

Предикторы развития артериальной гипертензии при ревматоидном артрите у женщин

Осипова И. В.¹, Стародубова Ю. Н.^{1,2}, Антропова О. Н.¹, Полякова И. Г.¹, Борисова Л. В.¹
¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. Барнаул; ²КГБУЗ
 Городская больница № 4. Барнаул, Россия

Цель. Определить совокупность значимых факторов риска (ФР) формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследовании участвовали 2 группы пациентов с РА: 1-я группа с АГ (n=162), 2-я — без АГ (n=61). Клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациенток, определение болезнью-опосредованных ФР сердечно-сосудистых заболеваний при РА проводились по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (АРР, 2017) и Российского кардиологического общества (РКО, 2017). Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВСПС) проводилось по модифицированной методике R. J. Henkin. Внутренние среды организма анализировали с помощью биоимпедансметра, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (K/DOQI, 2002). При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ Statistica 10.0. Для выявления связи между ФР и развитием АГ применяли логит-регрессионный анализ.

Результаты. Предикторами развития АГ при РА являются: возраст >55 лет (p=0,001), ранняя менопауза (p=0,001), повышение общего холестерина (p=0,001), прием преднизолона >10 мг/сут. (p=0,001), ранний семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (p=0,01), снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (p=0,01), высокий ПВСПС (p=0,01), нерациональное питание (p=0,01), патология беременности (p=0,01), высокая активность воспалительного процесса (p=0,01), психосоциальные факторы (стресс, тревога, депрессия) (p=0,01), ожирение (p=0,01), длительность РА

>10 лет (p=0,01). При РА и АГ солечувствительных пациенток в 2 раза больше, чем с РА и без АГ (87% и 48%, соответственно). При снижении натрийуреза наблюдалось увеличение содержания жидкости в организме, что предполагает наличие объем-зависимой АГ.

Заключение. В результате исследования показали значимость определения комплекса предикторов: кардиометаболических, гендерных, психосоциальных, болезнью-опосредованных, почечных. Отмечена важность исследования ПВСПС при РА. Знание предикторов АГ позволит создать индивидуально обоснованные рекомендации по коррекции модифицированных ФР и назначению патогенетической терапии у женщин с РА. Проведенное исследование позволит оптимизировать процесс диспансерного наблюдения за этой категорией пациенток и снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, солечувствительность, ревматоидный артрит, факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):11–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-11-17>

Поступила 04/09-2018

Рецензия получена 20/11-2018

Принята к публикации 23/11-2018



Predictors of hypertension in women with rheumatoid arthritis

Osipova I. V.¹, Starodubova Yu. N.^{1,2}, Antropova O. N.¹, Polyakova I. G.¹, Borisova L. V.¹
¹Altai State Medical University. Barnaul; ²City Hospital № 4. Barnaul, Russia

Aim. To determine the set of significant risk factors for arterial hypertension (AH) in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included two groups of patients with RA: group 1 — women with AH (n=162), group 2 women without AH (n=61). Clinical, laboratory, instrumental examination of patients and determination of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) in RA were provided according to Association of Rheumatologists of Russia (ARR 2017) and the Russian Society of Cardiology (RSC, 2017) guidelines. Salt taste sensitivity threshold (STST) was studied with R. J. Henkin's modified method. The analysis of the internal body fluids was made with bioimpedance analysis. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated with MDRD equation (K/DOQI, 2002). Statistical data were obtained with "Statistica 10" software. Logit regression analysis was used to identify the correlation between RF and AH.

Results. The predictors of AH in RA were: age over 55 years (p=0,001), early menopause (p=0,001), increased total blood cholesterol (p=0,001), prednisolone intake more than 10 mg/day (p=0,001), early family history of CVD (p=0,01), decreased GFR less than 60 ml/min/1,73 m² (p=0,01), high STST (p=0,01), unbalanced nutrition (p=0,01), pregnancy pathology (p=0,01), high activity of the inflammatory process (p=0,01), psychosocial factors (stress, anxiety, depression) (p=0,01), obesity (p=0,01), duration of RA more than 10 years (p=0,01). There were 2 times more salt-sensitive patients among women with RA and AH than those with RA and without AH (87 and 48%, respectively). Increased fluid in the body was observed with decreased natriuresis; it implied the presence of volume-dependent hypertension (VDH).

