection index (RI), that shows raised tone of small arteries. The value SI > 9.6 m/s or RI > 70% is associated with a higher rate of diastolic dysfunction (DD), and left ventricular hypertrophy (LVH), while the more severe RA [high frequency III/IV radiographic stage, high levels of IgM rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)] and the history of inefficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors in the absence of significant differences in TRF of CVD. SI and RI values in patients treated with methotrexate were significantly lower than in patients receiving other basic anti-inflammatory drugs or not treated patients.

**Conclusion.** Increased arterial stiffness that is associated with the development of DD and LVH, irreversible joint damages, higher IgM RF and anti-CCP levels may be one of the possible mechanisms of the relationship of RA severity and increased risk of cardiovascular complications. RI determination can be used for screening of LVH in women with RA of high activity.

**Key words:** rheumatoid arthritis, arterial stiffness, cardiovascular risk.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):756–765**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): diananovikova75@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с доказано высоким кардиоваскулярным риском [1]. Ранее была показана важ-

ная роль длительности и тяжести заболевания в ускоренном развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–4]. В связи с этим актуален вопрос взаимосвязи тяжести РА и увеличения вероятности развития ССО, а также — возможностей адекватной оценки кардиоваскулярного риска, т.к. существующие стандартные методы его определения учитывают только традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности жёсткости артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. Установлено, что повышение артериальной ригидности (АР) регистрируется уже на ранних стадиях ССЗ и рассматривается как независимый фактор риска развития ССО у лиц без явного по-

Сведения об авторах:

**Новикова Диана Сергеевна** — к.м.н., с.н.с. лаборатории

функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР

**Попкова Татьяна Валентиновна** — д.м.н., руководитель

лаборатории системных ревматических заболеваний НИИР

**Герасимов Андрей Николаевич** — д.ф.-м.н., заведующий

кафедрой медицинской информатики и статистики

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Волков Александр Витальевич** — к.м.н., заведующий

лабораторией функциональной и ультразвуковой

диагностики НИИР

**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик

РАМН, директор НИИР



Рисунок 1. Контурный анализ периферической пульсовой волны PulseTrace PCA (Micro Medical, Великобритания)

ражения сердечно-сосудистой системы и у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) 2 типа [5]. Результаты немногочисленных работ, полученные с помощью различных методов оценки АР, свидетельствуют о снижении эластичности мелких и крупных сосудов у больных РА по сравнению с лицами без ревматических заболеваний. Существуют данные о влиянии болезнь-специфических факторов (длительность и тяжесть заболевания, уровень воспалительных маркеров) и ТФР ССЗ (возраст, АГ, гиперлипидемия, висцеральное ожирение) на развитие АР при РА. Отмечено положительное влияние эффективной противовоспалительной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), а также статинов на эластические свойства артериальной стенки у больных РА [11].

Учитывая клиническое значение показателей АР, возникает вопрос: почему до настоящего времени методики измерения АР не стали рутинными в обычной практике? Во-первых, относительно недавно появились ссылки на результаты исследований, свидетельствующих о прогностической ценности АР. Во-вторых, «золотой стандарт» измерения АР (оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте с помощью доплера или аппланационной тонометрии) является достаточно трудоемким, требующим специального обучения персонала. Поэтому на данный момент существует потребность в альтернативных методиках, характеризующих АР, которые можно применять не только в клинических, но и в амбулаторных условиях. Таким методом может стать контурный анализ периферической пульсовой волны, в частности, с помощью прибора «PulseTrace PCA» (Micro Medical, Великобритания) (рис. 1). Принцип его действия основан на теории распространения и отражения пульсовой волны, которая регистрируется с помощью высо-

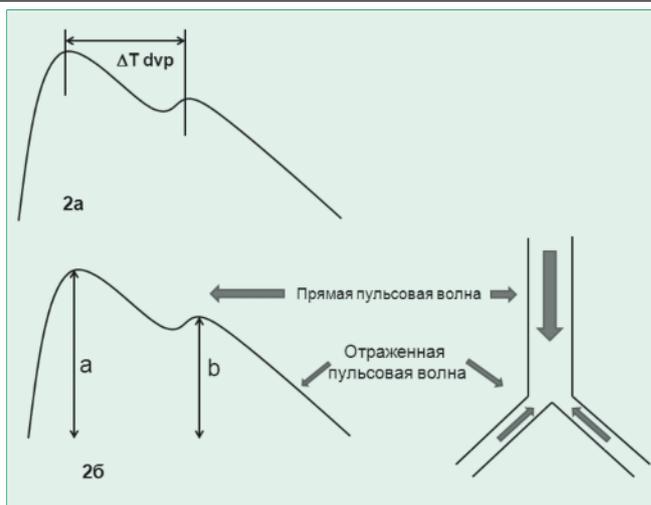


Рисунок 2. Расчет индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI)

2а.  $SI = \text{Рост пациента} / \Delta T \text{ dvp}$ ,  $\Delta T \text{ dvp}$  – время между пиками прямой (систолической) и отраженной (диастолической) пульсовой волны

2б.  $RI = b/a \cdot 100\%$ ,  $a$  – амплитуда систолической пульсовой волны,  $b$  – амплитуда отраженной волны

кочувствительного дигитального фотоплетизмографического датчика. Прибор «PulseTrace PCA» рассчитывает два индекса (рис. 2а и рис. 2б). Индекс ригидности (SI) оценивает скорость распространения пульсовой волны по крупным артериям и рассчитывается как отношение роста пациента ко времени между систолическим и диастолическими компонентами волны. Отмечается высокая корреляция между SI и СРПВ в аорте – «золотым стандартом» измерения АР [6,7]. Индекс отражения (RI) – это процентное отношение высоты диастолического компонента периферической пульсовой волны к высоте систолического компонента, индекс характеризует состояние тонуса мелких артерий.

