ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1 :616.72-002.77

Анализ клинико-анамнестических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом

Д. А. Шиманьски[1], И. И. Нестерович[1], О. В. Инамова[2], С. В. Лапин[1], О. В. Галкина[1], Е. Н. Левыкина[1], В. И. Трофимов[1], Т. Д. Власов[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[2] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Шиманьски Даниэль Анджеевич, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: 8 (812) 338–71–09.
E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.03.22 и принята к печати 18.04.22.

Резюме

Актуальность. Весомый вклад в патогенез ревматоидного артрита (РА) вносит эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая в большей степени зависит от состояния эндотелиального гликокаликса (ЭГК). Поскольку истончение ЭГК является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, важно определение факторов риска (ФР), в наибольшей степени влияющих на ЭГК при РА. **Цель исследования** — изучить связь между состоянием эндотелия и ФР неблагоприятного течения РА и сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 103 пациента в возрасте от 18 до 69 лет обоего пола с активным РА. Для оценки состояния ЭГК использовался темнопольный видеомикроскоп, позволяющий в микроциркуляторном русле оценивать глубину погружения эритроцитов в толщу ЭГК (PBR), плотность сосудов (VMD) и количество эритроцитов в них (RBC Filling). Увеличение PBR указывает на истончение ЭГК и является маркером ЭД. Снижение RBC Filling и VMD отражает уменьшение числа функционирующих сосудов. В качестве лабораторного маркера повреждения ЭГК проводили оценку циркулирующего синдекана-1 (Sdc-1). В результате двухэтапного кластерного анализа, основываясь на показателях темнопольной микроскопии, в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера, которые сравнивались по ФР неблагоприятного течения РА и сердечно-сосудистому риску (ССР). **Результаты.** Пациенты, принадлежащие к кластеру 1, имели более тонкий ЭГК (высокое PBR), низкую перфузию (низкое RBC Filling) и плотность (низкое VMD) сосудов микроциркуляторного русла, а также более высокий уровень Sdc-1, что указывает на выраженное нарушение микроциркуляции в данном кластере. Среди исследуемых ФР неблагоприятного течения РА и ССР кластер 1 отличался лишь более низкой частотой приема базисной противовоспалительной терапии (БПВП), что в дальнейшем повышало необходимость ее коррекции в 3,6 раза. **Заключение.** Отсутствие приема БПВП вносит наибольший вклад в повреждение ЭГК и нарушение микроциркуляции у пациентов с активным РА, по сравнению с другими ФР неблагоприятного течения РА и ССР. Выявленные изменения подтверждают тесную связь нарушения состояния эндотелия с патогенезом заболевания и определяют ведущую роль БПВП в лечении РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальный гликокаликс, темнопольная микроскопия, синдекан-1, базисная противовоспалительная терапия, метотрексат, сердечно-сосудистый риск, микроциркуляция

Для цитирования: Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н., Трофимов В. И., Власов Т. Д. Анализ клинико-анамнестических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):188–197. ***doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-188-197***

Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis

D. A. Shimanski[1], I. I. Nesterovich[1], O. V. Inamova[2], S. V. Lapin[1], O. V. Galkina[1], E. N. Levykina[1], V. I. Trophimov[1], T. D. Vlasov[1]
[1] The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, St Petersburg, Russia
[2] Clinical Rheumatology Hospital № 25, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Daniel A. Shimanski,
The First Pavlov State Medical University of St Petersburg,
6/8 L'va Tolstogo street, St Petersburg, 197022 Russia.
Phone: 8 (812) 338–71–09.
E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Received 14 March 2022; accepted 18 April 2022.

Abstract

Background. Endothelial dysfunction (ED) involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is more associated with the endothelial glycocalyx (EGC) condition. EGC thinning is an independent predictor of cardiovascular complications that is why it is important to determine the risk factors (RF) that most affect EGC in RA. **Objective.** To study the relationship between the endothelium condition and RF for an RA unfavourable course and cardiovascular risk (CVR). **Design and methods.** The study involved 103 patients aged 18 to 69 years of both sexes with active RA. A dark-field microscope was used to assess the EGC condition. In the microcirculatory bed, it allows you to evaluate the depth of erythrocyte perfusion in the EGC thickness (PBR), micro vessel density (VMD) and the number of erythrocytes in them (RBC Filling). An increase in PBR indicates EGC thinning and is a marker of ED. A decrease in RBC Filling and VMD indicates a decrease in the functioning vessels number. Circulating syndecan-1 (Sdc-1) was assessed as a laboratory EGC damage marker. As a result of a two-step cluster analysis, based on dark-field microscopy, two clusters were identified in the study cohort. They were compared in terms of RF for an unfavourable course of RA and CVR. **Results.** Patients belonging to cluster 1 had thinner EGC (high PBR), low perfusion (low RBC Filling) and density (low VMD) of microvessels, higher levels of Sdc-1 than in cluster 2. This indicates a significant impairment of microcirculation in cluster 1. Among the studied RF for an unfavorable course of RA and CVR, cluster 1 differed only in a lower frequency of taking disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) compared to the other cluster. In the future, it was associated with the 3,6-fold greater need for DMARD therapy modification. **Conclusions.** The lack of DMARD therapy, compared with the other RF for the unfavorable course of RA and CVR, makes the greatest contribution to EGC damage and microcirculation disorders in patients with active RA. The revealed changes confirm relationship between endothelial disorders and the pathogenesis of this disease and determine the leading role of DMARD therapy in the RA treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, endothelial glycocalyx, dark-field microscopy, syndecan-1, disease-modifying antirheumatic drug therapy, methotrexate, cardiovascular risk, microcirculation