Conclusion. The study demonstrated the significance of determining the set of predictors such as cardiometabolic, gender, psychosocial,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (906) 940-77-31

e-mail: ulastar@bk.ru

[Осипова И. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, главный специалист по медицинской профилактике Алтайского края, ORCID: 0000-0001-9998-5409, Стародубова Ю. Н. * — аспирант кафедры, ¹городской ревматолог, ORCID: 0000-0002-9992-4953, Антропова О. Н. — д. м. н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Полякова И. Г. — доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-5575-2451, Борисова Л. В. — доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-1862-6258].

disease-mediated, renal ones. The importance of STST in RA is evident. The information about AH predictors allows to create individual recommendations to correct modifiable RF and prescribe therapy for women with RA. The conducted research will enable to optimize the follow-up process of the patients and reduce the mortality from cardiovascular complications.

Key words: hypertension, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, salt sensitivity, rheumatoid arthritis, risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):11-17
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-11-17>

Osipova I. V. ORCID: 0000-0001-9998-5409, Starodubova Yu. N. ORCID: 0000-0002-9992-4953, Antropova O. N. ORCID: 0000-0002-6233-7202, Polyakova I. G. ORCID: 0000-0001-5575-2451, Borisova L. V. ORCID: 0000-0003-1862-6258.

Received: 04/09-2018 **Revision Received:** 20/11-2018 **Accepted:** 23/11-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГКС — глюкокортикостероиды, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности поваренной соли, ПС — поваренная соль, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, DAS28 — Disease Activity Score Calculator for RA (индекс активности ревматоидного артрита), HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale (шкала тревоги и депрессии), T/HADS — уровень тревоги/депрессии.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Распространенность АГ в России составляет 39,3% среди населения в целом; у респондентов без сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 33,6, средний возраст больных — 57,9 лет. АГ самая часто встречающаяся коморбидная патология при ревматоидном артрите (РА) и варьирует от 18% до 70,5% [1]. По данным НИИР РАМН, у больных РА АГ встречается в 37% случаев, что в 1,5 раза чаще, чем у лиц без ревматических заболеваний (23%) [2]. По другим данным, АГ у женщин с РА в возрасте 40-75 лет встречается чаще (46,77%), чем у мужчин с РА — 34,95%, при этом у мужчин и женщин до 40 лет АГ не зависит от наличия РА [3]. Большинство исследований указывают на мультифакторальный генез АГ при РА, обусловленный традиционными факторами риска (ФР), системным воспалением, фармакотерапией. Сложность интерпретации ФР, относящихся к стилю жизни, зачастую недооценивается и оставляет их в стороне от повседневных схем лечения. С позиции профилактики поражения органов-мишеней важнейшим ФР АГ является повышенное потребление поваренной соли (ПС), что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и поражению почек. Роль почек в патогенезе АГ показана в работах Guyton AC, et al. (2005), который впервые предположил, что феномен прессорного натрийуреза является физиологическим защитным механизмом, регулирующим системное артериальное давление (АД) на уровне, необходимом для поддержания нормального баланса натрия в организме [4]. При повышенном потреблении натрия хлорида требуются более высокие повышение АД для поддержания адекватной экскреции натрия. Солечувствительность при АГ связана с нарушением баланса систем, стимулирующих натрийурез — система натрийуретических факторов, кининовая система почек, и тормозящих его — ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатoadреналовая системы, анти-

диуретический гормон, вазопрессин, адренокортикотропный гормон, что способствует дальнейшему повышению АД и более быстрому прогрессированию заболевания [5]. Рядом авторов опубликованы результаты исследования по влиянию повышенного потребления ПС на развитие иммуно-воспалительного процесса при РА через активацию интерлейкина-17 [6, 7]. Взаимосвязь солечувствительности и иммунного воспаления при РА в настоящее время изучена недостаточно, результаты неоднозначны, что требует дальнейшего исследования.