На основе анализа данных, полученных во Фрамингемском исследовании ( $n=1778$ ), Dawber T.R. и соавт. еще в 1973 г. было выделено 4 класса периферической пульсовой волны (рис. 3) [8]. У молодых здоровых лиц форма периферической пульсовой волны относится к I классу с двумя четко выраженными пиками: прямой волны (систолический пик) и отраженной волны (диастолический пик). С увеличением жесткости проводящих артерий отраженная волна возвращается не в диастолу, а в систолу, и форма пульсовой волны меняется от I к IV классу. У пожилых лиц второй пик контура пульсовой волны выражен слабо и замещен точкой изгиба нисходящего колена пульсовой волны. Эта точка изгиба еще может использоваться для определения SI и RI. У пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и/или наличием ССЗ крупные артерии очень жесткие («stiff arteries»), и форма пульсовой волны относится к IV классу. В этих случаях отраженная волна возвращается очень рано, во время систолы, и становится невозможным

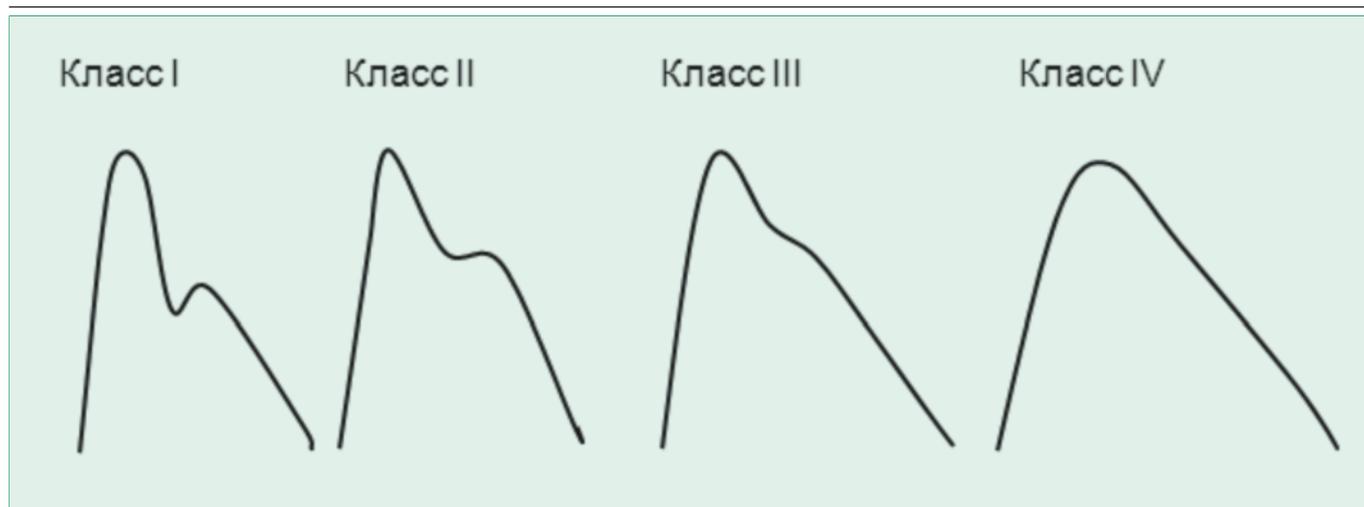


Рисунок 3. Классификация формы периферической пульсовой волны согласно Dawber T.R. и соавт. [8]

С увеличением возраста и/или наличием ССЗ форма пульсовой волны меняется от I класса к IV. Увеличение жесткости артерий приводит к более раннему возврату отраженной пульсовой волны (не в диастолу, а в систолу), что сопровождается последовательными изменениями контура пульсовой волны

различить прямую и отраженную пульсовую волну. Dawber T.R. и соавт. показали, что у мужчин 65–74 лет частота развития инфаркта миокарда была в 4 раза выше при форме периферической пульсовой волны IV класса по сравнению с пациентами, у которых форма пульсовой волны относилась к I классу. У больных РА до настоящего времени не проводилось изучение клинической значимости оценки жёсткости сосудистой стенки с помощью контурного анализа пульсовой волны.

Целью нашей работы явилось изучение взаимосвязи показателей жёсткости артериальной стенки, полученных с помощью контурного анализа периферической пульсовой волны, с сердечно-сосудистыми факторами риска у женщин с высокой активностью РА.

## Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках программы НИИР РАМН «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение». Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИР РАМН. В исследование включено 130 женщин с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1987) [9], с высокой активностью заболевания. Активность РА определяли по индексу DAS28, значение которого расценивали как низкую ( $DAS28 < 3,2$ ), умеренную ( $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$ ) и высокую ( $DAS28 > 5,1$ ). В исследование вошли пациентки с неэффективностью или непереносимостью терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), часть из них (17,5%) — также с неэффективностью терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  по критериям EULAR [10]. Все пациентки подписывали информированное согласие. Обследование больных РА проведено по стандартам Ас-

социации ревматологов России [11]. Контрольную группу составили 25 женщин без РА, не попадающие под критерии исключения (сотрудники НИИР РАМН).

В исследование не включались лица старше 60 лет, а также имеющие ИБС (стенокардия, перенесённый ИМ), ХСН II–IV ФК, СД, инсульт в анамнезе, клапанные пороки сердца, ожирение 3–4 степени, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания, клинически значимые заболевания щитовидной железы. Во время проведения исследования пациенты не принимали  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и седативные препараты.

Проведено одномоментное исследование, включающее оценку анамнестических данных, антропометрическое исследование с измерением роста, веса и вычислением индекса массы тела (ИМТ), объёма талии (ОТ), измерение «офисного» АД по стандартной методике, оценку липидного спектра с вычислением индекса атерогенности (ИА), уровня гликемии натощак. Для оценки суммарного риска развития ССО использована шкала SCORE [12]. Показатели дигитального объёмного пульса определяли фотоплетизмографическим методом с помощью прибора Pulse Trace («Micro Medical», Великобритания). Анализировали параметры индекса жёсткости (SI, м/с) и индекса отражения пульсовой волны (RI, %). В тех случаях, когда используемый аппарат не может определить величину жёсткости сосудистой стенки в связи с очень высоким её уровнем («stiff arteries»), вводится значение, соответствующее максимально возможной аппаратно-определяемой величине (для SI — 20 м/с, для RI — 90%). Для выявления субклинических форм атеросклероза проводилось дуплексное сканирование общих сонных артерий

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин с РА

Показатели	Женщины с РА (n=130)
Возраст, годы	44,3±1,0
Длительность болезни, мес	107,2±7,9
Длительность РА, %:	
≤12 мес	7
>12 мес	93
Степень активности DAS 28, баллы	6,2±0,1
Рентгенологическая стадия, %:	
I/II	45
III/IV	55
Индекс HAQ, баллы	1,59±0,05
Внесуставные проявления РА, %	33
Ревматоидный фактор, %:	
Да	77
Нет	23
АЦЦП, %:	
Да	78
Нет	22
Применение глюкокортикоидов, %	70
Кумулятивная доза глюкокортикоидов, г (в расчете на преднизолон)	12,1±1,3
Доза глюкокортикоидов на момент обследования, г (в расчете на преднизолон)	8,4±0,5
Использование БПВП, %:	95
Метотрексат	61
Лефлуномид	24
Плаквенил	5
Сульфасалазин	10
Доза метотрексата на момент обследования, мг/нед	12,9±0,33
Длительность приёма метотрексата, мес	31,5±3,6
Неэффективность ингибиторов ФНО-α в анамнезе, %	17,5
НПВП, %	95
Данные представлены как M±m, если не указано иначе; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ФНО – фактор некроза опухоли; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду	

на аппарате «Voluson 730 Expert» (Австрия) [13]. Пациенткам с РА также выполняли стандартное эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) в М-, В- и доплер-режимах с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [14] и изучением диастолической функции ЛЖ [15].

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 5.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $m$  – статистическая погрешность его определения, или процентиля [16]. Достоверность различий между группами по количествен-

ным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности использовали аналогичные методы непараметрической статистики. При сравнении частоты показателей между группами использовали критерий  $\chi^2$ . Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). В том случае, когда нужно было проанализировать реальную значимость фактора риска по отношению к некоторому клиническому проявлению, вероятность которого существенно зависела от возраста (или других факторов), рассчитывали и анализировали коэффициенты частной корреляции под контролем возраста (или другого фактора). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1. Проведено сравнение ТФР ССЗ и суммарного риска развития ССО по шкале SCORE у женщин с РА и в контрольной группе (табл. 2). Пациентки с РА были несколько старше по возрасту, у них достоверно чаще регистрировалась АГ, менопауза, был выше уровень триглицеридов (ТГ), а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – ниже, чем в контроле. Таким образом, женщины с РА отличались от контрольной группы более высокой частотой АГ, менопаузы, дислипидемии.

Сравнение эластических свойств артериальной стенки у женщин с РА и в контроле представлено в табл. 3. Пациентки с РА отличались от контрольной группы более высокими значениями SI и RI. Выявлена корреляционная связь между показателями SI и RI ( $r=0,83$ ,  $p < 0,001$ ). Частота выявления «жестких артерий» («stiff arteries») у женщин с РА составила 35%, что было значительно выше таковой в контроле (0%). При поправке на ТФР ССЗ (возраст, АГ, менопаузу, уровень ХС ЛПВП) все изучаемые показатели AP были значительно выше, чем в контроле. Таким образом, пациентки с высокой активностью РА отличаются от контрольной группы увеличением жесткости крупных и мелких артерий с учётом поправки на ТФР ССЗ.

