

Реброва Наталья Васильевна, e-mail: rebrova2009@mail.ru.

Ассоциации параметров цереброваскулярной реактивности и структурных изменений головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом

Реброва Н.В.^{1, 2}, Саркисова О.Л.², Сухарева А.Е.¹, Мордовин В.Ф.¹, Фальковская А.Ю.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) и ревматоидный артрит (РА) ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, включая симптомное и бессимптомное поражение головного мозга.

Оба заболевания оказывают синергическое воздействие на стенку сосудов, приводя к нарушению их компенсаторной способности. Ауторегуляция мозгового кровообращения регулирует тонус мозговых артерий в зависимости от колебаний артериального давления, но ее роль как фактора риска структурных изменений головного мозга остается недостаточно изученной.

Цель: изучить клинические и иммунно-воспалительные особенности течения РА у пациентов с АГ, проанализировать параметры эндотелиальной

дисфункции, сосудистой жесткости, цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и выявить ассоциации этих показателей со структурными изменениями головного мозга по данным МРТ.

Материал и методы. В открытое обсервационное одномоментное поперечное исследование были включены 33 пациента с АГ 1–2 степени, коморбидной с РА, без неврологического дефицита в возрасте 61,0 [56,0; 65,0] лет. Всем пациентам выполнены МРТ головного мозга, транскраниальная доплерография средних мозговых артерий для оценки ЦВР в условиях гипероксической и гиперкапнической проб, объемная сфигмография для оценки сосудистой жесткости, ультразвуковая оценка эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД) в условиях пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. Пациенты с АГ, коморбидной с РА, имели высокую частоту нарушения ЦВР в гипероксической и гиперкапнической пробах (72,7% и 87,5% пациентов, соответственно), ЭЗВД (81,8%), повышенной сосудистой жесткости (39,4%). По данным МРТ головного мозга у 100% пациентов выявили наличие расширенных периваскулярных пространств без признаков атрофии коры головного мозга. У 63,6% пациентов обнаружены очаговые изменения белого вещества головного мозга. Количество очагов в белом веществе головного мозга имело обратную корреляционную зависимость с дозой метотрексата ($r=-0,84$; $p=0,0026$), параметром ЦВР – нормализованным к артериальному давлению (АД) ответом резерва НОР_{O_2} ($r=-0,57$; $p=0,0297$) в гипероксической пробе и прямую связь с коэффициентом изменения резистивного индекса в средней мозговой артерии при проведении гиперкапнической пробы $\text{KIRI}_{\text{CO}_2}$ ($r=0,84$; $p=0,0003$).

Заключение. Структурные изменения головного мозга у пациентов с АГ и РА сопряжены с нарушением ЦВР, избыточной жесткостью сосудов, эндотелиальной дисфункцией и обратно связаны с интенсивностью противовоспалительной терапии. Полученные результаты позволяют

определять ключевые терапевтические мишени при разработке стратегий нейропротекции у пациентов с АГ, коморбидной с РА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ревматоидный артрит; эндотелиальная дисфункция; артериальная жесткость; цереброваскулярная реактивность; МРТ головного мозга.

Ресурсное обеспечение: работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Финансирование: исследование выполнено за счет государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, номер гос. регистрации АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017 г. и номер 126022417811-5 от 24.02.2026 г.

Для цитирования: Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Сухарева А.Е., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю. Ассоциации параметров цереброваскулярной реактивности и магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. Опубликовано online: 07.10.2026. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-3154>

Associations of cerebrovascular reactivity parameters and structural brain changes in patients with arterial hypertension comorbid with rheumatoid arthritis

Natalya V. Rebrova^{1,2}, Olga L. Sarkisova², Anna E. Sukhareva¹, Viktor F. Mordovin¹, Alla Yu. Falkovskaya¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Arterial hypertension (AH) and rheumatoid arthritis (RA) are both associated with an increased risk of cardiovascular diseases and their complications, including symptomatic and asymptomatic brain damage. Both diseases exert a synergistic effect on the vascular wall, leading to impaired vascular compensatory capacity. Cerebral autoregulation adjusts cerebral arterial tone to fluctuations in blood pressure, but its role as a risk factor for structural brain changes remains uncertain.

Aim: To study the clinical and immune-inflammatory features of RA in patients with AH, to analyze parameters of endothelial dysfunction, vascular stiffness, cerebrovascular reactivity (CVR), and to identify associations of these parameters with structural brain changes on magnetic resonance imaging (MRI).

Material and Methods. The open observational cross-sectional study included 33 patients with grade 1–2 AH comorbid with RA, without neurological deficit, aged 61.0 [56.0; 65.0] years. All patients underwent brain MRI, transcranial Doppler ultrasonography of the middle cerebral arteries to assess CVR during hyperoxic and hypercapnic tests, sphygmography to evaluate arterial stiffness. Endothelial function was assessed using ultrasound evaluation of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery.

Results. Patients with AH comorbid with RA had a high frequency of impaired CVR in hyperoxic and hypercapnic tests (72.7% and 87.5% of patients, respectively), impaired FMD (81.8%), and increased arterial stiffness (39.4%). Brain MRI revealed enlarged perivascular spaces in 100% of patients with no signs of cortical atrophy. The majority of patients (63.6%) had focal white matter lesions. The number of white matter lesions was inversely correlated with the methotrexate dose ($r = -0.84$; $p = 0.0026$), with the CVR parameter – the autoregulation response normalized by arterial blood pressure (NAR_{O_2}) in the hyperoxic test ($r = -0.57$; $p = 0.0297$). The

number of white matter lesions was directly correlated with the relative change coefficient of the resistive index in the middle cerebral artery during the hypercapnic test ($CCrelRI_{CO_2}$; $r=0.84$; $p=0.0003$).

Conclusion. The brain structural changes in patients AH and RA are associated with impaired CVR, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction, and are inversely related to the intensity of anti-inflammatory therapy. The obtained results allow identifying key therapeutic targets when developing neuroprotection strategies in patients with AH comorbid with RA.

Keywords: hypertension; rheumatoid arthritis; endothelial dysfunction; arterial stiffness; cerebrovascular reactivity; brain MRI.

Resource Support: The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use “Medical Genomics” of the Tomsk National Research Medical Center.

Funding: The study was funded by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, state registration number: AAAA-A17-117052310076-7 dated 05/23/2017 and No. 126022417811-5 dated 02/24/2026.

For citation: Rebrova N.V., Sarkisova O.L., Sukhareva A.E., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu. Associations of cerebrovascular reactivity parameters and structural brain changes in patients with arterial hypertension comorbid with rheumatoid arthritis.

Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. Published online: Oct., 7, 2026. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-3154>

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное заболевание с достаточно высокой распространенностью. Согласно данным эпидемиологических исследований РА страдают от 0,25% до 1% взрослого населения планеты [1], на территории России распространенность РА составляет 0,6% от общей популяции [2].

Патология характеризуется повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с общей популяцией [3]. Генетические особенности,

среди которых важную роль играют носительство определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости *HLA II* (*DRB1*0401* и *DRB1*0404*), молекулярные аномалии (цитруллинирование белков, дефекты гликозилирования) и соответствующие им аутоиммунные нарушения сопровождаются провоспалительным цитокиновым «штормом», развитием эндотелиальной дисфункции – ведущим механизмом повреждения сердечно-сосудистой системы при РА [3, 4]. Нельзя недооценивать и вклад традиционных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиподинамия [5].