Потребление ПС при разных нозологических формах остается мало изученной. Практически не известны особенности порога вкусовой чувствительности ПС (ПВЧПС) у женщин с РА, что и явилось новизной настоящего исследования. Изучение этой проблемы позволит оптимизировать мероприятия по немедикаментозной коррекции АГ с позиции персонифицированного подхода и разработки профилактических мероприятий с учетом модификации имеющихся ФР.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Городского ревматологического кабинета КГБУЗ ГБ № 4 г. Барнаула в период 2015-2017гг. В исследование включены женщины с РА (n=223) в возрасте 18-75 лет. Средний возраст 55,3±6,8 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию АГ: 1 группа с АГ (n=162), средний возраст 55,4±3,6, 2-я — без АГ (n=61), средний возраст 50,1±4,7 лет. Таким образом, АГ встречалась у пациенток часто (72%), что не противоречит результатам исследования, проводимого ранее [8]. Все пациентки в качестве симптоматической терапии РА, ситуационно принимали нестероидные противовоспалительные препараты, что не имело статистически значимых различий. В 1-ой группе глюкокортикостероиды принимали женщины чаще, и доза была выше на ~5 мг/сут., чем во 2-ой — 28%; 14,9±2,5 мг/сут. и 16%; 10,1±0,6 мг/сут., соответственно (p<0,05). Базисное противовоспалительное лечение включало прием метотрексата в дозе 10-15 мг/нед.: 1-я — 78% (n=126), 2-я — 76% (n=46) пациенток (p>0,05). В качестве моно- или комбинированной терапии принимали: лефлуномид, сульфасала-

зин, гидроксихлорохин: в 1 — 22% (n=38), во 2 — 24% (n=15) группах пациенток (p>0,05). Среди обследуемых больных принимающих генно-инженерные биологические препараты не было.

Антигипертензивная терапия включала комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов ангиотензина II с диуретиками, антагонистами кальция и бета-адреноблокаторами у всех пациенток с АГ.

Диагноз АГ подтвержден на основании рекомендаций, разработанных Европейским обществом гипертонии и Европейским кардиологическим обществом (ESH/ESC 2013г).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз РА на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010г (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism — Американская коллегия ревматологов/Европейская антиревматическая лига), женский пол, наличие информированного согласия. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, беременность, лактация, сопутствующие заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП) 3б стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 44 мл/мин 1,73 м²).

Оценка ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проводилась в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) по кардиоваскулярной профилактике (2017) [9].

Клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациенток, определение болезнью-опосредованных ФР ССЗ при РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (АРР, 2017). Активности РА оценивали с использованием индекса активности ревматоидного артрита — DAS28 (Disease Activity Score Calculator for RA) (низкая 2,6-3,2; средняя 3,2-5,1; высокая >5,1), включающего 4 параметра: число воспаленных суставов, число болезненных суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (мм) и показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Антропометрические измерения включали: определение роста, массы тела, индекса массы тела по Кетле (≥ 30 кг/м²). При окружности талии ≥ 88 см, диагностировано абдоминальное ожирение (АО). Психосоциальные ФР изучались с использованием стандартизированных опросников: шкала самооценки уровня психосоциального стресса Ридера (в баллах: 1,0-2 — высокий; 2,01-3 — средний; 3,01-4 — низкий) [12]; шкала HADS тревоги и депрессии (<8 баллов — норма, 8-10 баллов — субклиническая тревога и депрессия, ≥ 11 баллов — клинически значимая тревога, депрессия) [9].

ПВЧПС изучали по модифицированной методике R. J. Henkin. Для тестирования применяли набор тест-полосок на основе 3-х разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях 0,04%; 0,16% и 1,28%. За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус указанного раствора [10, 11]. При среднем и высоком ПВЧПС пациентки считались солечувствительными.

Уровень потребления ПС оценивали по утренней экскреции натрия в моче [12]. В качестве контроля уровня потребления ПС пациентками в утренней порции мочи определялся уровень натрия и креатинина.

Анализ внутренних сред организма (процентное соотношение воды, мышечной и жировой ткани) производился с помощью биоимпедансметра с программным обеспечением ABC — 01 “Медасс”. Методика стандартизирована в центре “Здоровья” КГБУЗ ГБ № 4 г. Барнаула.

Изучение функционального состояния почек включало общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение СКФ по формуле MDRD (K/DOQI, 2002). Снижение СКФ <60 мл/мин 1,73 м² расценивали как ХБП.

Структурные изменения оценивались по данным ультразвукового исследования на аппарате Samsung WS80A, “Корея”.

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя пакет программ Statistica 10.0. Различия считались значимыми при p<0,05. Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего значения признака (M) и среднего квадратичного отклонения (m). Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Сравнение независимых групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Между количественными признаками взаимосвязь изучалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, т.к. большинство количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Для выявления связи между ФР и развитием АГ применялся логит-регрессионный анализ.