При проведении корреляционного анализа в целом по группе выявлено, что у женщин с РА ( $n=130$ ) увеличение SI или RI не ассоциируется с возрастом, уровнем общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС ЛПВП, ТГ, ИА, гликемии натощак, частотой сердечных сокращений (ЧСС), уровнем систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД), ИМТ, ОТ, курением, а также наличием АГ, менопаузы, наследственности по ССЗ и суммарным риском развития ССО по шкале SCORE.

Таблица 2. Сравнение ТФР ССЗ и суммарного риска развития ССО по шкале SCORE у женщин с РА и контрольной группы

Параметр	РА (n=130)	Контроль (n=25)	p
Возраст, годы	44,3±1,0	41,0±2,3	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,45±0,1	5,32±0,19	>0,05
ОХС>5 ммоль/л, %	65	60	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,35±0,09	3,42±0,17	>0,05
ХС ЛПНП>3 ммоль/л, %	68	64	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,41±0,07	0,62±0,05	<0,001
ТГ>1,7 ммоль/л, %	28	0	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,04	1,61±0,05	>0,05
ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л, %	30	4	0,007
ИА	4,07±0,12	3,39±0,16	0,02
ИА>3, %	76	64	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,04	4,8±0,05	>0,05
Глюкоза>6,0 ммоль/л, %	2,1	1,9	>0,05
АГ, %	42	12	0,005
Наследственность по ССЗ, %	32	33	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,01±0,32	23,90±0,40	>0,05
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> , %	35	24	>0,05
Курение, %	17	12	>0,05
Менопауза, %	42	16	0,016
SCORE, %	0,60±0,07	0,42±0,11	>0,05

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p – значимость различия показателей между пациентками с РА и контрольной группой

Значения SI и RI были значимо выше у пациенток с III/IV рентгенологической стадией (n=71) по сравнению с таковыми у больных с I/II стадией (n=59) [13,8±0,7 м/с против 10,6±0,6 м/с (p=0,002) и 73,5±2,1% против 65,1±2,1% (p=0,008)]. У больных, получающих терапию метотрексатом (n=75), значения SI и RI были значимо ниже, чем у женщин, находящихся на терапии другими БПВП или не получающих БПВП (n=65) [11,6±0,6 м/с против 13,6±0,8 м/с (p=0,039) и 67,1±2,1% против 73,9±2,3% (p=0,046)]. Это может быть обусловлено меньшей частотой III/IV рентгенологической стадии у пациенток с РА на фоне терапии метотрексатом по сравнению с пациентками без таковой (46% против 69%; p=0,01) при отсутствии значимых различий по индексу активности DAS28 и длительности заболевания. Наличие неэффективности

ингибиторов ФНО-α в анамнезе у женщин с РА (n=23) также ассоциировалось с большими значениями SI и RI по сравнению со значениями таковых у пациенток, ранее не получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП; n=107) [16,0±1,5 м/с против 11,5±0,6 м/с (p=0,005) и 80,0±3,6% против 67,7±2,0% (p=0,01)]. Выявлено, что пациентки с неэффективностью ингибиторов ФНО-α в анамнезе отличались от больных РА, у которых ранее ГИБП не использовались, более высокой активностью РА по DAS28 (6,5±0,2 против 5,8±0,1; p=0,005), концентрацией IgM РФ (443,9±184,2 МЕ/мл против 169,4±28,6 МЕ/мл; p=0,01) и АЦЦП (83,0±8,5 Ед/мл против 60,4±4,9 Ед/мл; p=0,049), частотой АЦЦП-позитивности (90% против 70%; p=0,05).

Таблица 3. Сравнение эластических свойств артериальной стенки у женщин с РА и в контрольной группе

Параметр	РА (n=130)	Контроль (n=25)	r <sup>1</sup>	p <sup>1</sup>	r <sup>2</sup>	p <sup>2</sup>	r <sup>3</sup>	p <sup>3</sup>
SI, м/с	12,4±0,5	6,7±0,2	-0,35	<0,001	-0,36	<0,001	-0,37	<0,001
RI, %	69,8±1,5	57,2±1,3	-0,27	0,001	-0,27	0,001	-0,26	0,002
Stiffarteries, n (%)	44 (35)	0 (0)	-0,26	0,001	-0,26	0,001	-0,31	<0,001

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; r<sup>1</sup> – коэффициент корреляции факторов риска с наличием РА; p<sup>1</sup> – значимость различия показателей между пациентками с РА и без РА; r<sup>2</sup> – частный коэффициент корреляции факторов риска с наличием РА с поправкой на возраст; p<sup>2</sup> – значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием РА от 0; r<sup>3</sup> – частный коэффициент корреляции факторов риска с наличием РА с поправкой на возраст, наличие АГ, менопаузы, уровень ТГ, ХС ЛПВП; p<sup>3</sup> – значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием РА от 0

Таблица 4. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика женщин с РА в зависимости от величины медианы индекса ригидности (SI)