For citation: Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Lapin SV, Galkina OV, Levykina EN, Trophimov VI, Vlasov TD. Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):188–197. ***doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-188-197***

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний, при этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит весомый вклад в патогенез РА, а также принимает непосредственное участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Известно, что в большей степени дисфункция эндотелия обусловлена повреждением эндотелиального гликокаликса (ЭГК) — тонкого динамического слоя макромолекул, расположенного на внутренней поверхности сосудистого эндотелия. ЭГК выполняет ряд важнейших функций, регулируя сосудистую проницаемость, экспрессию внутриклеточных белков и транскрипционных факторов в клетках эндотелия, трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, а также являясь резервуаром биологически активных молекул [2, 3]. Несмотря на имеющиеся многочисленные данные по ЭД при РА [1], появление нового неинвазивного прижизненного способа оценки состояния ЭГК с помощью темнопольной микроскопии (ТМ) позволяет использовать его при иммуноопосредованных заболеваниях, в том числе при РА. В предыдущих исследованиях мы уже продемонстрировали связь истончения ЭГК, оцененного с помощью ТМ, с наличием факторов риска (ФР) неблагоприятного течения РА, в том числе с активностью заболевания и серологическим профилем, а также с уровнем циркулирующего синдекана-1 [4, 5]. Поскольку истончение ЭГК является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [6], важно определение факторов, в том числе ФР ССЗ, в наибольшей степени влияющих на состояние ЭГК при РА.

Цель исследования — изучить связь между состоянием эндотелия и ФР неблагоприятного течения РА и ССЗ.

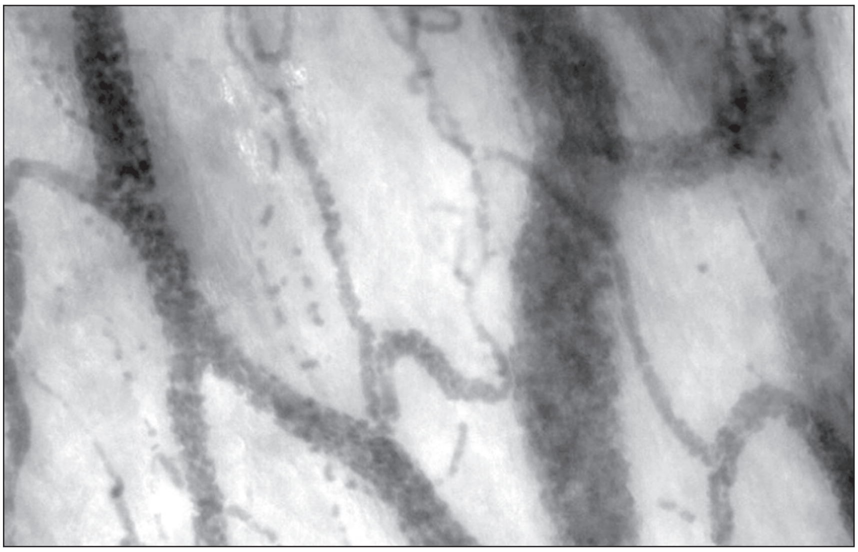
Материалы и методы

В обсервационном исследовании приняло участие 103 пациента от 18 до 69 лет обоего пола, госпитализированных в стационар. РА был диагностирован согласно общепринятым критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2010 года [7].

В качестве критериев невключения выступали беременность, кормление грудью, недифференцированный артрит, наличие системных заболеваний соединительной ткани, заболевания ротовой полости, не позволяющие производить оценку состояния ЭГК сосудов сублингвальной слизистой оболочки, текущие онкологические заболевания и декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов.