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одну из лидирующих позиций среди коморбидных заболеваний у пациентов с РА, что подтверждается данными отечественных и зарубежных исследований [3, 5]. Согласно результатам одного из последних метаанализов, установлена значимая связь между РА и повышенным риском инсульта (ОР=1,35; 95% ДИ [1,26–1,45]; $p=0,000$). Анализ подгрупп показал увеличение риска инсульта у женщин по сравнению с мужской популяцией пациентов с РА (ОР=1,60; 95% ДИ [1,19–2,16]; $p=0,002$) [3]. Сочетание АГ и РА представляет собой неблагоприятный «тандем», который приводит к срыву механизмов цереброваскулярной ауторегуляции, играющей ключевую роль в патогенезе нарушений мозгового кровообращения [3, 6]. Ауторегуляция мозгового кровообращения обеспечивает адаптацию тонуса сосудов к колебаниям артериального давления, чтобы поддержать перфузию головного мозга на должном уровне. Однако роль нарушения реактивности сосудов головного мозга в качестве фактора риска структурных изменений головного мозга остается неопределенной.

Изучение состояния регуляции мозгового кровообращения может эффективно осуществляться с применением транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий с предъявлением физиологических раздражителей (100% кислорода, смеси углекислого газа с воздухом). В наших ранее опубликованных исследованиях установлена высокая частота нарушения

параметров цереброваскулярной реактивности у пациентов с сочетанием АГ и РА [7].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является информативным неинвазивным методом нейровизуализации. При применении МРТ-диагностики существенно возросла возможность распознавания сосудистых поражений мозга воспалительного и невоспалительного генеза. По данным литературы, поражение головного мозга при РА достаточно часто протекает по типу церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС), при этом магнитно-резонансное исследование выявляет расширенные периваскулярные пространства, лакуны, мелкие субкортикальные инфаркты, гиперинтенсивные участки белого вещества, атрофию мозга [8, 9].

Работ, посвященных изучению взаимосвязи состояния сосудистой стенки, функциональных нарушений ауторегуляции мозгового кровотока со структурными изменениями головного мозга у пациентов с сочетанием АГ и РА, крайне мало, результаты их противоречивы. Новые сведения о вкладе различных патофизиологических механизмов в нарушение функции и структуры головного мозга могут быть полезны для определения ключевых терапевтических мишеней с целью профилактики острых и хронических цереброваскулярных заболеваний при сочетании АГ и РА.

Цель исследования – изучить клинические и иммунно-воспалительные особенности течения РА у пациентов с АГ, проанализировать параметры эндотелиальной дисфункции, сосудистой жесткости, цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и выявить ассоциации этих показателей со структурными изменениями головного мозга по данным МРТ.

Материал и методы

В открытое обсервационное одномоментное поперечное исследование были включены 33 пациента с АГ 1–2 степени, коморбидной с РА, без неврологического дефицита в возрасте 61,0 [56,0; 65,0] лет. Исследование выполнено в НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Россия, Томск) на базе

отделения артериальных гипертензий с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ и ревматологического отделения терапевтической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Россия, Томск) в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (заседание № 98 от 09.12.2012) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер № 3499 от 25 ноября 2013 г.).

Дизайн исследования

Было проведено открытое обсервационное одномоментное поперечное исследование.

Критерии включения

- Возраст – старше 18 лет;
- наличие эссенциальной АГ 1–2 степени (согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», 2024 2020) и коморбидной патологии РА (согласно классификационным критериям РА Американского колледжа ревматологов/Европейской лиги по борьбе с ревматизмом ACR/EULAR 2010 года);
- базисная терапия РА метотрексатом;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

- Симптоматические и злокачественная гипертензии;
- сахарный диабет, значимые нарушения функций почек и печени;
- снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- тяжелые сопутствующие заболевания, требующие постоянного приема лекарственных препаратов;

- атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозом более 30%;
- нарушения ритма сердца и проводимости; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили сбор жалоб и анамнеза; объективное обследование по общепринятой методике; антропометрические измерения (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ); расчет суммарного индекса активности RA DAS28; расчет суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE2. Все пациенты были осмотрены неврологом и не имели неврологического дефицита.

Лабораторные исследования включали рутинные общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический и иммунологический анализы крови, стандартный тест толерантности к глюкозе.

Изучение ЦВР проводили посредством транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий с проведением гипероксической (ингаляция 100% кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической проб (ингаляция 4% смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации). Транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий проводили на аппарате экспертного класса Vivid 7 (GE Healthcare) с использованием режима транскраниального сканирования сосудов через темпоральный доступ. Оценивали изменения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps} , см/с), конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed} , см/с), усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMAX$, см/с), средней скорости кровотока (V_{mn} , см/с), резистивного индекса (RI), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, мм рт. ст.)

Рассчитывали следующие показатели:

- показатели фазы цереброваскулярного резерва: коэффициент изменения скорости кровотока относительный (КИСотн), характеризующий силу (амплитуду) ответной реакции на стимул (1);

- коэффициент изменения индекса резистивности артерий (КИ RI), характеризующий сопротивление артерий (2);
- тестовую скорость изменения линейной скорости кровотока (ТСИ ЛСК), коэффициент характеризующий скорость ответной реакции на стимул (3);
- показатели фазы цереброваскулярной ауторегуляции: индекс восстановления линейной скорости кровотока (ИВ ЛСК) (4);
- нормализованный к АД ответ резерва (НОР) (5).

Расчет проводили по формулам:

$$\text{КИСОТН} = \frac{(Vps2 - Vps0)}{Vps0} \times 100\% \quad (1),$$

$$\text{КИ RI} = \frac{(RI2 - RI0)}{RI0} \times 100\% \quad (2),$$

$$\text{ТСИ ЛСК} = \frac{(Vps2 - Vps0)}{T} \quad (3),$$

$$\text{ИВ ЛСК} = \frac{Vps0}{Vps4} \quad (4),$$

$$\text{НОР} = \frac{(Vps2 - Vps0)}{Vps0 \times (САД2 - САД0)} \quad (5),$$

где Vps_0 – ЛСК в покое до тестовой нагрузки (см/с), Vps_2 – ЛСК через 2 мин ингаляции газов (см/с), Vps_4 – ЛСК через 4 мин от начала исследования (см/с), T – время (120 с), RI_0 – резистивный индекс в покое, RI_2 – резистивный индекс через 2 мин ингаляции газов, $САД_2$ – систолическое АД через 2 мин ингаляции газов (мм рт. ст.), $САД_0$ – систолическое АД в покое (мм рт. ст.).

Типы ответных реакций на нагрузочные тесты оценивали по критериям, предложенным в работе Рипп Т.М. и Ребровой Н.В. [10].

Исследование структуры головного мозга выполнялось на высокопольном магниторезонансном томографе с напряженностью поля 1.5 Тесла. Для получения T1- и T2-взвешенных изображений использовалась импульсная последовательность «Spin-Echo». Для T1-взвешенных изображений, выполненных в аксиальной и сагиттальной плоскостях, применялись параметры $TR=450$ мс, $TE=15$ мс, угол $\alpha=70^\circ$. Изображения в режиме T2 имели следующие параметры $TR=6000$ мс, $TE=117$ мс и

проводились в аксиальной плоскости. Толщина срезов составляла 4 мм. Во всех случаях протокол проведения МРТ головного мозга был неизменным.