Показатели	Группа 1 (SI>9,6 м/с) n=66	Группа 2 (SI≤9,6 м/с) n=64	p
Возраст, лет	45,9±1,4	44,0±1,5	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,5±0,13	5,4±0,2	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	3,3±0,1	3,4±0,1	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,45±0,06	1,44±0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,52±0,1	1,28±0,08	>0,05
ИА	4,2±0,2	4,0±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,09	4,6±0,08	>0,05
ЧСС, уд/мин	77,0±1,2	77,0±1,1	>0,05
АГ, %	44	39	>0,05
САД, ммрт.ст.	117,8±1,9	116,9±1,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	73,1±1,1	73,9±1,4	>0,05
ПАД, мм рт.ст.	44,2±1,3	43,0±1,2	>0,05
Наследственность по ССЗ, %	32	32	>0,05
Курение, %	18	16	>0,05
Менопауза, %	45	38	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2±0,6	24,6±0,8	>0,05
ОТ, см	78,4±1,8	79,9±2,1	>0,05
Гиподинамия, %	27	26	>0,05
SCORE, %	0,67±0,05	0,54±0,09	>0,05
Атеросклероз сонных артерий, %	34	32	>0,05
ТМЖП, см	1,0±0,03	0,92±0,02	0,044
ТЗСЛЖ, см	0,99±0,02	0,92±0,02	0,019
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	98,3±5,1	86,3±4,4	0,012
ГЛЖ, %	25	5	0,001
ДДФ ЛЖ, %	42	21	0,02
IgM РФ, МЕ/мл	373,8±78,9	159,5±27,2	0,014
АЦЦП, Ед/мл	126,2±17,9	76,2±11,3	0,021
РФ+, %	80	73	>0,05
АЦЦП+, %	84	72	>0,05
DAS28, баллы	6,4±0,14	6,0±0,13	0,071
III/IV рентгенологическая стадия	65	45	0,023
Неэффективность ингибиторов ФНО-α в анамнезе, %	27	8	0,014

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p – значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием SI>9,6 м/с от 0

Согласно величине медианы SI (9,6 м/с) пациентки с РА были разбиты на 2 группы: 1 группу составили пациентки с РА со значениями SI>9,6 м/с (n=66), 2 группу – со значениями SI≤9,6 м/с (n=64). Пациентки 1 группы по сравнению с больными РА 2 группы не различались по возрасту, ТФР ССЗ и частоте АС сонных артерий (табл. 4). В тоже время у женщин с РА в 1 группе значения толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), ИММЛЖ были значимо выше, чем таковые во 2 группе больных, что отразилось в закономерном увеличении частоты ГЛЖ в 1 группе. Так, при SI>9,6 м/с частота ГЛЖ в 5 раз превышала таковую при SI≤9,6 м/с. Ча-

стота диастолической дисфункции левого желудочка (ДДФ ЛЖ) также была в 2 раза выше в 1 группе пациенток с РА. Кроме того, пациентки с РА в 1 группе отличались несколько большей активностью заболевания (DAS28) и значимо более высокими значениями IgM РФ, АЦЦП, частоты III/IV рентгенологической стадии, неэффективности ингибиторов ФНО-α в анамнезе. Таким образом, больные РА со значениями SI>9,6 м/с, отражающими увеличение жёсткости крупных артерий, по сравнению с пациентками, значения SI у которых не превышают 9,6 м/с, характеризуются большей частотой ДДФ ЛЖ и ГЛЖ на фоне более тяжёлого течения РА при отсутствии значимой разницы по ТФР ССЗ.

Таблица 5. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика женщин с РА в зависимости от величины медианы индекса отражения (RI)

Показатели	Группа 1 (RI>70%), n=65	Группа 2 (RI≤70%), n=65	p
Возраст, лет	44,0±1,6	44,6±1,3	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,3±0,14	5,6±0,2	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	3,2±0,1	3,5±0,1	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41±0,06	1,48±0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,45±0,1	1,36±0,12	>0,05
ИА	4,1±0,2	4,0±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,09	4,7±0,08	>0,05
ЧСС, уд/мин	77,5±1,3	76,8±1,2	>0,05
АГ, %	37	46	>0,05
САД, ммрт.ст.	117,0±1,9	118,0±1,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	73,1±1,1	74,5±1,4	>0,05
ПАД, мм рт.ст.	43,5±1,3	44,5±1,2	>0,05
Наследственность по ССЗ, %	28	36	>0,05
Курение, %	17	17	>0,05
Менопауза, %	40	43	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5±0,6	25,3±0,8	>0,05
ОТ, см	77,0±1,8	81,0±2,1	>0,05
Гиподинамия, %	28	25	>0,05
SCORE, %	0,63±0,05	0,57±0,09	>0,05
Атеросклероз сонных артерий, %	31	35	>0,05
ТЗСЛЖ, см	0,99±0,02	0,92±0,02	0,034
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	102,9±5,5	83,8±3,9	0,006
ГЛЖ, %	29	4	0,001
ДДФ ЛЖ, %	42	21	0,02
IgM РФ, МЕ/мл	358,8±82,0	181,6±26,7	0,042
DAS28, баллы	6,4±0,14	6,0±0,13	0,074
III/IV рентгенологическая стадия	66	44	0,013
Неэффективность ингибиторов ФНО-α в анамнезе, %	27	8	0,018