Результаты

При определении частоты распространения изучаемых ФР в группах (таблица 1), было отмечено, что у пациенток 1 группы чаще встречаются: нерациональное питание, АО, снижение физической активности, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий, повышение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), курение, ранняя менопауза (p<0,05). При сочетании АГ и РА более высокие показатели АО (p=0,04), уровня тревоги (p=0,04), стресса (p=0,04), депрессии (p=0,001), уровня ОХС (p=0,01) и ХС ЛНП (p=0,02), на 3 года раньше начало менопаузы (p=0,02), возраст пациенток > на ~5 лет (p=0,04).

Выявлено (таблица 2), что в 1 группе показатели воспалительной активности: СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28, встречаются чаще и уровень их выше p<0,05. В 1 группе пациентки принимали преднизолон в ~2 раза чаще (28% и 16%), и доза была выше на 5 мг по сравнению со 2 группой — 14,9 \pm 2,5 и 10,1 \pm 0,6 мг, соответственно (p<0,05).

Нарушение функционального состояния почек (таблица 3) имело место у 57% пациенток 1 группы (n=92), 2 у 34% (n=21). В 1 группе среднее значение

Таблица 1

Значимые отличия ФР в группах

Фактор	Группа 1 (n=162)	Группа 2 (n=61)	p
АО см, M±m	90,1±2,5	88,1±1,1	0,04
АО, % (абс.)	85 (137)	70 (44)	0,05
Шкала Ридера, баллы: высокий/средний M±m	1,5±0,2/2,6±0,1	1,2±0,1/2,1±0,1	0,05/0,05
HADS T, баллы: субклинически/клинически выраженная M±m	8,7±0,2/15,1±0,2	8,0±0,3/12,1±0,1	0,04/0,04
HADS D, баллы: субклинически/клинически выраженная M±m	8,5±0,1/12,1±0,3	7,9±0,2/11,0±0,1	0,04/0,04
Нерациональное питание, % (абс.)	92 (149)	74 (46)	0,02
Снижение физической активности, % (абс.)	90 (146)	75 (47)	0,01
Семейный анамнез ранних ССЗ, % (абс.)	75 (122)	58 (36)	0,001
Курение, % (абс.)	5 (8)	2 (1)	0,06
Возраст лет, M±m	55,4±3,6	50,1±4,7	0,04
ОХС, % (абс.)	69 (112)	39 (24)	0,001
ОХС ммоль/л, M±m	6,9±1,5	5,3±1,2	0,01
ХС ЛНП, % (абс.)	52 (84)	44 (27)	0,02
ХС ЛНП ммоль/л, M±m	4,0±1,1	2,9±0,7	0,02
Ранняя менопауза, % (абс.)	59 (96)	31 (19)	0,001
Ранняя менопауза (<45 лет), M±m	41,±1,1	44,3±1,5	0,02

Таблица 2

Сравнительная характеристика болезнь-опосредованных ФР в группах

Фактор	Группа 1 (n=162)		Группа 2 (n=61)		p	
	% (абс.)	M±m	% (абс.)	M±m	%	M±m
СРБ, мг/л	75 (122)	36,0±6,1	65 (40)	20,1±4,3	0,01*	0,001*
ФГ, мг/л	66 (107)	6,3±1,9	63 (39)	5,9±1,2	0,5	0,06
СОЭ, мм/ч	82 (132)	55,2±9,1	72 (45)	42,1±5,3	0,04*	0,03*
РФ, мг/л	70 (113)	98,4±5,3	50 (31)	51,1±2,7	0,001*	0,001*
АЦЦП, ед./мл	55 (89)	4,9±1,2	45 (28)	3,4±1,5	0,01*	0,04*
DAS28, баллы						
— низкая	3 (5)	2,5±1,7	19 (12)	2,6±1,5	0,1	0,5
— умеренная	19 (30)	4,3±1,6	15 (9)	3,1±1,7	0,05*	0,05*
— высокая	78 (127)	6,7±0,4	66 (41)	5,2±0,5	0,02*	0,03*
Прием преднизолона, мг	28 (46)	14,9±2,5	16 (10)	10,1±0,6	0,001*	0,04*
Длительность РА, год	63 (102)	10,2±0,8	38 (23)	6,9±0,0	0,0001*	0,01*

Примечание: * — p — достоверные результаты. АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 3

СКФ в группах (K/DOQI, 2002)

СКФ, мл/мин 1,73 м ²	Группа 1 (n=162)		Группа 2 (n=61)		p	
	% (абс.)	M±m	% (абс.)	M±m	%	M±m
>90	43 (70)	96,0±0,1	66 (40)	98,1±0,1	0,1	0,6
60-90	39 (63)	65,2±0,2	29 (18)	85,5±0,3	0,01*	0,01*
45-59	18 (29)	49,1±0,2	5 (3)	57,1±0,6	0,01*	0,04*

Примечание: * — p — достоверные результаты.