При анализе томограмм головного мозга оценивались толщина коры, наличие очагов дисциркуляторного характера, лакунарных инфарктов, перивентрикулярного лейкоареоза. Постпроцессинговая обработка изображений и измерения проводились с использованием пакета программ eFilm 3.4 (MergeHealth, 2010) и 3D Slicer 4.9.0. За нормальные размеры структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц. Для оценки степени выраженности и распространенности перивентрикулярного лейкоареоза использовалась визуальная шкала Fazekas. Очаговые повреждения белого вещества определяли как точечные участки размером не менее 3 мм, гиперинтенсивные в режиме T2 и без снижения интенсивности МР-сигнала в T1-изображениях. При снижении МР-сигнала в T1-режиме, очаги определились как лакуны. Оценивалась так же форма и локализация очагов глиоза.

Оценку сосудистой жесткости проводили методом объемной сфигмографии с помощью сфигмоманометра VaSera VS-1000 Fukuda Denshi (Япония). Определяли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (R-CAVI и L-CAVI), скорость распространения пульсовой волны (PWV), лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI и L-ABI).

Ультразвуковую оценку вазомоторной функции эндотелия проводили по методике D. Celermajer, et al. (Flow-Mediated Dilation, 1992) За нормальные значения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) принимали прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на 10% и более.

Статистическую обработку полученных данных проводили в пакете программ Statistica 13.0 (Statsoft, Inc., США). Критерий согласия Шапиро – Уилка применяли для проверки нормальности распределения данных. В отсутствие нормальности и с учетом малого объема выборки количественные показатели представляли медианой и межквартильным промежутком, Me [Q1; Q3]. Статистическую значимость различий количественных показателей в двух независимых группах оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. При

анализе различий качественных показателей в двух независимых группах проводили анализ таблиц сопряженности с использованием χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки значимости линейной связи между количественными переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В исследование были включены 33 пациента с АГ, коморбидной с РА: 30 (90,9%) женщин и 3 (9,1%) мужчины в возрасте от 45 до 72 лет, медиана возраста составила 61,0 [56,0; 65,0] год (табл. 1). Частота встречаемости нарушения толерантности к глюкозе составила 27,3%, ожирения – 73,9%, дислипидемии – 75,8%. Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% выявлен у 66,7% больных. Преобладали пациенты, положительные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Большинство больных имели III–IV рентгенологическую стадию и среднюю степень активности РА. Внесуставные проявления обнаружены у 30,3% больных, из них наиболее частыми были ревматоидные узелки – 70%. Базисным противовоспалительным препаратом был метотрексат. В качестве симптоматических препаратов 13 (39,4%) пациентов получали селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, нимесулид, мелоксикам), 3 (9,1%) пациентов – преднизолон *per os* в дозе 10,0 [2,5; 40,0] мг в сутки.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом, Me [Q₁; Q₃], n (%)

Table 1. Clinical characteristics of patients with AH and comorbid RA, Me [Q₁; Q₃], n (%)

Показатели	Значение
Всего больных, n (%)	33 (100%)
Возраст, годы	61,0 [56,0; 65,0]

Продолжительность АГ, годы	11,0 [5,0; 20,0]
Пол: женщины / мужчины, n (%)	30 (90,9%)/3 (9,1%)
АГ 1-й степени, n (%)	22 (66,7%)
АГ 2-й степени, n (%)	11 (33,3%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 [4,5; 6,7]
Дислипидемия, n (%)	25 (75,8%)
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30%, n (%)	22 (66,7%)
ИМТ, кг/м ²	30,7 [25,7; 34,1]
Ожирение, n (%)	17 (73,9%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	9 (27,3%)
Продолжительность РА, годы	9,0 [5,0; 21,0]
Серопозитивность по РФ, n (%)	26 (78,8%)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	21 (63,6%)
Индекс активности РА DAS 28, усл. ед.	2,9 [2,4; 4,1]
СОЭ, мм/ч	18,0 [7,0; 26,0]
СРБ, мг/л	8,0 [5,5; 16,5]
Средняя активность РА, n (%)	12 (36,4%)
Низкая активность РА, n (%)	10 (30,3%)
Ремиссия, n (%)	11 (33,3%)
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)	11 (33,3%)
Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)	22 (66,7%)
Внесуставные проявления, n (%)	10 (30,3%)
Доза метотрексата, мг/неделю	12,5 [10,0; 15,0]
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	3 (9,1%)
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	13 (39,4%)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ИМТ – индекс массы тела, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

Параметры ЦВР у больных с сочетанием АГ и РА представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры цереброваскулярной реактивности больных артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом, Ме [Q₁; Q₇₅]

Table 2. Cerebrovascular reactivity parameters in patients with AH and comorbid RA, Median (Q₁; Q₃)

Показатель	Значение, n=33
Гипероксическая проба	
КИСО _{тнO2} , %	-13,6 [-18,9; -1,0]

КИ RI _{O2} , %	5,1 [–0,9; 18,2]
ТСИ ЛСК _{O2} , см/с за 1 с	–0,06 [–0,14; –0,01]
ИВ ЛСК _{O2}	1,05 [0,98; 1,13]
НОР _{O2} , ед.	0,00 [–0,02; 0,03]
Гиперкапническая проба	
КИСотн _{CO2} , %	34,0 [15,1; 42,7]
КИ RI _{CO2} , %	–3,4 [–9,3; 8,7]
ТСИ ЛСК _{CO2} , см/с за 1 с	0,16 [0,08; 0,27]
ИВ ЛСК _{CO2}	1,03 [0,91; 1,09]
НОР _{CO2} , ед.	0,02 [0,01; 0,03]

Примечание: ИВ ЛСК – индекс восстановления ЛСК, КИСотн – коэффициент изменения скорости кровотока в средней мозговой артерии относительный; КИ RI – коэффициент изменения резистивного индекса относительный; ЛСК – линейная скорость кровотока; НОР – нормализованный к АД ответ резерва, ТСИ ЛСК – тестовая скорость изменения ЛСК.

По результатам гипероксической пробы в среднем по группе установлены нарушения фазы цереброваскулярного резерва в виде уменьшения медиан показателей силы (КИСотн_{O2}: –13,6 [–18,9; –1,0] %, КИ RI_{O2}: 5,1 [–0,9; 18,2] %) и скорости ответной реакции (ТСИ ЛСК_{O2}: –0,06 [–0,14; –0,01] см/с за 1 с). В фазу ауторегуляции наблюдали нормальное восстановление исходных параметров мозгового кровотока: ИВ ЛСК_{O2} составил 1,05 [0,98; 1,13] ед., НОР_{O2} – 0,00 [–0,02; 0,026] ед. При индивидуальном анализе наиболее часто в гипероксической пробе наблюдали недостаточную реакцию ответа мозгового кровотока на стимул у 17 (51,5%) больных по сравнению с парадоксальной – у 7 (21,2%; p=0,0203) и нормальной реакциями – у 9 (27,3%; p=0,0769) обследованных.