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p – значимость отличия частного коэффициента корреляции факторов риска с наличием RI>70% от 0

Согласно величине медианы RI (70%) пациентки с РА были разбиты на 2 группы (табл. 5): 1 группу составили женщины с РА со значениями RI>70% (n=65), 2 группу – со значениями RI≤70% (n=65). Как видно из таблицы 5, пациентки 1 группы по сравнению с больными РА 2 группы не различались по возрасту, ТФР ССЗ и частоте АС сонных артерий. У женщин с РА в 1 группе значения ТЗСЛЖ и ИММЛЖ были достоверно выше, чем таковые во 2 группе больных. Частота ДДФ ЛЖ и ГЛЖ у женщин с РА в 1 группе также была выше, чем во 2 группе: при наличии RI>70% частота ДДФ ЛЖ в 2 раза превышала таковую при значениях RI≤70% м/с, ГЛЖ – в 7,3 раза, соответственно. Кроме того, пациентки с РА в 1 группе отличались более высокими значениями IgM РФ, частоты III/IV рентгенологической стадии, неэффективности ингибиторов ФНО-α в анамнезе. Таким образом, у женщин с РА увеличение ин-

декса отражения (RI) >70%, характеризующего повышение тонуса мелких артерий, ассоциируется с большим процентом выявления ДДФ ЛЖ и ГЛЖ на фоне более тяжёлого течения РА при отсутствии значимой разницы по ТФР ССЗ.

Пациентки с «очень жёсткими» артериями (n=44) отличались от оставшихся больных РА (n=86) меньшей частотой АГ (30% против 48%; p=0,049), ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup> (24% против 42%; p=0,043), но при этом большей частотой III/IV рентгенологической стадии (76% против 45%; p=0,001), неэффективности ингибиторов ФНО-α в анамнезе (33% против 9%; p=0,003) и меньшей частотой применения метотрексата (49% против 67%; p=0,044). ДДФ ЛЖ у больных с «очень жёсткими» артериями регистрировалась в 2,1 раза чаще, чем у остальных женщин с РА (48% против 23%; p=0,004). Таким образом, несмотря на более низ-

кую частоту АГ и повышенной массы тела, а также отсутствие различий по другим ТФР ССЗ, пациентки с «очень жёсткими» артериями характеризуются более высокой частотой ДДФ ЛЖ на фоне большей тяжести РА и недостаточного использования терапии метотрексатом.

Мы проанализировали возможности фотоплетизмографии в диагностике ГЛЖ у женщин с высокой активностью РА. В качестве зависимой использовалась переменная ГЛЖ «есть»–ГЛЖ «нет». В качестве независимых переменных оценивались  $SI > 9,6$  м/с и  $RI > 70\%$ . По данным ЭХО-КГ ГЛЖ выявлена у 22 из 130 (17%) женщин с РА. В связи с относительно невысокой распространённостью ГЛЖ у пациенток с РА молодого и среднего возраста для скринингового выявления ГЛЖ следует использовать тесты с высокой диагностической чувствительностью (ДЧ), позволяющие исключить наличие заболевания. ДЧ для  $RI > 70\%$  составила 87,5%, диагностическая специфичность (ДС) – 57,5%, предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) – 29%, предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 96%, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) – 2,1, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) – 0,48, что делает использование данного параметра полезным для диагностики ГЛЖ [17]. ДЧ для  $SI > 9,6$  м/с составила 87,5%, ДС – 47,5%, ПЦПР – 25%, ПЦОР – 95%, ОППР – 1,6, ОПОР – 0,80, что делает использование этого параметра нецелесообразным для диагностики ГЛЖ. Таким образом, несмотря на высокую корреляционную связь между показателями  $SI$  и  $RI$ , сходными факторами, ассоциирующимися с увеличением жёсткости крупных и мелких артерий у женщин с РА, для скрининговой диагностики ГЛЖ более целесообразно оценивать показатель  $RI$ .

## Обсуждение

По результатам нашего исследования пациентки молодого и среднего возраста с высокой активностью РА отличаются от женщин без РА значительным увеличением жёсткости крупных и мелких артерий с учётом поправки на основные ТФР ССЗ. У 35% пациенток с РА зарегистрирована форма периферической пульсовой волны, характеризующая наличие «очень жёстких» артерий, что в общей популяции типично для пожилых лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Повышение АР играет важную роль в патогенезе многих ССЗ [5,18]. В предыдущих работах АР при РА определяли с помощью различных методик (аппланационная тонометрия и осциллометрия). Одни авторы выявили взаимосвязь увеличения АР с возрастом, средним АД, наличием АГ, гиперлипидемии, висцерального ожирения, в других исследованиях связи АР с ТФР ССЗ не обнаружено [5]. Подобные различия, возможно, обусловлены критериями включения (несо-

поставимость по полу, возрасту и ТФР ССЗ), характеристиками РА (длительность, активность, тяжесть заболевания) и отсутствием единой методики оценки АР.