Для оценки состояния ЭГК использовался темнопольный видеомикроскоп со светодиодным освещением в зеленой области спектра (KK Research Technology Ltd, Великобритания) и программное обеспечение GlycoCheck (Glycocheck BV, Нидерланды). Принцип ТМ основан на поглощении гемоглобином эритроцитов испускаемого микроскопом зеленого света (540 нм), что позволяет изучать динамическое боковое погружение эритроцитов в толщу гликокаликса [8, 9]. ТМ коррелирует с другими методами исследования и отражает состояние ЭГК во всем организме [10]. Исследование проводилось утром натощак в положении сидя при стандартных комнатных условиях (температура 20–24 °C, влажность 35–45 %) после 10-минутного отдыха. В день исследования исключались факторы, потенциально влияющие на микроциркуляцию слизистой оболочки ротовой полости: прием тонизирующих напитков, алкоголя, курение, травматизация десен (гигиеническая чистка зубов), любые медицинские манипуляции, ограничивалось вербальное общение, а также любые физические нагрузки [11]. Видеомикроскоп помещался на сублингвальную слизистую оболочку ротовой полости. Проверялось качество изображения, нивелировались артефакты избыточного давления, выбирался локус, содержащий сосуды с линейным ходом (не извитые) [12]. При правильно настроенном фокусе, интенсивности излучения, при отсутствии артефактов движения начиналась видеозапись изображения, продолжающаяся около 3–5 минут. Затем для улучшения диагностической точности и воспроизводимости метода [11] микроскоп перемещался на другой участок сублингвальной слизистой оболочки, где повторно проводилась запись изображения по вышеописанной методике. Таким образом, выполнялось два последовательных измерения. Анализ параметров осуществлялся в автоматическом режиме. Сосуды идентифицировались по контрастности, обусловленной наличием эритроцитов в их просвете (черное контрастирование), по сравнению с фоном (рис. 1). В каждом сег-

Рисунок 1. Изображение, полученное при темнопольной микроскопии сублингвальной слизистой оболочки ротовой полости



Примечание: Степень увеличения микрофотографии 325 ×.

менте анализировались ключевые показатели ТМ: (perfused boundary region, PBR, мкм), оцениваемая по глубине погружения эритроцитов в толщу ЭГК (рис. 2); заполненность сегментов эритроцитами (red blood cells filling, RBC Filling,%), отражающая процент сегментов, содержащих эритроциты в течение 40 кадров записи, и валидная сосудистая плотность (valid microvascular density, VMD, мкм/мм^2) — плотность пригодных для анализа сегментов на 1 мм^2 исследуемой ткани. Ниже представлены формулы для расчета указанных параметров [8, 13]:

$$\text{PBR} = \frac{\text{(максимальный диаметр перфузии ЭГК-медиана ширины колонки эритроцитов)}}{2};$$

$$\text{VMD} = \frac{\text{количество пригодных для анализа сегментов} \times 10\ \text{мкм}}{\text{площадь визуализируемой ткани в мм}}.$$

Увеличение PBR (более глубокое погружение эритроцитов в толщу ЭГК) отражает истончение ЭГК, что является маркером ЭД. Снижение RBC Filling как и VMD возникает при уменьшении числа функционирующих сосудов (к примеру, вследствие экстравазального сдавления на фоне отека соединительной ткани), а также при отсутствии плотной компоновки эритроцитов (истончение ЭГК увеличивает просвет сосуда, что приводит к более широкой форме эритроцитов) или при увеличении объема капиллярной крови (снижении гематокрита) [8]. Для анализа указанных параметров вычислялось среднее значение между двумя последовательными измерениями.

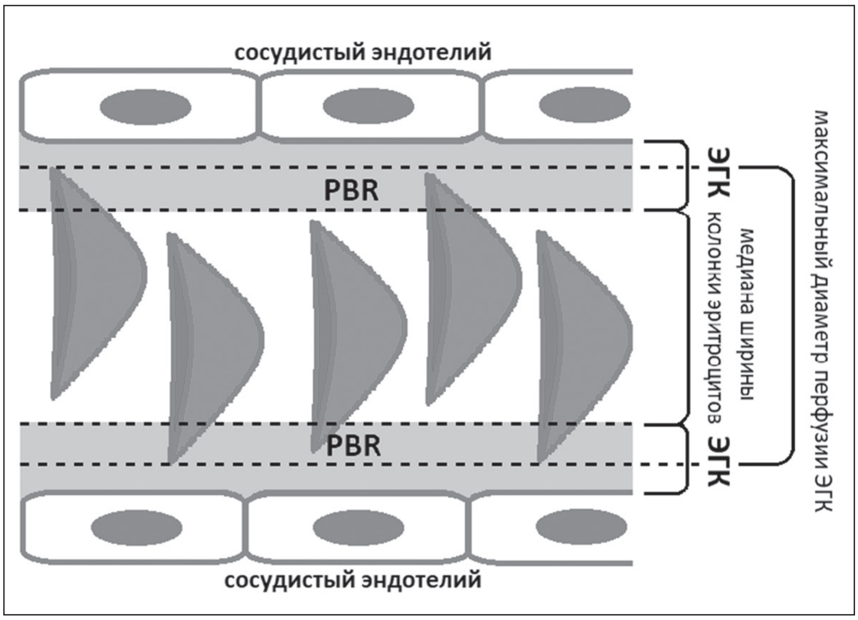
В качестве лабораторного маркера повреждения ЭГК проводили количественную оценку циркулирующего синдекана-1 с использованием набора Human Syndecan 1 ELISA Kit (RayBiotech Inc., США). Синдекан-1 представляет собой «коровый» протеогликан, выполняющий функцию каркаса для других молекул, входящих в состав ЭГК, в том числе для гликозоаминогликанов. Повышение концентрации синдекана-1 в крови указывает на более выраженную деградацию ЭГК [2]. Забор венозной крови в объеме около 15–20 мл осуществлялся после выполнения ТМ. Кровь инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре, а затем центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Для анализа использовалась полученная сыворотка крови.