В гиперкапнической пробе также регистрировали нарушение фазы цереброваскулярного резерва при сохранной фазе ауторегуляции (табл. 2). Медиана КИСотн_{CO2} составила 34,0 [15,1; 42,7] %, КИ RI_{CO2} – –3,4 [–9,3; 8,7] %. Скорость реакции на стимул была замедленной: медиана ТСИ ЛСК_{CO2}, 0,16 [0,08; 0,27] см/с за 1 с. При индивидуальном анализе лишь 3 (12,5%) обследованных имели нормальную ответную реакцию мозгового кровотока на гиперкапнию с адекватным увеличением ЛСК на 50–70%, в то время как у 19 (78,8%; p=0,000) больных регистрировали недостаточную реакцию, у 3 (9,1%; p=0,000) пациентов – гиперергическую реакцию.

Показатели сосудистой жесткости изучаемой группы составили R-CAVI 8,3[6,9; 9,36] усл. ед., L-CAVI 8,6 [7,3; 9,1] усл. ед., R-ABI 1,1 [1,0; 1,2] усл. ед., L-ABI 1,1 [1,0; 1,2] усл. ед., PWV 5,9 [4,0; 7,9] м/с. Повышение сосудистой жесткости зарегистрировано у 13 (39,4 %) пациентов.

Недостаточная степень вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией выявлена у большинства 27 (81,8%) пациентов, медиана ЭЗВД составила 7,4 [4,4; 8,3] %.

По данным МРТ головного мозга у 100% пациентов выявили наличие расширенных периваскулярных пространств с преимущественной локализацией изменений в проекции базальных ядер у 32 (97%) пациентов, затылочных щипцов лучистости мозолистого тела – у 21 (63,6%), субкортикальных отделов больших полушарий – у 17 (51,5%) пациентов. У 3 (9,1%) пациентов обнаружены изменения по типу лакунарных инфарктов в проекции таламуса и скорлупы, 2 (6,5%) пациента имели признаки перенесенного ОНМК. Все обследованные имели нормальную толщину коры больших полушарий головного мозга – 4,0 [3,0; 4,0] мм без признаков атрофии.

При изучении МР-томограмм головного мозга больных АГ в сочетании с РА мы обратили внимание на наличие очаговых образований у 21 (63,6%) обследуемого. Очаговые изменения были локализованы в зоне лучистого венца у 18 (85,7%) пациентов, семиовальном центре у 12 (57,1%), зоне лобных щипцов лучистости мозолистого тела у 12 (57,1%), затылочных щипцов лучистости мозолистого тела у 9 (42,9%) пациентов. При этом у 5 (23,8%) пациентов очаги имели округлую форму, у 6 (28,6%) обследованных – веретенообразную форму, у 10 (47,6%) пациентов были очаги и округлой и веретенообразной форм. Размер очагов не превышал 10 мм. Количество очагов колебалось от 1 до 41 (Рис. 1).

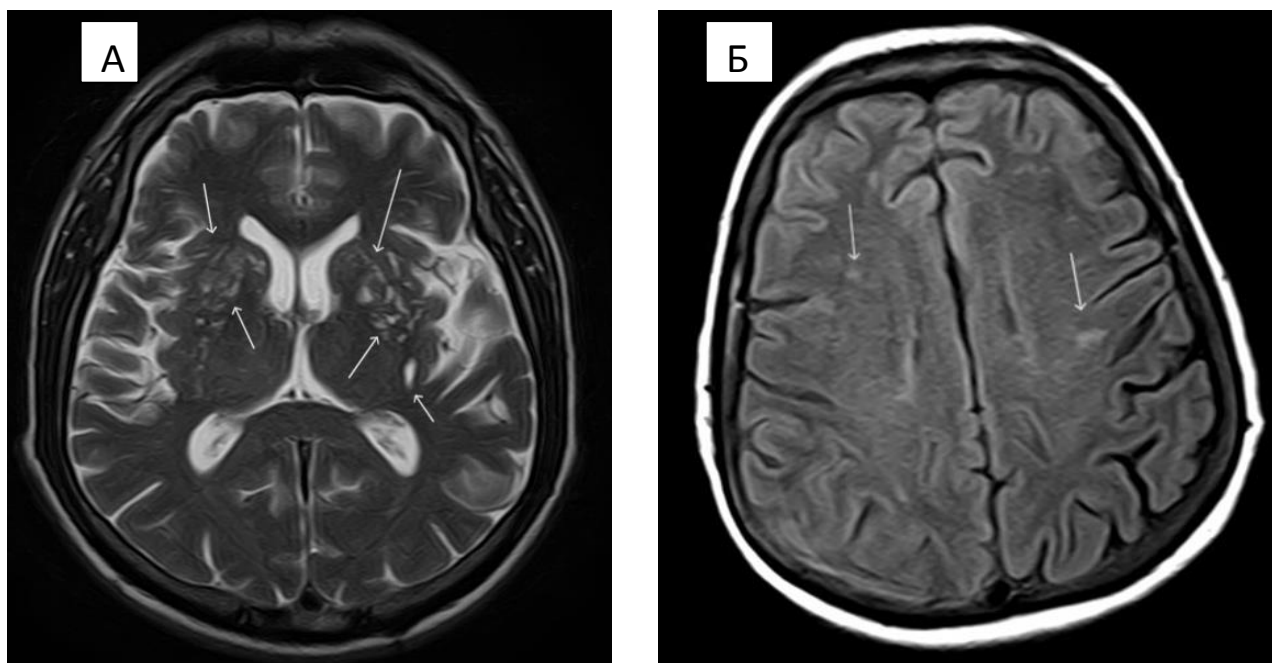


Рис. 1. МР-признаки поражения головного мозга при артериальной гипертензии, коморбидной с ревматоидным артритом. МРТ головного мозга в режиме T2, аксиальная проекция

А: расширенные периваскулярные пространства в базальных ганглиях; лакунарные инфаркты в таламусе и скорлупе (указаны стрелками) при нормальной толщине коры больших полушарий головного мозга без признаков атрофии. Б: в семиовальном центре визуализируются очаговые изменения в исходе дисциркуляторных нарушений округлой формы справа и вытянутой формы слева (указаны стрелками).

Fig. 1. Brain MRI findings in a patient with hypertension and comorbid rheumatoid arthritis. T2-weighted imaging (T2WI), axial view

A: dilated perivascular spaces in the basal ganglia; lacunar infarcts in the thalamus and putamen (arrows), with normal cerebral cortical thickness and no signs of atrophy. Б: focal changes in the centrum semiovale consistent with sequelae of cerebrovascular disorders: round lesions on the right and elongated lesions on the left (arrows).

Нами был проведен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов в зависимости от наличия / отсутствия очаговых изменений в

головном мозге (табл. 3). В целом клинический и лабораторно-инструментальный профили пациентов были сопоставимы за исключением статистически значимой разницы в возрасте ($p=0,0083$) и уровне постпрандиальной гликемии ($p=0,0366$). Кроме того, у пациентов с наличием очагов в головном мозге была выявлена тенденция к более частой встречаемости нарушения толерантности к глюкозе (8 (38,1%) против 1 (8,3%) пациентов; $p=0,0903$).