В общей популяции индекс ригидности  $SI$ , отражающий скорость распространения пульсовой волны по крупным артериям, прямо коррелирует с возрастом, АД, показателями липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛНП, ТГ), курением, ИМТ [6,7,19]. Зависимость параметров отражённой волны от возраста оценивается противоречиво [20]. По данным Рябикова А.Н. и соавт. величина индекса отражения  $RI$  также не менялась в возрастном диапазоне 45–60 лет, но была выявлена связь  $RI$  с уровнем САД, ЧСС, ОХС [21]. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между  $SI$ ,  $RI$  и ТФР ССЗ, а у пациенток с «очень жёсткими артериями» частота АГ и повышенной массы тела была даже меньше, чем у остальных женщин с РА. Это предполагает наличие других механизмов, приводящих к увеличению АР у женщин молодого и среднего возраста с высокой активностью РА.

Воспаление сосудистой стенки приводит к снижению её эластичности независимо от уровня АД. Наличие даже субклинического воспаления (повышение уровня лейкоцитов, СОЭ, СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) является независимым предиктором увеличения АР [5]. Возможные механизмы влияния воспаления на эластичность артериальной стенки суммированы в обзоре литературы [22]. В качестве основных повреждающих факторов рассматривают увеличение деградации эластина и образование «жёсткого» коллагена, разрушение базальной мембраны эндотелиальных клеток, увеличение миграции гладкомышечных клеток и пролиферацию интимы под воздействием различных типов матриксных металлопротеиназ и сериновых протеиназ. Повышение активности металлопротеиназ может быть опосредовано увеличением активности ренин-ангиотензиновой системы, окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и увеличением активности провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии. Ранее было показано, что на развитие АР при РА в первую очередь влияют факторы, связанные с самим заболеванием (длительность и тяжесть РА, высокий уровень маркеров воспаления) [5]. Наши результаты подтверждают, что тяжесть РА оказывает отрицательное влияние на эластические свойства артериальной стенки у женщин с высокой активностью заболевания. Значения  $SI$  и  $RI$  были достоверно выше у пациенток с III/IV рентгенологической стадией по сравнению с таковыми у больных с I/II стадией. Также нами отмечены более высокие показатели жёсткости артериальной стенки среди больных, не получающих терапию метотрексатом, по сравнению с пациентками, находящимися на базисной терапии данным препаратом. Эти данные могут свидетельствовать либо о более эффективном контроле воспа-

лительного процесса метотрексатом (учитывая меньшую частоту встречаемости III/IV рентгенологической стадии на фоне приёма препарата при отсутствии достоверных различий по индексу активности DAS28 и длительности заболевания), либо о его положительном влиянии на функции сосудов.

Наличие неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  в анамнезе у женщин с РА ассоциировалось с большими значениями SI и RI по сравнению со значениями таковых у пациенток, ранее не получавших биологическую терапию. Это может быть связано с более высокими значениями активности РА, концентрации IgM РФ, АЦЦП, частоты АЦЦП-позитивности у пациенток с неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$  в анамнезе. Определение IgM РФ и АЦЦП в высоких титрах, с одной стороны, свидетельствует об увеличении риска быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА и является предиктором отсутствия положительного клинического эффекта при использовании ингибиторов ФНО- $\alpha$  [23]. С другой стороны, показано важное значение IgM РФ и АЦЦП-позитивности в развитии кардиоваскулярной патологии при РА (увеличение сердечно-сосудистой летальности, ИБС, ухудшение сократительной функции левого желудочка) [1, 24, 25]. По нашим данным пациентки с увеличением SI > 9,6 м/с или RI > 70% характеризуются более высокими значениями РФ IgM и/или АЦЦП, частоты III/IV рентгенологической стадии, что подтверждает вклад тяжести РА в развитие жёсткости крупных и мелких артерий.

Снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании АС и ассоциируется с общей распространённостью атеросклеротического процесса. Van Roppele и соавт. [26] в популяционной выборке лиц пожилого и старческого возраста (60–100 лет) показали корреляцию СРПВ в аорте с толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и количеством атеросклеротических бляшек, в том числе среди лиц без предшествующих ССЗ. В нашем исследовании не обнаружено достоверной связи ТИМ сонных артерий и частоты выявления АС сонных артерий с показателями АР. Возможно, у женщин молодого и среднего возраста с высокой активностью РА АС не играет ведущей роли в увеличении жёсткости сосудистой стенки.

Увеличение параметров SI > 9,6 м/с или RI > 70% ассоциировалось с повышением значений ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, что нашло своё отражение в закономерном увеличении частоты ГЛЖ. Процент обнаружения ДДФ ЛЖ также был в 2 раза выше у пациенток со значениями SI > 9,6 м/с или RI > 70%. Эти данные подтверждают, что увеличение жёсткости артериальной стенки приводит к повышению постнагрузки на ЛЖ, развитию ГЛЖ, ухудшению коронарной перфузии и нарушению диа-

столической функции левого желудочка [27]. Наличие высокого кардиоваскулярного риска у больных РА требует активного наблюдения за пациентами с целью раннего выявления поражения сердечно-сосудистой системы и своевременной коррекции этих нарушений. Контурный анализ пульсовой волны является простым и доступным методом оценки артериальной ригидности крупных и мелких артерий. Нами показано, что увеличение тонуса мелких артерий, определяемое фотоплетизмографически по индексу RI, позволяет прогнозировать наличие ГЛЖ у женщин с высокой активностью РА.