Для выявления клинико-анамнестических факторов, в большей степени влияющих на состояние ЭГК, у пациентов с активным РА использовался двухэтапный кластерный анализ. В качестве меры сходства исследуемых объектов использовалось евклидово расстояние, а в качестве критерия кластеризации — информационный критерий Акаике. Число кластеров определялось автоматически. В результате в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера. Доля первого кластера (кластер 1) в общей структуре составила 52,1 % (n = 37), второго (кластер 2) — 47,9 % (n = 34). В анализ было включено 68,9 % (n = 71) пациентов исследуемой выборки. Отношение размеров кластеров 1,09. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,3, что соответствует среднему качеству кластеров.

Кластеры сравнивались по наличию ФР неблагоприятного течения РА и ССЗ.

В качестве широко используемых доказанных ФР неблагоприятного течения РА, влияющих на прогноз

Рисунок 2. Определение пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса в сосудистом сегменте



Примечание: ЭГК — эндотелиальный гликокаликс; PBR — пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса. Красным обозначены эритроциты.

заболевания и требующих более быстрой тактики лечения, выступали активность заболевания, наличие аутоантител (ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)), эрозии суставных поверхностей, низкий функциональный класс, отсутствие базисной противовоспалительной терапии (БПВП), в том числе метотрексата, а также курение, запоздалое начало лечения или отсроченный ответ на него [14–17]. Активность заболевания оценивалась по индексам активности РА, с учетом скорости оседания эритроцитов (DAS28) и уровня С-реактивного белка (DAS28) [18]. Для оценки тяжести РА использовался индекс RARBIS (RA medical Records-Based Index of Severity) [19].

Анализируемыми факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) являлись возраст, пол, курение, уровень общего холестерина, систолическое артериальное давление, на основе которых рассчитывался риск по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения европейских стран с высоким уровнем ССР (2019) [20]. Для окончательного определения ССР для всех пациентов с РА, в соответствии с рекомендациями EULAR (2016), применялся коэффициент умножения 1,5 к исходному риску по шкале SCORE [21]. Также учитывались индекс массы тела, наличие сахарного диабета, концентрация мочевой кислоты, наличие артериальной гипертензии и факторы ССР у пациентов с артериальной гипертензией [22]. В добавление к вышеизложенному, наличие отягощенной наследственности по РА, длительность РА более 10 лет, ежедневный прием системных глюкокортикоидов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов были включены как нетрадиционные факторы ССР при РА [21, 23, 24].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения показателей в выборке определялась критерием Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, показателями эксцесса, асимметрии, в зависимости от которой применялись параметрический (t-критерий Стьюдента с проведением теста Ливиня) или непараметрический (критерий Манна–Уитни) метод. Значения представлены в виде M ± SD (95-процентный доверительный интервал, 95% ДИ) при нормальном или Me (Q1-Q3) при ненормальном распределении показателей. Для корреляционного анализа применялся коэффициент Спирмена. Анализ номинальных переменных проводился с помощью точного критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Выполнялся дискриминантный анализ. Статистическая значимость определялась при уровне $p < 0,05$. Для расчета необходимой выборки использовались собственные данные. Принимая уровень значимости равным 0,05, а мощность исследования 95% при сравнении двух независимых выборок для выявления разницы PBR в 0,2 мкм при среднеквадратичном отклонении показателя 0,2 мкм, достаточно исследовать по 26 пациентов в каждом кластере [25]. Клиническое исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 года и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, расположенным по адресу: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 (протокол № 11/2019 от 28.12.2019). Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом исследовании, предварительно дали на это письменное информированное согласие, оригиналы которых хранятся у авторов статьи.

Результаты и их обсуждение

Пациенты, принадлежащие к кластеру 1, имели более тонкий ЭГК (высокое PBR), низкую перфузию (низкое RBC Filling) и плотность (низкое VMD) сосудов микроциркуляторного русла, что указывает на более выраженное нарушение микроциркуляции в данном кластере (табл. 1).

Имелась тенденция к увеличению концентрации синдекана-1, являющегося биохимическим маркером деградации ЭГК, в крови у пациентов кластера 1 (табл. 1), однако различия были статистически незначимы (p = 0,27). По данным корреляционного анализа, выявлена прямая связь PBR с синдеканом-1 в кластере 1 (r_{xy} = 0,622; p = 0,031 (рис. 3)), но не в общей выборке (r_{xy} = 0,186; p = 0,293). Отсутствие взаимосвязи между PBR и синдеканом-1, по данным недавнего систематического обзора, имеет место в 40 % публикаций, что может быть обусловлено влиянием других эндогенных факторов на уровень биомаркера [26].