СКФ < на 10 мл/мин 1,73 м², чем у пациенток 2 группы с ХБП (p<0,05).

При анализе ПВЧПС выявлено, что у женщин (рисунок 1) с АГ высокий и средний уровни встречались почти в 2 раза чаще — 1 группа — 87%, 2 — 48%, соответственно (p<0,05). Низкий ПВЧПВ в 1 группе у 12%, 2 — 52%, что не имело статистической значимости.

Выделение натрия с мочой у женщин с АГ и РА (рисунок 2): <100 ммоль/л — 23%, 100-200 ммоль/л —

42%, >200 ммоль/л — 35%; без АГ: <100 ммоль/л — 11%, 100-200 ммоль/л — 30%, >200 ммоль/л — 59% пациенток. Снижение выделения натрия в 1 группе <100 ммоль/л сопровождалось задержкой жидкости (по данным биоимпедансометрии) на 9,2 кг больше, чем во 2, при натрийурезе 100-200 ммоль/л на 1,5 кг больше (p<0,05), при натрийурезе >200 ммоль/л значимых различий не было в содержании жидкости в организме. По данным корреляционного анализа (рисунок 3), была выявлена обратная зависи-

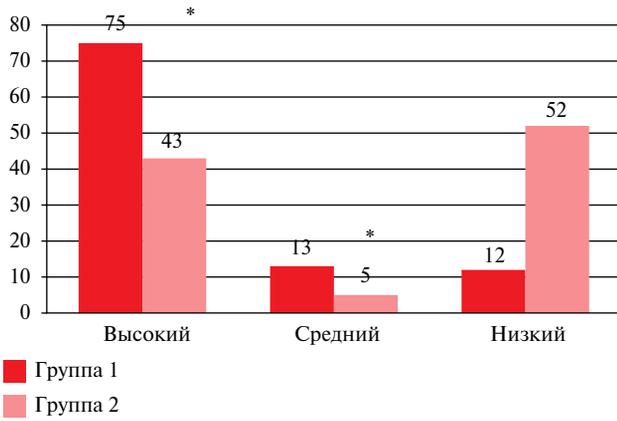


Рис. 1 Уровни солевчувствительности в группах (%).
Примечание: * – p – достоверные результаты.

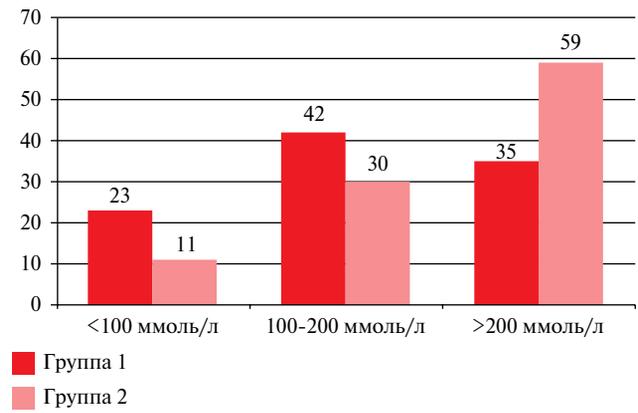


Рис. 2 Натрийурез в группах (%).