Таблица 3. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом в зависимости от наличия / отсутствия очаговых изменений в головном мозге по данным МРТ, Me [Q_1 ; Q_3], n (%)

Table 3. Comparative clinical characteristics of patients with AH and comorbid RA, stratified by the presence or absence of focal brain changes on MRI, Median [Q_1 ; Q_3], n (%)

Показатели	Наличие очагов в головном мозге		p
	да (n=21)	нет (n=12)	
Возраст, годы	64,0 [60,0; 68,0]	55,0 [50,5; 60,5]	0,0083
Продолжительность АГ, годы	11,0 [5,0; 20,0]	10,0 [5,0; 18,0]	0,4022
Пол ж/м	2 (9,5%)	1 (8,3%)	0,7562
АГ 1-й степени, n (%)	14 (66,7%)	8 (66,7%)	1,0000
АГ 2-й степени, n (%)	7 (33,3%)	4 (33,3%)	1,0000
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,0]	5,8 [5,1; 6,3]	0,4427
Дислипидемия, n (%)	17 (81%)	8 (66,7%)	0,4196
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30%, n (%)	16 (76,2%)	6 (50%)	0,1489
ИМТ, кг/м ²	30,4 [26,5; 35,0]	31,61 [25,5; 34,0]	0,9845
Ожирение, n (%)	10 (47,6%)	7 (58,3%)	0,4096
Тошачковая глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,5; 5,6]	4,7 [4,5; 5,0]	0,2005
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	6,9 [6,1; 8,7]	5,7 [4,5; 6,8]	0,0366
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	8 (38,1%)	1 (8,3%)	0,0903
Продолжительность РА, годы	9,0 [3,0; 13,0]	9,0 [6,0; 35,0]	0,8434
Серопозитивность по РФ, n (%)	16 (76,2%)	10 (83,3%)	0,4940

Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	14 (66,7%)	7 (58,3%)	0,7161
Индекс активности DAS28, усл. ед.	2,8 [2,3; 4,2]	3,0 [2,4; 4,3]	0,7970
СОЭ мм/ч	19,0 [7,0; 28,0]	20,0 [7,0; 25,0]	0,9063
СРБ, мг/л	8,0 [6,0; 22,0]	8,0 [5,0; 12,0]	0,7242
Средняя активность РА, n (%)	7 (33,3%)	5 (41,7%)	0,4555
Низкая активность РА, n (%)	6 (28,6%)	4 (33,3%)	0,5366
Ремиссия, n (%)	8 (38,1%)	3 (25%)	0,5794
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)	7 (33,3%)	4 (33,3%)	1,0000
Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)	14 (66,7%)	8 (66,7%)	1,0000
Внесуставные проявления, n (%)	7 (33,3%)	3 (25%)	0,7098
Доза метотрексата, мг/неделю	12,5 [10,0; 15,0]	12,5 [10,0; 15,0]	0,5804
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	2 (9,5%)	1 (8,3%)	0,7562
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	7 (33,3%)	6 (50,0%)	0,4649

Примечания: сокращения те же, что в таблице 1

При проведении корреляционного анализа нами была обнаружена обратная зависимость между количеством очагов в головном мозге и дозой метотрексата ($r = -0,84$; $p = 0,0026$).

При сравнительной оценке параметров ЦВР в зависимости от наличия / отсутствия очаговых изменений в головном мозге статистически значимых отличий изучаемых показателей в группах выявлено не было (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение параметров цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом, в зависимости от наличия / отсутствия очагов в головном мозге

Table 4. Comparison of cerebrovascular reactivity parameters in patients with AH and comorbid RA, stratified by the presence or absence of focal brain changes on MRI

Показатель	Наличие очагов в головном мозге		p
	да (n=21)	нет (n=12)	
КИСО _{тнO2} , %	-14,9 [-21,6; -1,2]	-10,0 [-29,3; 0,0]	0,7392
КИ RI _{O2} , %	2,6 [-1,8; 21,8]	8,7 [0,0; 21,9]	0,6372
ТСИ ЛСК _{O2} , см/с за 1 с	-0,06 [-0,13; -0,01]	-0,05 [-0,26; 0,00]	0,9557
ИБ ЛСК _{O2}	1,03 [0,96; 1,12]	1,06 [1,01; 1,15]	0,4374

НОР _{О2} , ед.	0,00 [-0,03; 0,03]	0,02 [0,00; 0,04]	0,2020
КИСО _{тнСО2} , %	33,4 [17,0; 41,5]	33,1 [13,9; 42,7]	0,9300
КИ RI _{СО2} , %	-5,4 [-11,2; 4,0]	-0,9 [-4,2; 17,6]	0,0741
ТСИ ЛСК _{СО2} , см/с за 1 с	0,16 [0,08; 0,25]	0,16 [0,10; 0,27]	0,6176
ИБ ЛСК _{СО2}	1,02 [0,90; 1,04]	1,06 [0,94; 1,14]	0,2386
НОР _{СО2} , ед.	0,02 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,04]	0,7474

Примечание: сокращения те же, что в таблице 2

Однако корреляционный анализ выявил обратную зависимость между количеством очагов в головном мозге и нормализованным к АД ответом резерва в гипероксической пробе НОР_{О2} ($r = -0,57$; $p = 0,0297$). Гиперкапническая проба характеризовалась наличием сильной положительной корреляционной связи между количеством очагов в головном мозге и коэффициентом изменения резистивного индекса КИ RI_{СО2} ($r = 0,84$; $p = 0,0003$).

При сравнении параметров сосудистой жесткости выявлены более высокие медианы значений R-CAVI у пациентов с наличием очаговых изменений в головном мозге по сравнению с группой с их отсутствием 8,9 [8,0; 9,9] против 7,4 [6,3; 8,2] ($p = 0,0157$; табл. 5).

Таблица 5. Сравнение показателей сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией, коморбидной с ревматоидным артритом, в зависимости от наличия/отсутствия очаговых изменений в головном мозге

Table 5. Comparison of arterial stiffness parameters in patients with AH and comorbid RA, depending on the presence or absence of focal brain changes

Показатель	Наличие очагов в головном мозге		p
	да (n=21)	нет (n=12)	
R-CAVI, усл. ед.	8,9 [8,0; 9,9]	7,4 [6,3; 8,2]	0,0140
L-CAVI, усл. ед.	8,8 [8,0; 9,4]	8,0 [6,9; 8,9]	0,0945
R-ABI, усл. ед.	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]	0,4034
L-ABI, усл. ед.	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]	0,1827
PWV, м/с	6,1 [4,9; 10,5]	4,8 [3,3; 7,1]	0,1774

Примечание: CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа (R) и слева (L); ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления справа (R) и слева (L); PWV – скорость распространения пульсовой волны; p – уровень статистической значимости.

В связи с тем, что пациенты с очагами в головном мозге были значимо старше больных без очагов ($p = 0,0083$), мы провели индивидуальный анализ

частоты встречаемости повышенной сосудистой жесткости в подгруппах с учетом пороговых значения CAVI в различных возрастных группах российской популяции в соответствии с рекомендациями согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [11]. Доля пациентов с повышенной сосудистой жесткостью была значимо больше в подгруппе больных с наличием очагов в головном мозге по сравнению с подгруппой без очаговых изменений: 52,4% (n=11) против 16,7% (n=2) пациентов соответственно; точный тест Фишера, $p=0,0471$.

Сравнительный анализ показателей эндотелиальной функции в зависимости от наличия / отсутствия очаговых изменений в головном мозге не выявил значимых различий в степени вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией: медианы ЭЗВД составили 7,5 [4,5; 8,3] % и 7,4 [6,3; 8,3] % соответственно ($p=0,5541$).