Проанализированы различия кластеров по наличию ФР неблагоприятного течения РА (табл. 2, 3; рис. 4). Кластер 1 характеризовался более редкой частотой серопозитивности. Статистически значимых различий между кластерами по активности РА, АЦЦП-позитивности, тяжести РА и другим параметрам выявлено не было (p > 0,05), однако отмечена изначально более низкая частота приема БПВП, а именно метотрексата, что в дальнейшем повышало необходимость коррекции БПВП в 3,6 раза.

Полученные результаты были экстраполированы на всю исследуемую группу (n = 103). В качестве подтверждения связи приема БПВП с состоянием ЭГК выполнен дискриминантный анализ, в результате которого была получена следующая модель:

$$Y\ (\text{БПВП}) = -37{,}073 + 7{,}299 \cdot X\ (\text{PBR } 5\text{-}25) + 0{,}298 \cdot X(\text{RBC Filling } 10\text{-}19),$$

где Y (БПВП) — дискриминантная функция, характеризующая вероятность получения БПВП; X (PBR 5–25) — пограничная область перфузии в сосудах с шириной столбца эритроцитов 5–25; X (RBC Filling 10–19) — заполненность сегментов эритроцитами в сосудах с шириной столбца эритроцитов 10–19 мкм, %. Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием приема БПВП –0,453, а при наличии БПВП 0,180. Соответственно, константа дискриминации равна –0,137. При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента λ Уилкса были установлены статистически значимые различия (p = 0,019). Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска отсутствия приема БПВП определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более –0,137 пациент относился к группе высокого риска отсутствия приема БПВП, при значении функции менее –0,137 — к группе низкого риска. Чувствительность и специфичность модели составили 65,8 % и 69 % соответственно.

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАСТЕРА

Показатель	Кластеры		*р-значение*
	Кластер 1	Кластер 2	
$VMD_{5–25**}$, мкм/мм²	369,27 ± 97,95 (336,61–401,93)	449 ± 135,29 (401,8–496,21)	***0,006****
RBC $Filling_{5–25**}$,%	69,4 (66,1–70,2)	75,85 (73,3–78,6)	***< 0,001****
$PBR_{5–25**}$, мкм	2,19 ± 0,2 (2,12–2,25)	1,9 ± 0,17 (1,84–1,96)	***< 0,001****
Циркулирующий синдекан-1, нг/мл	67,73 ± 41,49 (41,37–94,1)	53,92 ± 29,78 (40,72–67,13)	0,27

Примечание: * — различия статистически значимы (p < 0,05); ** — диапазон 5–25 отражает усредненное значение показателя для сегментов с шириной столбика эритроцитов от 5 до 25 мкм.

Рисунок 3. Корреляция пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса с уровнем циркулирующего синдекана-1 в кластере 1 (n = 12)