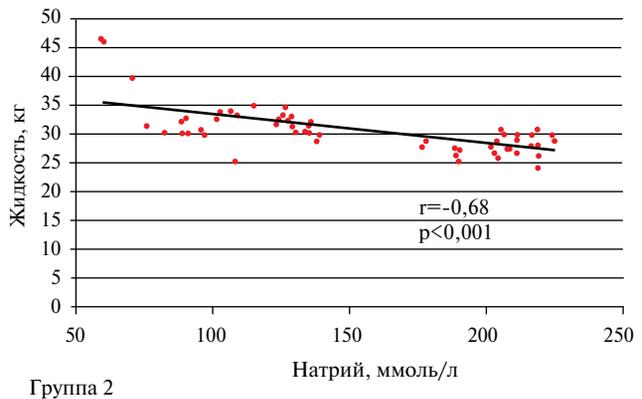
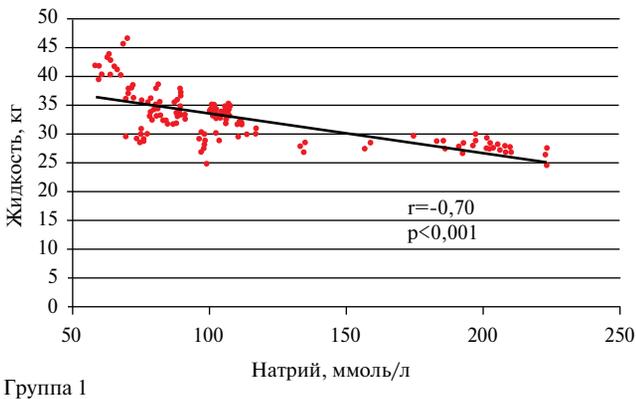


Рис. 3 Взаимосвязь между натрийурезом и содержанием жидкости в организме в группах.

Таблица 4

Предикторы снижения СКФ 45-60 мл/мин 1,73 м² при РА

ФР	Градация фактора	ОР	95% ДИ	p
ОХС	>6,0 ммоль/л	2,19	2,20-8,31	0,001
Ранний семейный анамнез ССЗ	да/нет	2,11	0,49-8,21	0,01
Возраст	>55 лет	2,09	0,86-4,12	0,001
ДАД	>90 мм рт.ст.	2,05	1,53-7,68	0,01
Высокий ПВЧПС	да/нет	2,03	1,36-9,51	0,01
DAS28	>5,0 балла	1,98	0,87-7,53	0,001
САД	>144 мм рт.ст.	1,91	0,99-8,96	0,001
Прием преднизолона	>10 мг/сут.	1,86	1,79-9,16	0,001

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

мость между натрийурезом и содержанием жидкости в организме в группах ($p < 0,001$). На основании полученных данных можно предположить развитие объем-зависимой АГ при РА и необходимости назначения патогенетической терапии.

В дальнейшем, для определения значимой совокупности предикторов развития ХБП (таблица 4) и АГ (таблица 5) при РА использовался метод логистической регрессии.

Развитию ХБП при РА у женщин способствуют следующие ФР (таблица 4): повышение ОХС, ранний семейный анамнез ССЗ, возраст >55 лет, повы-

шение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), высокий ПВЧПС, высокая активность РА по DAS28, прием преднизолона в дозе >10 мг/сут.

Определена наиболее значимая взаимосвязь между АГ и такими ФР (таблица 5) как: возраст >55 лет, ранняя менопауза, повышение ОХС, семейный анамнез ранних ССЗ, снижение СКФ, высокий ПВЧПС, нерациональное питание. Меньшая значимость определена при: патологии беременности, ожирении, активности РА, наличии психосоциальных факторов (тревоги, стресса, депрессии), длительности РА >10 лет.

Предикторы развития АГ при РА

ФР	Градация фактора	ОР	95% ДИ	p
Возраст	>55 лет	3,01	1,82-8,31	0,001
Ранняя менопауза	<45 лет	2,56	0,9-47,0	0,001
ОХС	>5,0 ммоль/л	2,39	2,73-8,99	0,001
Ранний семейный анамнез ССЗ	да/нет	2,31	0,72-8,65	0,01
СКФ	<60 мл/мин 1,73 м ²	2,27	1,43-7,15	0,01
Высокий ПВЧПС	да/нет	2,24	1,54-9,32	0,01
Нерациональное питание	да/нет	2,10	1,8-41,6	0,001
Преэклампсия и/или эклампсия в анамнезе	да/нет	1,73	0,93-40,4	0,01
DAS28	>3,2 балла	1,36	0,93-8,83	0,01
Шкала Ридера	>2,01 балла	1,34	1,1-12,3	0,01
Прием преднизолона	>10 мг/сут.	1,33	1,47-11,36	0,001
HADS Д	>8 баллов	1,01	1,15-35,8	0,02
СРБ	>1,0 мг/л	1,01	1,23-26,3	0,01
АО	>88 см	0,96	1,05-9,43	0,01
Длительность РА	>10 лет	0,91	1,56-9,92	0,01

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

На основании таблиц 3 и 4, можно сделать вывод о наличии общих предикторов развития АГ и ХБП при РА: возраст, повышение ОХС, ранний семейный анамнез ССЗ, высокий ПВЧПС, аутоиммунное воспаление, прием преднизолона.

Обсуждение

Низкая продолжительность жизни при РА в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) по сравнению с общей популяцией, остается актуальной проблемой. Изучение иммунопатогенеза ССЗ, поиск новых предикторов, представляет значимый интерес с позиции профилактической медицины. В представленном исследовании доказан вклад в развитие АГ не только кардиометаболических ФР, но и воспалительных, гендерных, почечных. На развитие АГ в первую очередь влияют факторы, связанные с РА, в настоящем исследовании к ним относятся: маркеры воспалительной активности, длительность РА >10 лет и активность по DAS28, прием преднизолона. В ранее выполненных работах также показана роль болезнью-опосредованных ФР в развитии АГ при РА [1]. Особое влияние уделяется приему глюкокортикостероидов (ГКС), в популяционном исследовании — реестр CORRONA (реестр регистров ревматологии Северной Америки), длительное (>6 мес.) использование ГКС в дозе $\geq 7,5$ мг/сут., что приводит к более частому развитию АГ и 5-кратному увеличению риска ССО, приему преднизолона >10 мг/сут.

Важно отметить полученные общие предикторы развития АГ и ХБП при РА, к ним относятся: повышение ОХС, ранний семейный анамнез ССЗ, возраст >55 лет, высокий ПВЧПС, воспалительная активность, прием преднизолона >10 мг/сут., что

еще раз подтверждает общность патогенеза этих заболеваний. Рядом исследователей РА рассматривается как самостоятельный ФР развития АГ и снижения СКФ [13].

Новизной работы явилось исследование роли солечувствительности и ее вклад в развитие АГ и патологии почек при РА у женщин. В исследовании высокий и средний ПВЧПС встречались в 2 раза чаще при РА и АГ (87% и 48% в группах). У солечувствительных пациенток при повышении потребления ПС не происходит адекватного повышения натрийуреза, что вынужденно ведет к росту САД и ДАД для повышения почечной перфузии. У здоровых людей для выведения избыточного количества натрия из организма требуется краткосрочное повышение уровня АД. При АГ для выведения того же количества натрия требуется большее и более длительное повышение АД, и поэтому формируется снижение натрийуреза, что создает порочный круг и вызывает повышение АД. В норме общая жидкость составляет 32-49 кг, т.е. 45-60% от общей массы тела. Показатели жидких сред организма в исследовании не превышали референтных значений ни в одной из групп. Однако при АГ у солечувствительных пациенток отмечали снижение натрийуреза и большее содержание жидкости в организме — при натрийурезе <100 ммоль/л наличие жидкости в организме составило $61,2 \pm 1,03$ кг, у пациенток без АГ — $52,0 \pm 0,98$ кг ($p < 0,05$), что позволяет предположить объем-зависимую АГ при РА и соответственно диктует подбор патогенетической терапии. С изменением механизмов регуляции выведения натрия из организма также связан дефицит натрийуретического пептида, приводящий к снижению выработки альдо-

стерона, снижению СКФ, задержке реабсорбции натрия с последующей задержкой жидкости и увеличением объема циркулирующей крови. Некоторые авторы приходят к выводу, что в механизмах формирования АГ при высоком ПВЧПС значимая роль принадлежит патологии регуляторных механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14].

По данным исследования INTERSALT (*International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure*), установлено, что 50-60% больных АГ являются солечувствительными, потребления ПС на каждые 1,0 ммоль/л в течение года, по данным исследования приводит к росту САД на 0,003 мм рт.ст. и ДАД на 0,0014 мм рт.ст., что за 30 лет обернется повышением САД/ДАД на 9,0/4,5 мм рт.ст. Сочетание солечувствительности и АГ характеризуется тяжелым течением, с высоким риском развития гипертонической нефропатии и ССО. В этом исследовании пациентки без АГ (34%) уже изначально имеют снижение СКФ <90 мл/мин 1,73 м², что вероятно патогенетически связано с системным воспалением, а у пациенток с АГ случаи поражения почек увеличиваются до 57%.