Обсуждение

Взаимосвязи между АГ, РА и нарушением структуры и функции головного мозга до конца не изучены, однако имеющиеся данные свидетельствуют о возможном взаимодействии нескольких патологических механизмов. Несмотря на различия в этиологии, АГ и РА имеют общие звенья патогенеза поражения головного мозга: эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, воспаление, повреждение гематоэнцефалического барьера, ускоренное развитие атеросклероза и ЦБМС, ведущие к нейровоспалению, ишемии головного мозга, повреждению паренхимы головного мозга и увеличению риска инсультов, деменции и атрофии мозга [8, 9]. Очевидно, что данные заболевания имеют и общие МРТ-паттерны повреждения головного мозга в виде лакунарных инфарктов, гиперинтенсивности белого вещества вследствие развития очагов микро- и макроваскулярной ишемии, расширения периваскулярных пространств, атрофии мозга с диффузным или регионарным уменьшением объема серого и белого вещества [8, 12]. Важно подчеркнуть, что МРТ-изменения головного

мозга могут выявляться у бессимптомных пациентов, и их раннее обнаружение имеет прогностическое значение [12].

МРТ является основным инструментом для выявления и мониторинга структурных изменений головного мозга. Разработка таких технологий, как функциональная МРТ, МР-спектроскопия и др. повысили точность оценки структуры мозга, перфузии и метаболизма, тем самым облегчая обнаружение и мониторинг поражений мозга. Наше исследование с применением МРТ головного мозга высокого разрешения продемонстрировало, что у 100% пациентов с АГ, коморбидной с РА, выявляются расширенные периваскулярные пространства с преимущественной локализацией в проекции базальных ядер (97% пациентов), затылочных щипцов лучистости мозолистого тела (63,6%), субкортикальных отделов больших полушарий (51,5%). Большинство пациентов (63,6%) имели очаговые изменения белого вещества. Особого внимания заслуживает их локализация в зонах лучистого венца (85,7% пациентов), семиовальном центре (57,1%), лобных щипцов лучистости мозолистого тела (57,1%), затылочных щипцов лучистости мозолистого тела (42,9%). При этом очаги имели округлую и/или веретенообразную форму, размер не превышал 10 мм.

Также структурные изменения были обнаружены и в сером веществе мозга: в базальных ганглиях в виде расширения периваскулярных пространств, в проекции таламуса и скорлупы – по типу лакунарных инфарктов. При этом у всех обследованных пациентов регистрировали нормальную толщину коры больших полушарий головного мозга без признаков атрофии.

В работе Wartolowska K., et al. у пациентов с РА также было показано отсутствие атрофии коры головного мозга, выявлено увеличение содержания серого вещества в базальных ганглиях, преимущественно в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и хвостатом ядре. Авторы предположили, что эти изменения могут быть связаны с нарушениями контроля движений и хронической болевой сенситизацией, т.к. базальные ганглии играют ключевую роль в обработке болевых и аверсивных стимулов [13].

Следует подчеркнуть, что у обследованных нами больных не было неврологического дефицита и гемодинамически значимого атеросклероза брахиоцефальных артерий. В целом выявленные изменения укладываются в МРТ-фенотип ЦБМС без признаков генерализованной атрофии. АГ является наиболее частой причиной формирования ЦБМС [8]. Основным патофизиологическим механизмом формирования ЦБМС при АГ является ремоделирование артерий с увеличением жесткости сосудистой стенки, что усиливает передачу пульсовой волны в микроциркуляторное русло головного мозга и снижает способность к демпфированию [6]. Повышенная кинетическая энергия пульсовых волн, распространяясь на микроциркуляторное русло, приводит к микрососудистой, эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге к повреждению окружающей сосуда ткани головного мозга, характерному для ЦБМС. В частности, в исследовании van den Kerkhof M., et al. с использованием МРТ с напряженностью 7 Тесла пациенты с АГ по сравнению с нормотониками имели более высокий пульсационный индекс ($p=0,015$) в мелких перфорирующих артериях головного мозга (лентикулостриарных артериях) и более низкий индекс затухания внутримозгового кровотока. Причем эта связь не зависела от наличия ЦБМС, тем самым подтверждая первичность гемодинамического фактора в повреждении головного мозга при АГ [14].

В нашем исследовании у пациентов с сочетанием АГ и РА, в отличие от классической гипертонической микроангиопатии, была выявлена обратная зависимость между количеством очагов в головном мозге и дозой метотрексата ($r=-0,84$; $p=0,0026$). Это соответствует современным представлениям о том, что РА, как системное воспалительное заболевание, является независимым фактором риска ЦБМС, внося вклад в развитие субклинических цереброваскулярных повреждений [15, 16]. На сегодняшний день наиболее убедительные доказательства влияния системного воспаления на центральную нервную систему при ревматических болезнях получены в исследованиях у пациентов с РА, в которых установлено, что более высокие уровни воспаления связаны с изменениями в когнитивных, аффективных и болевых областях

мозга, некоторые из которых могут быть скорректированы противовоспалительным лечением [16]. Согласно полученным нами данным, гипотетически следует предполагать, что базисная противовоспалительная терапия РА может оказывать нейропротективный эффект, замедляя прогрессирование сосудистых изменений в головном мозге, а само наличие и количество очагов может быть косвенным маркером активности и/или длительности неконтролируемого воспаления в анамнезе.

Это коррелирует с выводами Atzeni F., et al. (2018), которые установили, что хроническое системное воспаление при РА приводит к структурным изменениям центральной нервной системы, а адекватная иммуносупрессивная терапия способна модулировать эти риски [16]. С другой стороны, установлено, что применение препаратов, ингибирующих ФНО-альфа, связано с риском развития демиелинизирующих заболеваний и оппортунистических инфекций головного мозга и мозговых оболочек [16]. Таким образом, выбор биологических препаратов у пациентов с РА и проявлениями со стороны центральной нервной системы должен основываться на их этиопатогенезе и правильной диагностике, чтобы предотвратить дальнейшее развитие осложнений.

При изучении клинического и лабораторно-инструментального профиля пациентов с наличием очаговых изменений в головном мозге выявлено значимое отличие по возрасту ($p=0,0083$), уровню постпрандиальной гликемии ($p=0,0366$) с тенденцией к более частому нарушению толерантности к глюкозе ($p=0,0903$), более высокие значения показателей сосудистой жесткости с увеличением R-CAVI ($p=0,0157$) и доли пациентов с патологической сосудистой жесткостью ($p=0,0471$) по сравнению с группой без очаговых изменений. Классические факторы риска (возраст и углеводный дисбаланс) предсказуемо выступают в качестве модификаторов риска развития увеличения артериальной ригидности, эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых и церебральных событий. Связь увеличения сосудистой жесткости со структурными изменениями головного мозга у пациентов с АГ, коморбидной с

РА, обнаруженная нами, полностью согласуется с данными, полученными у пациентов с АГ без РА, которые указывают, что скорость распространения пульсовой волны и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) являются маркерами новых сердечно-сосудистых и церебральных поражений [6, 17]. С другой стороны, при иммуно-воспалительных ревматических болезнях, включая РА, также установлено увеличение сосудистой жесткости и улучшение ее параметров на фоне базисной противовоспалительной терапии [18]. Это подтверждает, что гемодинамический механизм является универсальным для обоих заболеваний.