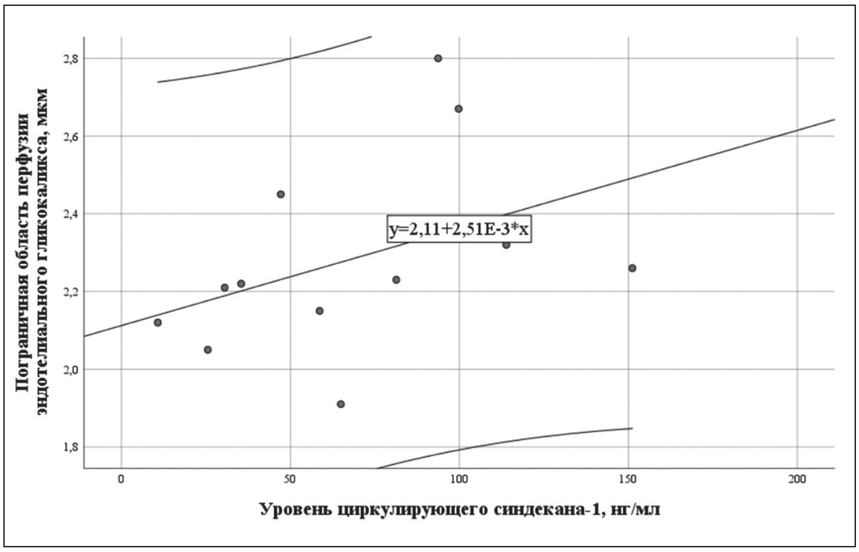


Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАСТЕРА

Показатель	Кластеры		*p-значение*
	Кластер 1	Кластер 2	
DAS 28 (СОЭ)	5,41 ± 1,29 (4,98–5,84)	5,38 ± 1,21 (4,96–5,8)	*0,927*
DAS 28 (СРБ)	5,37 ± 1,33 (4,93–5,81)	5,39 ± 1,25 (4,95–5,82)	*0,954*
РФ при госпитализации, МЕ/мл	77,8 (20,58–157,12)	86,55 (15,7–156,7)	0,935
АЦЦП при госпитализации, Ед/мл	70,35 (8,06–192,3)	57,19 (18,86–172,65)	*0,635*
Максимальный уровень РФ в анамнезе, МЕ/мл	108,4 (45,9–197,4)	128 (51–172,6)	***0,043****
Максимальный уровень АЦЦП в анамнезе, Ед/мл	13,08 (5,49–200)	41,83 (2,61–199,96)	*0,172*
Длительность РА, годы	5 (2–13)	7 (3–16)	*0,294*
Длительность приема БПВП, годы	5 (1–11)	4 (2,5–11,5)	0,928
Начало лечения БПВП после дебюта РА, годы	0 (0–2)	1 (0–2)	*0,350*
Длительность приема СГКС, месяцы	1 (0–13)	1 (0–16)	*0,943*
Кумулятивная доза СГКС, мг	450 (0–3618)	600 (0–2880)	*0,991*
Доза СГКС при госпитализации, мг/сут	7,5 (5–8)	5 (2,5–10)	*0,830*
RARBIS, баллы	6 (5–8)	7 (6–8)	0,211

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА — ревматоидный артрит; БПВП — базисная противовоспалительная терапия; СГКС — системные глюкокортикоиды; * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Также обращает внимание, что кластер 1, несмотря на более выраженные микроциркуляторные нарушения, характеризовался меньшим риском по шкале SCORE, меньшей частотой выявления факторов ССР и артериальной гипертензии (табл. 2, 3; рис. 4).

Таким образом, у кластера 1 по сравнению с кластером 2 отмечались более тонкий ЭГК, низкая перфузия сосудов микроциркуляторного русла и меньшее число функционирующих капилляров. Различия по ФР неблагоприятного течения РА и ССР между кластерами позволяют предполагать, что наибольшие микроциркуляторные нарушения при активном

Таблица 3

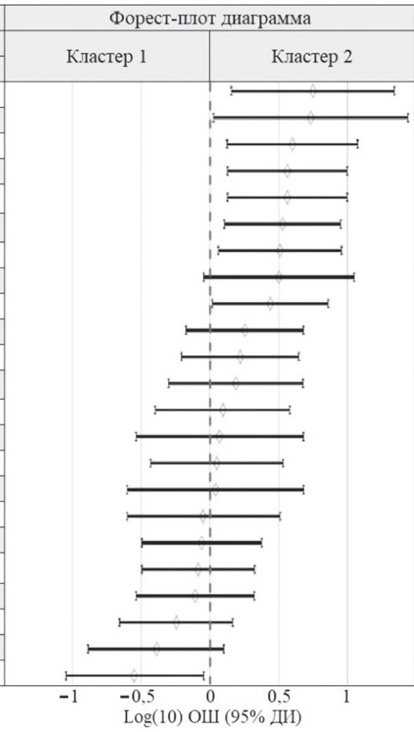
СРАВНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАСТЕРА

Показатель	Кластеры		*p-значение*
	Кластер 1	Кластер 2	
Риск по шкале SCORE с учетом множителя EULAR,%	3 (1,5–6)	4,5 (1,5–10,5)	***0,029****
Возраст, годы	55 (46–64)	57 (51–64)	*0,077*
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 (110–130)	130 (120–150)	***0,005****
Общий холестерин, ммоль/л	5 (4,6–5,8)	5 (4,1–5,7)	*0,103*
Мочевая кислота, мкмоль/л	255,48 ± 75,14 (221,27–289,68)	325,36 ± 94,66 (283,4–367,33)	***0,011****

Примечание: SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation; EULAR — Европейская лига против ревматизма; * — различия статистически значимы (p < 0,05).

Рисунок 4. Сравнение наличия факторов риска неблагоприятного течения ревматоидного артрита и факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от кластера

Переменная	Частота кластера				*p-value*	ОШ	95% ДИ
	Кластер 1		Кластер 2				
	Абс.	%	Абс.	%			
Серопозитивность	24	43,6	31	56,4	***0,010****	5,6	1,43-21,89
Курение	2	20	8	80	***0,041****	5,39	1,06-27,5
Прием БПВП	20	41,7	28	58,3	***0,011****	3,97	1,33-11,84
Прием метотрексата	16	39	25	61	***0,010****	3,65	1,34-9,93
ИМТ 25-29,9 кг/м^2	16	39	25	61	***0,010****	3,65	1,34-9,93
3 и более факторов ССР у пациентов с АГ	12	36,4	21	63,6	***0,013****	3,37	1,27-8,93
Риск 3-4 по шкале SCORE***	8	33,3	16	66,7	***0,024****	3,22	1,15-9,05
АЦЦП-позитивность	26	46,4	30	53,6	*0,084*	3,17	0,9-11,18
Артериальная гипертензия	16	41	23	59	***0,039****	2,74	1,04-7,23
Ежедневный прием СГКС	11	42,3	15	57,7	*0,241*	1,79	0,67-4,78
Длительность РА более 10 лет	11	44	14	56	*0,313*	1,66	0,62-4,42
ИМТ >30 кг/м^2	7	43,8	9	56,3	*0,572*	1,54	0,5-4,74
Эрозивная форма РА	28	50,9	27	49,1	*0,781*	1,24	0,4-3,8
3 и 4 клинические стадии РА	32	51,6	30	48,4	*1,0*	1,17	0,29-4,78
Внесуставные проявления РА	8	50	8	50	*1,0*	1,12	0,37-3,4
Сахарный диабет	4	50	4	50	*1,0*	1,1	0,25-4,79
Прием других БПВП**	6	54,5	5	45,5	*1,0*	0,89	0,25-3,24
Отягощенная наследственность по РА	12	54,5	10	45,5	*0,783*	0,87	0,32-2,38
3 и 4 рентгенологические стадии РА	17	54,8	14	45,2	*0,686*	0,82	0,32-2,11
3 и 4 функциональный класс РА	26	54,2	22	45,8	*0,617*	0,78	0,29-2,1
Ежедневный прием НПВП	22	57,9	16	42,1	*0,238*	0,57	0,22-1,46
Мужской пол	6	35,3	11	64,7	*0,164*	0,41	0,13-1,26
Назначение БПВП в стационаре	14	73,7	5	26,3	***0,034****	0,28	0,09-0,9