По мнению [15] (2011), метаболические изменения (инсулинорезистентность, ожирение, гиперхолестеринемия), менопауза, наследственность, хронический стресс, курение могут приводить к развитию солечувствительности. В исследовании у пациенток присутствовали эти ФР.

Проведенное исследование показало значимость определения предикторов развития АГ

с целью проведения своевременных профилактических мероприятий по немедикаментозной коррекции модифицируемых ФР, в особенности образа жизни и пищевых привычек пациенток с РА. При медикаментозной коррекции, важно учитывать патогенез АГ и побочные эффекты дозозависимого влияния приема ГКС на развитие ССО при РА.

Заключение

РА является заболеванием с высоким риском ССО и летальности. Первое место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости при РА занимает АГ. В настоящее время ФР развития АГ известны, однако у пациенток при РА имеются некоторые особенности. Результаты исследования показали значимость определения комплекса предикторов: кардиометаболических, гендерных, психосоциальных, болезнь-опосредованных, почечных. Показана важность исследования ПВЧПС при РА. Знание предикторов АГ позволит создать индивидуально обоснованные рекомендации по коррекции модифицированных ФР с учетом ПВЧПС (<5 г/сут.) и назначению патогенетической терапии у женщин с РА. Проведенное исследование позволит оптимизировать процесс диспансерного наблюдения за данной категорией пациенток и снизить смертность от ССО.

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

Литература/References

- Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;3:52-68. (In Russ.) Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертония при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;3:52-68.
- Meune C, Touze E, Trinquart L. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48(10):1309-13. doi:10.1093/rheumatology/kep252.
- Arshin EV. Epidemiology of hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(5):24-5. (In Russ.) Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертонии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(5):24-5.
- Kuzmin OB, Pugayeva MO. Renal mechanisms of essential hypertension. *Nephrology*. 2005;9(2):23-8. (In Russ.) Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. Почечные механизмы эссенциальной гипертонии. *Нефрология*. 2005;9(2):23-8.
- Babkin AP, Gladkikh VV. The role of salt in the development of hypertension. *International medical Journal*. 2009;3:42-3. (In Russ.) Бабкин А.П., Гладких В.В. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертонии. *Международный медицинский журнал*. 2009;3:42-3.
- Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Integration Between Dietary Sodium and Smoking Increases the Risk for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2015;3(3):487-93. doi:10.1093/rheumatology/keu330.
- Fogarty F, Lewis S, Vckeever T. Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A population-based study. *Fm J Clin Nutr*. 2009;89(6):1901-4. doi:10.3945/ajcn.2008.27006.
- Starodubova YuN, Osipova IV. Characteristics of dyslipidemia and the duration of rheumatoid arthritis in women. *Atherosclerosis*. 2017;13(3):34-9. (In Russ.) Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин. *Атеросклероз*. 2017;13(3):34-9.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Henkin RI, Gill JR, Bartter FC. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortisol insufficiency: the role adrenal cortical steroids and serum concentration. *J Clin Invest*. 1963;42(5):727-35.
- Kulikov VP, Tregub PP, Osipova IV, et al. Express method for the salt sensitivity threshold determination. *Arterialnaya gipertenziya*. 2015;21(5):487-92. (In Russ.) Куликов В.П., Трегуб П.П., Осипова И.В. и др. Экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у людей. *Артериальная гипертония*. 2015;21(5):487-92.
- Brown IJ, Tzoulaki I, Candias V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health. *International Journal of Epidemiology*. 2009;38(3):791-813. doi:10.1093/ije/dyp139.
- Nikitina NM, Romanova TA, Afanasyev IA, et al. Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):547-52. (In Russ.) Никитина Н.М., Романова Т.А., Афанасьев И.А. и др. Артериальная гипертония у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):547-52.
- Orlova NV, Chukaeva II, Alyautdinova IA. Role of cholecystitis in development of arterial hypertension. *Medical alphabet*. 2017;1(4):31-5. (In Russ.) Орлова Н.В., Чукаева И.И., Аляутдинова И.А. Изучение роли солечувствительности в развитии артериальной гипертонии. *Медицинский алфавит*. 2017;1(4):31-5.
- Poteshkina NG. Salt intake, arterial hypertension, and cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2011;3(3):87-95. (In Russ.) Потешкина Н.Г. Потребление соли, артериальная гипертония и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2011;3(3):87-95. doi:10.15829/1560-4071-2011-3-87-95.