Если пульсация церебральных артерий в основном зависит от передачи пульсации аорты через жесткие сосуды в головной мозг, то цереброваскулярная реактивность отражает эндотелиальную дисфункцию. Эндотелий контролирует реакцию сосудов на стимулы, регулируя тонус церебральных артерий посредством динамического равновесия вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов, в первую очередь активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и эндотелина-1. Основные изменения сосудистого тонуса зависят от миогенных, метаболических и вегетативных/нейрогенных реакций, поддерживающих стабильный мозговой кровоток [6]. Церебральная ауторегуляция поддерживает мозговой кровоток, несмотря на изменения артериального давления, при этом длительное повышение АД вызывает вазоконстрикцию и увеличение сопротивления кровотоку.

Результаты настоящего исследования эндотелиальной дисфункции и цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ, коморбидной с РА, в целом соотносятся с результатами более ранних наших работ [7] и показателями ЦВР при АГ без РА [19]. Исследование подтвердило высокую частоту нарушения ЭЗВД (у 81,8% пациентов) и недостаточные амплитуду (КИСотн_{O2} и КИСотн_{CO2}) и скорость (ТСИ ЛСК_{O2}, ТСИ ЛСК_{CO2}) ответной реакции при ингаляции 100% кислорода и 4% смеси углекислого газа с воздухом. Выявленные закономерности церебральной ауторегуляции отмечены

как в группе больных с наличием очаговых изменений головного мозга, так и в группе больных без очагов. Статистически значимых отличий в параметрах ЦВР и ЭЗВД групп сравнения не обнаружено.

С позиции нормальной физиологии, гиперкапния сопровождается развитием дилатации сосудов головного мозга, снижением сосудистого сопротивления, и, следовательно, уменьшением резистивного индекса, что ведет к росту объемной и линейной скоростей кровотока. В свою очередь, гипероксия приводит к развитию констрикции церебральных сосудов, увеличению резистивного индекса, уменьшению объемной и линейной скоростей кровотока. Эти механизмы цереброваскулярной ауторегляции обеспечивают эффективность мозгового кровообращения и позволяют выявить нарушение ЦВР с помощью нагрузочных тестов.

В нашем исследовании мы обнаружили обратную зависимость между количеством очагов в головном мозге и параметром фазы цереброваскулярной ауторегляции $\text{НОР}_{\text{O}_2\sim}$ (нормализованный к АД ответ) в гипероксической пробе ($r=-0,57$; $p=0,0297$). Низкие показатели КИСотн O_2 , ТСИ ЛСК O_2 , НОР в условиях гипероксии отражают максимальное напряжение ауторегляции мозгового кровотока, что вероятно, обусловлено исходно высоким тонусом в бассейне средней мозговой артерии и снижением способности к дополнительной вазоконстрикции на стимул, которые ведут к нарушению адаптивных механизмов, направленных на защиту головного мозга от гиперперфузии. Также нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между количеством очагов в головном мозге и коэффициентом изменения резистивного индекса КИ RI_{CO_2} в гиперкапнической пробе ($r=0,84$; $p=0,0003$). В норме гиперкапния вызывает вазодилатацию и снижение RI . Нарастание резистивного индекса RI в условиях гиперкапнии сопряжено с увеличением количества очагов в мозге, что вероятно обусловлено снижением дилатационного потенциала церебральных артерий, ведущего к нарушению адаптации к гипоперфузии головного мозга. Выявленные изменения ЦВР при сочетании АГ и РА указывают на наличие дисрегуляции мозгового кровотока, которые совместно с эндотелиальной дисфункцией несомненно вносят

вклад в повреждение головного мозга, выявленного при МРТ. Полученные данные перекликаются с результатами работы Liu M. и Zhou L., в которой показано, что нарушение ЦВР является более точным предиктором инсульта, чем степень стеноза магистральных артерий [20].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются небольшая выборка пациентов; отсутствие контрольных групп пациентов, поперечный дизайн исследования, что не позволило оценить причинно-следственные связи и изучить различия взаимосвязей между клиническими проявлениями патологии, функциональными характеристиками ЦВР и структурными изменениями головного мозга у пациентов с наличием и отсутствием коморбидности по АГ и РА.

Заключение

АГ и РА представляют собой два различных заболевания, которые сопряжены с повышенным риском цереброваскулярных событий. И то, и другое заболевание имеют как общие, так и специфические патофизиологические механизмы повреждения центральной нервной системы. Если при АГ доминирует гемодинамическое повреждение сосудов вследствие увеличения сосудистой жесткости с присоединением низкоинтенсивного сосудистого воспаления, то при РА первичным является хроническое системное иммунное воспаление с вторичным сосудистым повреждением.

Результаты нашего исследования вносят вклад в понимание патофизиологии цереброваскулярных осложнений при АГ и РА. Мы показали, что структурные изменения головного мозга являются следствием сочетания гемодинамического фактора (избыточная сосудистая жесткость) и сосудистой дисрегуляции (нарушение функции эндотелия и ЦВР). При этом системное воспаление, свойственное РА, является тем фоном, который усиливает повреждающее воздействие этих механизмов.

Выявленные нами корреляции с дозой метотрексата открывает потенциальное «окно» для вторичной профилактики ЦБМС – достижение ремиссии РА может не только улучшать качество жизни, но и сохранять структуру мозга. В изучаемой когорте пациентов с АГ и РА также присутствуют традиционные факторы, ассоциированные со структурным поражением головного мозга: возраст, уровень постпрандиальной глюкозы и повышенная сосудистая жесткость, которые ранее были описаны у пациентов с АГ без РА.

В клинической практике, пациентам с АГ и РА, особенно пожилого возраста с нарушением углеводного обмена, показано не только достижение целевых цифр АД, но и ранняя оценка сосудистой жесткости (CAVI) и ЦВР для стратификации риска развития структурных изменений головного мозга, когнитивных нарушений и инсульта даже при отсутствии грубого неврологического дефицита. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения причинно-следственных связей, прогностической значимости выявленных изменений и разработки стратегий нейропротекции у пациентов с АГ, коморбидной с РА.

Декларация ИИ: При создании рукописи и формировании списка цитируемой литературы авторы НЕ использовали генеративный ИИ ни в одном аспекте работы.