Примечание: БПВП — базисная противовоспалительная терапия; ИМТ — индекс массы тела; ССР — сердечно-сосудистый риск; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СГКС — системные глюкокортикоиды; РА — ревматоидный артрит; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; * — различия статистически значимы (p < 0,05); ** — гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, лефлуномид, ингибитор янус-киназ, генно-инженерный биологический препарат; *** — с учетом множителя EULAR. Форест-плот диаграмма демонстрирует Log (10) от исходного отношения шансов и 95% доверительного интервала.

РА ассоциированы с более редкой частотой приема БПВП (кластер 1) — единственным ФР, значимо превалирующим в данном кластере, что также было экстраполировано на всю исследуемую выборку. Наибольшее влияние БПВП на состояние ЭГК, вероятно, объясняется их механизмом действия, направленным на подавление основных звеньев патогенеза РА, что приводит к уменьшению слущивания (восстановлению) ЭГК. Литературные данные по исследованию ЭГК у пациентов с РА немногочисленны. Так, в единственно опубликованной работе с использованием ТМ по результатам рандомизированного контролируемого исследования отмечено значимое утолщение ЭГК на фоне 3-месячного лечения генно-инженерными биологическими препаратами [27]. В другом исследовании наблюдалось снижение уровня синдекана-1 на фоне лечения БПВП, при этом авторы не исключали возможности прямого влияния БПВП на ЭГК [28], однако пока такой механизм неизвестен. В целом роль терапии БПВП как основы патогенетического лечения РА, независимо от длительности и активности заболевания, крайне важна и направлена не только на снижение прогрессирования заболевания, но и на профилактику ССЗ, что подтверждается международными рекомендациями [17].

Заключение

Отсутствие приема БПВП вносит наибольший вклад в повреждение ЭГК и нарушение микроциркуляции у пациентов с активным РА по сравнению с другими ФР неблагоприятного течения РА и ССЗ. Выявленные изменения подтверждают тесную связь нарушения состояния эндотелия с патогенезом заболевания и определяют ведущую роль БПВП в лечении РА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(7):404–420. doi:10.1038/s41584-018-0022-8

2. Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Шапорова Н.Л. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):5–16. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, Nesterovich II, Shaporova NL. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(1):5–16. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16. In Russian].

3. Cao RN, Tang L, Xia ZY, Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential theriapeutic target in organ injuries. Chin Med J (Engl). 2019;132(8):963–975. doi:10.1097/CM9.0000000000000177

4. Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Инамова О.В., Трофимов В.И., Галкина О.В., Левыкина Е.Н. и др. Повреждение эндотелиального гликокаликса у пациентов с ревматоидным артритом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021;13(3):69–74. doi:10.17816/mechnikov81488. [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Trophimov VI, Galkina OV, Levykina EN et al. Disruption of endothelial glycocalyx in patients with rheumatoid arthritis. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2021;13(3):69–74. doi:10.17816/mechnikov81488. In Russian].

5. Власов Т.Д., Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Трофимов В.И. Опыт применения темнопольной микроскопии для оценки повреждения эндотелиального гликокаликса при ревматоидном артрите. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020;12(4):73–80. doi:10.17816/mechnikov43846. [Vlasov TD, Shimanski DA, Nesterovich II, Trophimov VI. The experience of using dark-field microscopy to assess damage to the endothelial glycocalyx in rheumatoid arthritis. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2020;12(4):73–80. doi:10.17816/mechnikov43846. In Russian].