## Заключение

Определение системной артериальной ригидности при помощи фотоплетизмографии является перспективным методом исследования в кардиологии и ревматологии, позволяющим оценивать структурно-функциональные изменения сосудистого русла. Пациентки молодого и среднего возраста с высокой активностью РА отличаются от женщин без РА значительным увеличением жёсткости артериальной стенки за счёт повышения ригидности крупных и мелких артерий, с учётом поправки на основные ТФР ССЗ. Увеличение АР у больных с высокой активностью РА коррелирует не с ТФР ССЗ, а с показателями тяжести заболевания (рентгенологическая стадия, высокие уровни IgM РФ, АЦЦП, недостаточное использование МТ и неэффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  в анамнезе). Повышение АР, ассоциирующееся с развитием ДДФ ЛЖ и ГЛЖ, на фоне необратимых изменений суставов и более высокой концентрации РФ и АЦЦП может являться одним из возможных механизмов взаимосвязи тяжести РА и увеличения риска ССО. Определение индекса отражения с помощью дигитальной объёмной фотоплетизмографии может использоваться для проведения скрининговых исследований по выявлению ГЛЖ у женщин молодого и среднего возраста с РА и осуществления целенаправленного отбора больных для уточнения поражения сердца с помощью дополнительного эхокардиографического обследования. В то же время остаются актуальными выработка нормативов для характеристик сосудистой жёсткости, полученных с помощью дигитальной объёмной фотоплетизмографии, в широком возрастном диапазоне для обоих полов при различной длительности и степени активности РА, дальнейшие исследования их прогностической значимости, а также поиски путей эффективной коррекции повышенной артериальной жёсткости.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:78–82.
- Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;15:61:1580–5.
- López-Longo F.J., Oliver-Miñarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:419–24.
- Novikova D.S., Popkova T.V., Mach E.S., Nasonov E.L. Stiff arteries – an integral indicator of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2009; (5):38–48. Russian (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Научно-Практическая Ревматология* 2009; (5):38–48).
- Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M., Chowienczyk P.J. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(4):371–7.
- Millasseau S.C., Ritter J.M., Takazawa K., Chowienczyk P.J. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *J Hypertens* 2006;24:1449–56.
- Dawber T.R., Thomas H.E., McNamara P.M. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease. *Angiology* 1973;24:244–255.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- Olyunin Yu.A. Assessment activity and the effectiveness of therapy of rheumatoid arthritis. International indices of activity assessment, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases. Moscow: Russian Association of Rheumatology; 2007. Russian (Олюнин Ю.А. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. М.: Ассоциация ревматологов России; 2007).
- Nasonov E.L., editor. *Rheumatology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Насонов Е.Л., редактор. *Ревматология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).
- De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. *European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. Atherosclerosis* 2003;171:145–55.
- Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297–1304.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemye Gipertenzii* 2010; (3):5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5–26).
- National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2010;11(1): 1–45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2010;11(1): 1–45).
- Gerasimov A.N., Shpitonkov M.I. Comparative analysis of the autocorrelation function and the scope for some epidemiological problems. *Trudy Instituta Sistemnogo Analiza RAN* 2008;32(1): 290–4. Russian (Герасимов А.Н., Шпитонков М.И. Сравнительный анализ автокорреляционной функции и размаха для некоторых эпидемиологических задач. *Труды Института Системного анализа РАН* 2008;32(1): 290–4).
- Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. *Arthritis Rheum* 2002;47:429–33.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications *European Heart Journal* 2006;27:2588–605.
- Gunarathne A., Patel J.V., Hughes E.A., Lip G.Y. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens* 2008;21(8):866–72.
- McEnery C.M., Yasmin, Hall I.R., Quasem A. et al. Normal vascular aging: differential effect on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) *JACC* 2005;46:1753–60.
- Ryabikov A.N., Maljutina S.K., Ivanov S.V. Vascular stiffness and pulse wave reflection: the relationship with the established and discussed the determinants of cardiovascular disease. In: *New evaluation of arterial stiffness – early marker of cardiovascular disease. Symp. XIV Russian National Congress "Man and medicine"*. Moscow. April 19, 2007 Moscow: Russkiy vrach; 2007: 15–30. Russian (Рябиков А.Н., Малютина С.К., Иванов С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. В: *Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. Москва. 19 апреля 2007 г. Москва: Русский врач; 2007: 15–30).
- Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J* 2012;53(2):258–61.
- Potter C., Hyrich K.L., Tracey A. et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):69–74.
- Gerli R., BartoloniBocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis* 2008;67:724–725.
- Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V. et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 2010;62(4):940–51.
- Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *Stroke* 2001;32:454–60.
- Chen J.Y., Tsai W.C., Lin C.C. et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood Press* 2005;14(4):233–7.

Поступила: 03.10.2012

Принята в печать: 13.12.2012