Литература / References

1. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(10):e594–e610. DOI: [10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4)
2. Чилилов А.М., Люцко В.В., Стерликов С.А. и др. Эпидемиология ревматоидных артритов в Российской Федерации в 2015–2024 гг. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2025;3:485–504. DOI: [10.24412/2312-2935-2025-3-485-504](https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-3-485-504) EDN: [HKCRAI](https://www.edn.ru/entry/HKCRAI)

- Chililov A.M., Liutsko V.V., Sterlikov S.A., et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in the Russian Federation in 2015-2024. *Current problems of health care and medical statistics*. 2025;3:485–504. (In Russ.) DOI: [10.24412/2312-2935-2025-3-485-504](https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-3-485-504) EDN: [HKCRAI](#)
3. Yang L., Liu X., Yang G., et al. Rheumatoid arthritis and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2026;14:e20568. DOI: [10.7717/peerj.20568](https://doi.org/10.7717/peerj.20568)
4. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В. и др. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. *ACTA NATURAE*. 2019;11(4):4–12. DOI: [10.32607/20758251-2019-11-4-4-12](https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12) EDN: [WVNUOB](#)
- Zakharova M.Yu., Belyanina T.A., Sokolov A.V., et al. The Contribution of Major Histocompatibility Complex Class II Genes to an Association with Autoimmune Diseases. *ACTA NATURAE*. 2019;11(4):4–12. (In Russ.) DOI: [10.32607/20758251-2019-11-4-4-12](https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12) EDN: [WVNUOB](#)
5. Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В. и др. Коморбидный больной: ревматоидный артрит и артериальная гипертензия. *Врач*. 2020;31(3):28–32. DOI: [10.29296/25877305-2020-03-05](https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-05) EDN: [YZFYSD](#)
- Bazina I.B., Kozyrev O.A., Pavlova M.V. et al. Comorbid patient: rheumatoid arthritis and arterial hypertension. *Doctor*. 2020;31(3):28–32. (In Russ.) DOI: [10.29296/25877305-2020-03-05](https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-05) EDN: [YZFYSD](#)
6. Webb A.J.S., Werring D.J. New insights into cerebrovascular pathophysiology and hypertension. *Stroke*. 2022;53(4):1054–1064. DOI: [10.1161/STROKEAHA.121.035850](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035850) EDN: [MZJBZZ](#)
7. Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М. и др. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):369–373. DOI: [10.47360/1995-4484-2022-369-373](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-369-373) EDN: [LBQRLW](#)
- Rebrova N.V., Sarkisova O.L., Ripp T.M., et al. Cerebrovascular reactivity depending on rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibody positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and*

- Practice*. 2022;60(3):369–373. (In Russ.). DOI: [10.47360/1995-4484-2022-369-373](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-369-373) EDN: [LBQRLW](#)
8. Markus H.S., Joutel A. The pathogenesis of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment. *Physiol. Rev.* 2025;105(3):1075–1171. DOI: [10.1152/physrev.00028.2024](https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2024)
9. Juncker A.S., Appenzeller S., de Souza J.M. Central nervous system involvement in systemic autoimmune rheumatic diseases-diagnosis and treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(8):1044. DOI: [10.3390/ph17081044](https://doi.org/10.3390/ph17081044)
10. Рипп Т.М., Реброва Н.В. Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):51–63. DOI: [10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63) EDN: [LLDEEC](#)
- Ripp T.M., Rebrova N.V. The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology. *Arterial'naya Gipertenziya. (Arterial Hypertension)*. 2021;27(1):51–63. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63 EDN: LLDEEC
11. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. DOI: [10.15829/1728-8800-2016-2-4-19](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19) EDN: [VUWMTP](#)
- Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. (In Russ.) DOI: [10.15829/1728-8800-2016-2-4-19](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19) EDN: [VUWMTP](#)
12. Zdravkova T., Tsvetkova S., Zlatareva D. MRI brain findings in Rheumatoid Arthritis: a review of the literature. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2021;29(1):59–72. DOI: [10.35465/29.1.2021.pp59-72](https://doi.org/10.35465/29.1.2021.pp59-72)
13. Wartolowska K., Hough M.G., Jenkinson M., et al. Structural Changes of the Brain in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):371–379. DOI: [10.1002/art.33326](https://doi.org/10.1002/art.33326)

14. van den Kerkhof M., de Jong D.L.K., van Oostenbrugge R.J., et al. Hypertension correlates with stronger blood flow pulsatility in small perforating cerebral arteries assessed with 7 tesla magnetic resonance imaging. *Hypertension*. 2023;80(4):789–797. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19866](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19866)
15. Lazarut-Nistor A., Sibianu M., Slevin M. CRP Is a key indicator of rheumatoid arthritis-associated vascular injury and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2026;27(11):5001. DOI: [10.3390/ijms27115001](https://doi.org/10.3390/ijms27115001)
16. Atzeni F., Talotta R., Masala I.F., et al. Central nervous system involvement in rheumatoid arthritis patients and the potential implications of using biological agents. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018;32(4):500–510. DOI: [10.1016/j.berh.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.003)
17. Liu H., Liu J., Zhao H., Wang H.; BEST research group. Association of brain white matter lesions with arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. The Beijing Vascular Disease Evaluation STudy (BEST). *Brain Imaging Behav.* 2021;15(2):1025–1032. DOI: [10.1007/s11682-020-00309-3](https://doi.org/10.1007/s11682-020-00309-3)
18. Abdulmajid B., Blanken A.B., van Geel E.H., et al. Effect of TNF inhibitors on arterial stiffness and intima media thickness in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2023;42(4):999–1011. DOI: [10.1007/s10067-023-06505-y](https://doi.org/10.1007/s10067-023-06505-y)
19. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г. и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(1):12–17. DOI: [10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17) EDN: [VZCZLF](https://www.edn.ru/VZCZLF)
Ripp T.M., Mordovin V.F., Ripp E.G., et al. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(1):12–17. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17) EDN: [VZCZLF](https://www.edn.ru/VZCZLF)
20. Liu M., Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2082–2087. DOI: [10.12659/MSM.892377](https://doi.org/10.12659/MSM.892377)

Информация о вкладе авторов

Реброва Н.В. предложила концепцию исследования, разработала его дизайн и протокол, участвовала в анализе и интерпретации данных; внесла правки в первую версию рукописи, подготовила ее для публикации; Саркисова О.Л. сформировала выборку пациентов, организовала сбор данных, провела анализ и интерпретацию данных, написала черновик рукописи, внесла вклад в доработку статьи; Сухарева А.Е. провела оценку результатов МРТ головного мозга и участвовала в описании и обсуждении результатов; Мордовин В.Ф. участвовал в разработке общей концепции исследования, организовал проведение исследования; провел проверку критически важного интеллектуального содержания; Фальковская А.Ю. участвовала в разработке общей концепции и дизайна исследования, анализе и интерпретации данных, участвовала в обсуждении результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Rebrova N.V. proposed the study concept, developed its design and protocol, participated in the analysis and interpretation of the data, revised the first version of the manuscript, and prepared it for publication; Sarkisova O.L. selected the patient sample, organized data collection, analyzed and interpreted the data, wrote the draft manuscript, and contributed to the final revision of the article; Sukhareva A.E. evaluated the brain MRI results and participated in the discussion of the results. Mordovin V.F. participated in the development of the overall study concept, organized the study, and reviewed critical intellectual content; Falkovskaya A.Yu. participated in the development of the overall study concept and design, analyzed and interpreted the data, and participated in the discussion of the results.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work vouching for data accuracy and integrity.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Реброва Наталья Васильевна, канд. мед. наук, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: rebrova2009@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3294-6568>.

Саркисова Ольга Леонидовна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: SarkisovaOlga@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9375-1000>.

Сухарева Анна Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: doctor-anyuta@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4807-3762>.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Information about the authors

Natalya V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with courses in endocrinology and clinical pharmacology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: rebrova2009@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3294-6568>.

Olga L. Sarkisova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy with courses in endocrinology and clinical pharmacology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: SarkisovaOlga@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-1000>.

Anna E. Sukhareva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: doctor-anyuta@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4807-3762>.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Поступила 06.07.2026;
рецензия получена 23.07.2026;
принята к публикации 02.09.2026.

Received 06.07.2026;
review received 23.07.2026;
accepted for publication 02.09.2026.