6. Ikonomidis I, Thymis J, Simitsis P, Koliou GA, Katsanos S, Triantafyllou C et al. Impaired endothelial glycocalyx predicts adverse outcome in subjects without overt cardiovascular disease: a 6-year follow-up study. J Cardiovasc Transl Res. 2021. doi:10.1007/s12265-021-10180-2

7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–2581. doi:10.1002/art.27584

8. Lee DH, Dane MJ, van den Berg BM, Boels MG, van Teeffelen JW, de Mutsert R et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. PLoS One. 2014;9(5):e96477. doi:10.1371/journal.pone.0096477

9. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. Opt Express. 2007;15(23):15101–15114. doi:10.1364/oe.15.015101

10. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. 2006;55(4):1127–1132. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619

11. Eickhoff MK, Winther SA, Hansen TW, Diaz LJ, Persson F, Rossing P et al. Assessment of the sublingual microcirculation with the GlycoCheck system: Reproducibility and examination conditions. PLoS One. 2020;15(12):e0243737. doi:10.1371/journal.pone.0243737

12. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J et al. Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2018;44(3):281–299. doi:10.1007/s00134-018-5070-7

13. Long RM, Vink H, inventors; Microvascular health solutions LLC, assignee. Compositions, systems, and methods for assessing and improving vascular health and treatments involving the same. US patent WO/2018/208846. November 15, 2018. Available from: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018208846

14. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):68. doi:10.1186/s13075-017-1266-4

15. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J et al. Predicting disease progression and poor outcomes in patients with moderately active rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatol Adv Pract. 2019;3(1): rkz002. doi:10.1093/rap/rkz002

16. Muñoz-Fernandez S, Oton-Sanchez T, Carmona L, Calvo-Alen J, Escudero A, Narvaez J et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. Rheumatol Int. 2018;38(12):2289–2296. doi:10.1007/s00296-018-4152-8

17. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685–699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655

18. Prevoo ML, van t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a

prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(1):44–48. doi:10.1002/art.1780380107

19. Ting G, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Cabral D, Scranton RE et al. Performance of a rheumatoid arthritis records-based index of severity. J Rheumatol. 2005;32(9):1679–1687.

20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

21. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17–28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775

22. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

23. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman DD, Piguet V et al. Predictive utility of cardiovascular risk prediction algorithms in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. J Rheumatol. 2020;47(6):928–938. doi:10.3899/jrheum.190261

24. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Immunol Res. 2013;56(2–3):267–286. doi:10.1007/s12026-013-8398-7

25. Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б., Каданцева К. К., Кузовлев А. Н. Определение объема выборки. Анестезиология и реаниматология. 2020;(6):77–86. doi:10.17116/anaesthesiology202006177. [Likhvantsev VV, Yadgarov MYa, Berikashvili LB, Kadantseva KK, Kuzovlev AN. Sample size estimation. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2020;(6):77–86. doi:10.17116/anaesthesiology202006177. In Russian].

26. Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: systematic review and critical appraisal. Acta Anaesthesiol Scand. 2021;65(5):590–606. doi:10.1111/aas.13797

27. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Lambadiari V, Parissis J, Andreadou I et al. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: a mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. Food Chem Toxicol. 2020;145:111694. doi:10.1016/j.fct.2020.111694

28. Deyab G, Reine TM, Vuong TT, Jenssen T, Hjeltnes G, Agewall S et al. Antirheumatic treatment is associated with reduced serum syndecan-1 in rheumatoid arthritis. PLoS One. 2021;16(7):e0253247. doi:10.1371/journal.pone.0253247

Информация об авторах

Шиманьски Даниэль Анджеевич — аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6903–2217, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com;

Нестерович Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3199–9537, e-mail: nester788@gmail.com;

Инамова Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», ORCID: 0000–0001–9126–3639, e-mail: b25@zdrav.spb.ru;

Лапин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4998–3699, e-mail: svlapin@mail.ru;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7265–7392, e-mail: ovgalkina@mail.ru;

Левыкина Елена Николаевна — кандидат химических наук, научный сотрудник биолаборатории гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8024–2904, e-mail: levykinalena@mail.ru;

Трофимов Василий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6430–6960, e-mail: trofvi@mail.ru;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6951–7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Author information

Daniel A. Shimanski, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases with the Course of Allergology and Immunology named after academician M. V. Chernorutsky with the clinic, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–6903–2217, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com;

Irina I. Nesterovich, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases with the Course of Allergology and Immunology named after academician M. V. Chernorutsky with the clinic, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–3199–9537, e-mail: nester788@gmail.com;

Oksana V. Inamova, MD, PhD, Chief Medical Officer, Clinical Rheumatology Hospital № 25, ORCID: 0000–0001–9126–3639, e-mail: b25@zdrav.spb.ru;

Sergey V. Lapin, MD, PhD, Head, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–4998–3699, e-mail: svlapin@mail.ru;

Olga V. Galkina, PhD in Biology Sciences, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0001–7265–7392, e-mail: ovgalkina@mail.ru;

Elena N. Levykina, PhD in Chemistry Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0001–8024–2904, e-mail: levykinalena@mail.ru;

Vasiliy I. Trophimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases with the course of Allergology and Immunology named after academician M. V. Chernorutsky with the clinic, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–6430–6960, e-mail: trofvi@mail.ru;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathophysiology with the course of Clinical Pathophysiology, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–6951–7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru.