

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,<sup>1</sup>

УЗ «Минский консультационно-диагностический центр»,<sup>2</sup>

УЗ «9 ГКБ», г. Минск<sup>3</sup>

Уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше, чем в общей популяции. Патогенез атеросклероза у данной категории пациентов изучен недостаточно, отсутствует единый подход к ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудов. Цель исследования: определить влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии и маркеров системного воспаления на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и усовершенствовать подходы к ранней диагностике коронарного атеросклероза у пациентов с РА. Материал и методы исследования: в исследование были включены 82 пациента с РА без анамнестических указаний на наличие сердечно-сосудистых заболеваний. 38 сопоставимых по полу, возрасту и традиционным сердечно-сосудистым факторам риска пациента составили группу сравнения. Обследование пациентов включало выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) со скринингом коронарного кальция и контрастированием коронарных сосудов, стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой. Изучались наличие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых событий, активность РА, показатели липидограммы, уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1), мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Полученные результаты: для пациентов с РА характерны ремоделирование левого желудочка с развитием гипертрофии его стенок и диастолической дисфункции, большая масштабность атеросклеротического поражения каротидного и коронарного бассейнов, сопровождающаяся увеличением сывороточной концентрации МНУП. Системное воспаление у пациентов с РА способствует развитию большей выраженности процессов эндотелиальной и металлопротеиназной активации с увеличением содержания в крови sICAM-1 и ММП-9. Наиболее информативными признаками, детерминирующими степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных сосудов у пациентов с РА, являются: показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного СРБ, значение индекса DAS 28), содержание МНУП, возраст и наличие артериальной гипертензии. Выводы: у пациентов с РА рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение УЗИ сонных артерий и МСКТ со скринингом коронарного кальциноза, с целью стратификации сердечно-сосудистого риска. С учетом влияния активности РА на степень атеросклеротического поражения сосудов, эта категория пациентов нуждается в тщательном мониторинге выраженности системного воспаления.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, атеросклероз, системное воспаление

**N. Mitkovskaya, T. Kurak, L. Avdej, E. Oganova, M. Molochnikov, T. Iljina, E. Shkrebneva,  
Zh. Kot, L. Kartun**

### AN INTEGRATED APPROACH TO EARLY DIAGNOSIS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: DETERMINANTS OF CARDIOVASCULAR RISK

Cardiovascular event and mortality rates are markedly increased in rheumatoid arthritis (RA), and RA atherogenesis remains poorly understood. There is no single approach to early diagnosis of atherosclerosis in these patients. Objectives: We aimed to determine the influence of traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD) and markers of systemic inflammation on the structural and functional state of the cardiovascular system and improve approaches to early diagnosis of coronary atherosclerosis in patients with RA. Methods: 82 patients with RA using metotrexat and 38 age, sex and traditional cardiovascular risk factors matched controls without history of CVD were included. Study subjects completed CVD risk factors, RA activity assessment, carotid artery ultrasound, electron-beam contrast computer tomography with coronary artery calcium measurement, exercise echocardiography. Blood was drawn for analysis of lipids, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM), brain natriuretic peptide (BNP). Results: Patients with RA are characterized by left ventricular remodeling with the development of its hypertrophy and diastolic dysfunction and a large scale of carotid and coronary atherosclerosis with an increase in serum concentrations of BNP.

*Systemic inflammation in patients with RA promotes increases in blood levels of sICAM-1 and MMP-9. The most informative features that determine the degree of coronary and carotid atherosclerosis in patients with RA are indicators of inflammatory activity (high-sensitivity CRP levels, the index DAS 28), the content of BNP, age and presence of hypertension. Conclusions: RA patients are recommended to use screening diagnostic procedures, including an ultrasound of carotid arteries and measurement of coronary calcification, for the stratification of cardiovascular risk. Given the impact of the activity of RA on the degree of atherosclerosis, this category of patients require close monitoring of the severity of systemic inflammation.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, atherosclerosis, systemic inflammation

Ревматоидный артрит (РА) и вопросы его коморбидности в настоящее время являются одной из наиболее важных и актуальных проблем современной ревматологии, что обусловлено быстрой инвалидизацией и существенным ухудшением качества жизни пациентов вследствие развития эрозивного полиартрита и системного поражения органов.

Несмотря на то, что за последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении пациентов с РА, смертность среди этой категории больных остается выше, чем в общей популяции [19,21,23,25]. Основной причиной снижения продолжительности жизни пациентов с РА являются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами. У этой категории пациентов по сравнению с лицами без РА в 2-3 раза повышен риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в 2 раза-хронической сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти, в 1,7 раза-инсульта. Проведенный метаанализ 24 исследований показал увеличение у пациентов с РА сердечно-сосудистого риска на 50% [7,8,12,17,28,29].

Нерешенной задачей является определение места традиционных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых событий в атерогенезе у пациентов с РА [2,7,8,11,12,16,28,29]. Данные о том, что 10-тилетний риск сердечно-сосудистых событий по Фремингемским критериям не превышает 7% у пациентов с РА и наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях, а также факта развития у половины больных РА сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие «классических» ФР атеросклероза, предполагают оценку зна-

чимости активности РА и показателей, связанных с выраженностью системного воспаления, для стратификации риска у данной категории пациентов [5,14,17,24,27].

Одной из основных проблем является наличие множества случаев бессимптомного развития ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне РА. За 2 года до установления диагноза у больных РА недиагностированный ИМ развивается в 6 раз чаще, чем у лиц без РА, а после верификации артрита у данной категории пациентов в 2 раза чаще наблюдаются случаи недиагностированного ИМ и внезапной сердечной смерти [17]. Интерес к методам неинвазивного скрининга состояния сосудистого русла у пациентов с РА становится все более обоснованным, однако в современной кардиологии отсутствует единый методологический подход к ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудов у этих пациентов [6,9,13,18,20].

**Цель исследования:** определить влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии и маркеров системного воспаления на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и усовершенствовать подходы к ранней диагностике коронарного атеросклероза у пациентов с РА.

#### Материал и методы

Обследовано 82 пациента с диагнозом РА в возрасте 52±5 лет. Распределение больных по полу было следующим: 81,71% (n=67) составили женщины, 18,29% (n=15) – мужчины. Диагностика РА осуществлялась с использованием классификационных критериев ACR/EULAR (2010 г.) и критериев, разработанных экспертами Американской коллегии ревматологов (1987 г.)

[1,22]. Медиана длительности РА с момента верификации заболевания равнялась 10 (6-16) годам. 93,90% (n=77) пациента с РА были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ). При исследовании суставного статуса пациентов число болезненных суставов (ЧБС) составило 4 (2-6), число припухших суставов (ЧПС)-1 (0-3). Анализ функциональной способности больных выявил функциональный класс (ФК) I у 39,02% (n=32), ФК II-58,54% (n=48), ФК III-2,44% (n=2). Выраженность боли в суставах и оценка общего состояния здоровья пациента (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составили 3,85 (1,6-6,5) и 5,39±2,19 соответственно. Средняя активность заболевания по DAS 28 (Disease Activity Score 28) у пациентов с РА равнялась 3,08±1,11. Ремиссия была диагностирована у 24,39% (n=20) пациентов, низ-

**Таблица 1 – Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска в исследуемых группах**

Показатель	Пациенты с РА (n=82)	Группа сравнения (n=38)
Возраст, лет; M±m	52,44±5,25	51,03±4,54
Мужской пол, % (n)	18,29 (15)	21,05 (8)
Курение, % (n)	12,2 (10)	10,53 (4)
САД, мм.рт.ст.; Me (25-75%)	130 (120-140)	130 (120-135)
ДАД, мм.рт.ст.; Me (25-75%)	80 (75-90)	80 (75-85)
АГ, % (n)	46,34 (38)	44,74 (17)
Глюкоза, ммоль/л; M±m	5,76±0,99	6,09±0,7
Глюкоза >6 ммоль/л; % (n)	31,71 (26)	50,00 (19)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	31,71 (26)	26,32 (10)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; M±m	26,81±4,32	25,91±3,70
ИМТ>25, % (n)	65,85 (54)	55,26 (21)
ОТ/ОБ, M±m/Me (25-75%)	0,77 (0,71-0,84)	0,81 (0,74-0,86)
Абдоминальное ожирение, % (n)	47,56 (39)	47,37 (18)

Примечание-статистически значимые межгрупповые различия не установлены.

кая активность-30,49% (n=25), средняя-43,90% (n=36), высокая-1,22% (n=1). По результатам рентгенографии кистей и стоп I стадия была определена у 9,21% (n=7) пациентов с РА, II-60,53% (46), III-23,68% (18), IV – 6,58% (n=5). Средний показатель, полученный при заполнении опросника состояния здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ), равнялся 1,00±0,57. Системные проявления РА были характерны для 15,85% (n=13) пациентов. Медиана концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) составила 4,3 (2,3-7,1) мг/л, средний показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ)-19,25 (14-30,5) мм/ч. Все пациенты с РА получали базисную терапию метотрексатом в дозах 7,5-20 мг в неделю, 26,83% (n=22) пациентов принимали глюкокортикостероидные гормоны в низких дозах (2,5-15 мг преднизолона в сутки), 63,41% (n=52) – нестероидные противовоспалительные средства.

Группу сравнения составили 38 пациентов без РА в возрасте 51±5 года. Статистически значимых различий между группой пациентов с РА и лицами группы сравнения по полу и возрастному составу не установлено.

Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие ИБС в анамнезе, некоронарогенные заболевания миокарда, прогрессирующие заболевания печени и почек, патология щитовидной железы, острые инфекционные и обострение хронических инфекционных заболеваний, онкопатология, сахарный диабет, прием липидснижающих лекарственных средств.

**Клиническое** обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных, исследование суставного статуса и наличия внесуставных проявлений заболевания, оценку общего состояния здоровья с помощью опросника HAQ, измерение антропометрических показателей и артериального давления. Оценка суставного статуса включала определение ЧПС и ЧБС, длительности утренней скованности, активности РА по индексу DAS 28, выраженности болей в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние пациента с помощью ВАШ, ФК РА.

Исследование сердечно-сосудистой системы включало использование **электрокардиографических методов** (запись электрокардиограмм в 12 отведениях на

электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3» (Республика Беларусь)), проведение **ультразвукового исследования (УЗИ) сердца** (аппарат «Vivid-7», General Electrics (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском), **УЗИ сонных артерий** (дуплексное сканирование на аппарате «Vivid-7», General Electrics (США) с использованием ультразвукового датчика 7 МГц по стандартной методике), **стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой** с использованием тредмил-теста на стресс-системе «X-Scribe» фирмы Mortara Instrument (США), **мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) со скринингом коронарного кальция** в пошаговом режиме при толщине среза 0,625 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией и **контрастированием коронарных артерий** на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed 32 Pro» фирмы «GE Medical Systems Europe».

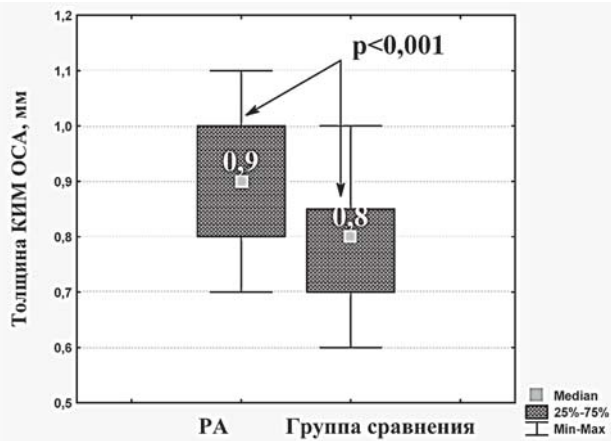
Лабораторные исследования включали **определение липидного спектра крови** энзиматическим колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора ФП-901 фирмы Labsystems (Финляндия) и диагностических ферментных наборов «Liquick CHOL-60», «Liquick TG-60», «HDL cholesterol», Cormay P.Z. Содержание **липопротеина (а)** проводилось методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов фирмы «Dialab». Уровень **глюкозы** плазмы крови определялся с использованием коммерческих наборов GLUCOSE «E-D» (Россия) высокоспецифичным гексокиназным методом. Уровни **высокочувствительного СРБ и РФ** определялись методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов фирмы «Dialab». **Исследование системы гемостаза** включало оценку уровней тромбоцитов, концентрацию фибриногена в плазме крови, Д-димеров, величину международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового, тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с использованием гематологического анализатора «Cell Dyn 3700», Abbott (США) и лабораторных тест-систем «STALiaTest», Diagnostica Stado (США). Определение **СОЭ** проводили с использованием гематологического анализатора «Cell Dyn 3700», Abbott (США). Проводилось исследование уровня **мозгового натрийуретического пептида** методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG International, Inc. (США).

**Обработка полученных данных** проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA). Описание количественных данных производилось в зависимости от вида их распределения. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия t-Стьюдента в случае нормального распределения признака в обеих группах и критерия Манна-Уитни при несоответствии распределения эмпирическому закону нормального распределения. Сравнение групп по качественным признакам выполнялось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Проводилась оценка различия между независимыми выборками по

Таблица 2 – Показатели липидного спектра крови в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с РА (n=82)	Группа сравнения (n=38)
Общий ХС, ммоль/л; M±m	5,66±1,06	5,97±1,04
Общий ХС>5 ммоль/л, % (n)	69,51 (57)	76,32 (29)
ТАГ, ммоль/л; Me (25-75%)	0,73 (0,57-0,97)	0,85 (0,66-1,11)
ТАГ>1,7 ммоль/л, % (n)	4,88 (4)	7,89 (3)
ХС ЛПВП, ммоль/л; Me (25-75%)	1,32 (1,1-1,65)	1,36 (1,16-1,60)
ХС ЛПВП<1 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин, % (n)	23,17 (19)	23,68 (9)
ХС ЛПНП, ммоль/л; M±m	3,97±1,1	4,19±1,09
ХС ЛПНП<3 ммоль/л, % (n)	80,49 (66)	84,21 (32)
ХС ЛПОНП, ммоль/л; Me (25-75%)	0,34 (0,26-0,44)	0,36 (0,3-0,5)
ИА, Me (25-75%)	3,10 (2,52-3,8)	3,46 (2,44-4,36)
ИА>3,5, % (n)	30,49 (25)	47,37 (18)
АпоВ/АпоА1, Me (25-75%)	0,58 (0,49-0,73)	0,65 (0,57-0,73)
АпоВ/АпоА1>0,9; % (n)	2,44 (2)	5,26 (2)
Лп (а), мг/дл; Me (25-75%)	18,2 (7,4-34,8)	14,05 (3,9-32,4)
Лп (а)>30 мг/дл, % (n)	29,27 (24)	26,32 (10)

Примечание-статистически значимые межгрупповые различия не установлены.



**Рисунок 1** – Значения толщины КИМ в исследуемых группах

частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста  $\chi^2$ . Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ). Для определения взаимосвязи двух признаков выполнялся корреляционный анализ (методы Пирсона и Спирмена). С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на наличие и распространенность атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, направления и силы влияющих факторов проведен регрессионный многофакторный анализ.

#### Полученные результаты

Проведен анализ структуры группы пациентов с РА и группы сравнения в зависимости от наличия **традиционных кардиоваскулярных факторов риска**, который включал в себя изучение распространенности АГ (АД > 140/90 мм.рт.ст.), курения, абдоминального ожирения (ОТ > 80 у женщин и > 94 у мужчин), семейного анамнеза развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет), оценку липидного и углеводного обменов (табл. 1, 2).

Анализ результатов **УЗИ сонных артерий** продемонстрировал более высокие значения толщины КИМ в группе пациентов с РА по сравнению с группой пациентов без РА (0,9 (0,8;1) и 0,8 (0,7;0,85) соответственно,  $p < 0,001$ ) (рис..).

Согласно рекомендациям ASE Consensus Statement [26], для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study [10]. Показатели выше 75-й перцентили в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению кардиоваскулярного риска [10]. Значения толщины КИМ выше 75-й перцентили были диагностированы у 85,19% ( $n=69$ ) пациентов с РА и 68,42% ( $n=26$ ) лиц группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

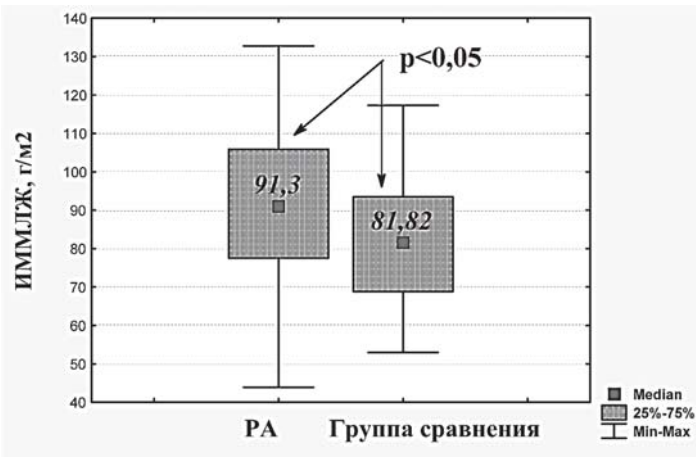
Доля пациентов с РА, имеющих АСБ в сонных артериях, составила 37,04% ( $n=30$ ), и была достоверно больше, чем количество пациентов группы сравнения с атеросклеротическим поражением указанных сосудов (10,53% ( $n=4$ ),  $p < 0,01$ ). Соглас-

но классификации АСБ в сонных артериях Geraulakos и соавторов (1993 г.) [1], количество АСБ I типа (однородные эхонегативные (мягкие) бляшки) в группе пациентов с РА было достоверно больше, чем в группе сравнения (1 (0-1) и 0 (0-0) соответственно,  $p < 0,05$ ).

По результатам **эхокардиографического исследования** установлены более высокие значения толщины задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖд) (1,1 (1-1,2) и 1 (0,9-1,1),  $p < 0,01$ ), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) (1,1 (1-1,25) и 1,1 (1-1,18),  $p < 0,05$ ), а также более низкий показатель амплитуды движения ЗСЛЖ (1 (1-1,1) и 1,2 (1-1,2),  $p < 0,01$ ) и соотношения скоростей потока раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ ( $E/A_{МК}$ ) (1,12 (0,79-1,33) и 1,31 (1,14-1,5),  $p < 0,01$ ) в группе пациентов с РА по сравнению с группой пациентов без РА. При оценке объемных характеристик ЛЖ в обе фазы сердечного цикла, а также показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ в исследуемых группах, достоверных отличий не получено. Среднее значение ИММЛЖ в группе пациентов с РА достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения и составило  $91,40 \pm 19,91$  г/м<sup>2</sup> и  $81,98 \pm 16,72$  г/м<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис.2).

ИОТСЛЖ в диастолу у пациентов с РА был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (0,48 (0,43-0,52) и 0,44 (0,42-0,49) соответственно,  $p < 0,05$ ). Установлено увеличение доли лиц, характеризующихся ремоделированием левых отделов сердца (65,00%,  $\chi^2=6,18$ ,  $p < 0,01$ ), а также распространенности диастолической дисфункции ЛЖ (46,34%, 7,89%,  $\chi^2=17,06$ ,  $p < 0,001$ ) среди пациентов с РА по сравнению с группой пациентов без РА.

Анализ результатов **МСКТ со скринингом коронарного кальция** продемонстрировал более высокие значения общего кальциевого индекса (КИ), рассчитанного по трем методикам, в группе пациентов с РА по сравнению с группой пациентов без РА (табл.3). Анализ клинической значимости полученных результатов оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ, согласно которым может быть определен риск сердечно-сосудистых осложнений [3,15]. Распределение пациентов ис-



**Рисунок 2** – Значения ИММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) в исследуемых группах

Таблица 3 – Значения общего КИ в исследуемых группах

Me (25-75%)	РА (n=82)	Группа сравнения (n=38)
Общий КИ по методу Агатстона, ед.	0 (0-25)*	0 (0-2)
Общий объемный КИ, мм <sup>3</sup>	0 (0-21)*	0 (0-2)
Общий массовый КИ, мг	0 (0-2)**	0 (0-0)

Примечание – \*-достоверность различия показателей при  $p < 0,05$ , \*\*-при  $p < 0,001$ .

следуемых групп в зависимости от значений КИ, рассчитанного по трем методикам, представлено в таблице 4. Удельный вес пациентов, у которых значения КИ, рассчитанного по двум методикам (Агатстона и объему кальциатов), были  $\geq 101$ , был достоверно больше в основной группе по сравнению с группой пациентов без РА (15,86%, 0%,  $\chi^2=6,76$ ,  $p < 0,01$  и 10,98%, 0%,  $\chi^2=4,51$ ,  $p < 0,05$ ). Доля пациентов, характеризующихся значениями массового КИ, равными 0, составила в группе сравнения 87,88 % (n=29), что статистически значимо превышало относительную частоту встречаемости отсутствия кальциноза в группе пациентов с РА (65,62% (n=42),  $\chi^2=5,5$ ,  $p < 0,05$ ). Установлены достоверные межгрупповые отличия в удельном весе пациентов, у которых массовый КИ находился в диапазоне 11-100 (15,86%, 0%,  $\chi^2=4,5$ ,  $p < 0,05$ ).

По результатам **МСКТ с контрастированием коронарных артерий** установлено увеличение кальциноза коронарных артерий у пациентов с РА при наличии стенозов коронарных сосудов вне зависимости от степени сужения в сравнении с лицами без стенозирующего атеросклероза (объемный КИ, мм<sup>3</sup> 25,5 (2,5-98,5), 0 (0-2),  $p < 0,01$ ; КИ по методу Агатстона, ед. 44,5 (1-296), 0 (0-1),  $p < 0,01$ ; массовый КИ, мг 4 (0-30), 0 (0-0,5),  $p < 0,05$ ), а также при многососудистом поражении (КИ по методу Агатстона, ед. 208 (83-359), 12 (0-209),  $p < 0,05$ ; массовый КИ, мг 4 (0-30), 0 (0-0,5),  $p < 0,05$ ) и наличии гемодинамически значимых стенозов (объемный КИ, мм<sup>3</sup> 107,5 (19-193), 14 (0,5-44),  $p < 0,05$ ; массовый КИ, мг 27,5 (6-50), 0 (0-4),  $p < 0,01$ ) по сравнению с однососудистым поражением и неокклюзирующим атеросклерозом венечных артерий.

Проведение **стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой** по субмаксимальному протоколу позволило установить, что пациенты с РА характеризуются более низкими значениями объема выполненной работы ( $6,51 \pm 2,56$  МЕТ,  $8,11 \pm 1,54$  МЕТ,  $p < 0,05$ ), увеличением удельного веса лиц с низкой толерантностью к физической нагрузке (18,52%, 0%,  $\chi^2=5,51$ ,  $p < 0,05$ ) (рис.3) и относительной частоты встречаемости наруше-

Таблица 4 – Структура исследуемых групп в зависимости от диапазонов значений КИ

Диапазон значений КИ, % (n)	РА (n=82)			Группа сравнения (n=38)		
	КИ по методу Агатстона, ед. (n=82)	Объемный КИ, мм <sup>3</sup> (n=82)	Массовый КИ, мг (n=64)	КИ по методу Агатстона, ед. (n=82)	Объемный КИ, мм <sup>3</sup> (n=82)	Массовый КИ, мг (n=64)
0	51,22 (42)	51,22 (42)	65,62 (42)*	68,42 (26)	65,79 (25)	87,88 (29)
1-10	15,85 (13)	17,07 (14)	21,88 (14)	23,68 (9)	26,32 (10)	12,12 (4)
11-100	17,07 (14)	20,73 (17)	12,5 (8)*	7,89 (3)	7,89 (3)	-
101	15,86 (13)**	10,98 (9)*	-	-	-	-

Примечание – \*-достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов без РА при  $p < 0,05$ , \*\*-при  $p < 0,01$ .

ний локальной сократимости ЛЖ (33,33%, 0%,  $\chi^2=10,8$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями лиц без РА.

Сравнительный анализ полученных результатов позволил установить, что стресс-индуцированная ишемия у пациентов с РА сопровождается более высокими значениями КИ в отличие от показателей, рассчитанных при отрицательных результатах стресс-эхокардиографии (объемный КИ, мм<sup>3</sup> 77 (0-155), 0 (0-6),  $p < 0,05$ ; КИ по методу Агатстона, ед. 209 (0-408), 0 (0-4),  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты исследования **системы гемостаза** в группе пациентов с РА при сравнении с аналогичными значениями в группе пациентов без РА демонстрируют более высокие значения уровня тромбоцитов крови ( $270 (207-317) \times 10^9$  л-1, 229,5 (203,5-270)  $\times 10^9$  л-1,  $p < 0,01$ ), плазменной концентрации фибриногена ( $3,01 \pm 0,68$  г/л,  $2,67 \pm 0,46$  г/л,  $p < 0,01$ ), Д-димеров (502,82 (228,06-1632,34) мкг/мл, 135,02 (85,08-203,57) мкг/мл,  $p < 0,001$ ), более низкий показатель МНО ( $1,01 \pm 0,09$ ,  $1,09 \pm 0,11$ ,  $p < 0,001$ ).

При проведении **многофакторного анализа** статис-

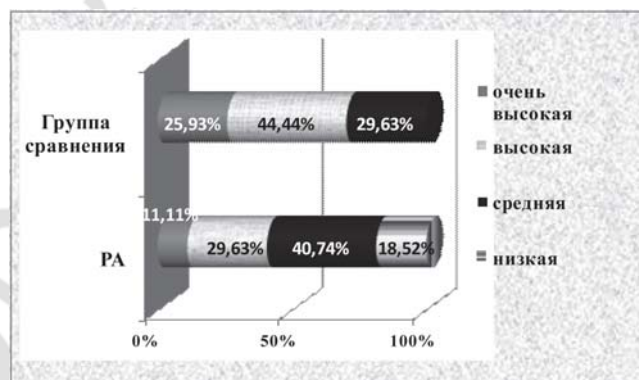


Рисунок 3 – Структура результатов тредмил-теста в исследуемых группах в зависимости от толерантности к физической нагрузке

тически доказана зависимость наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях от активности РА по показателю DAS 28 (стандартизованный коэффициент 1,25, характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2 = 22,16$ ,  $p = 0,0000 < < 0,05$ ) и наличия АГ (стандартизованный коэффициент 0,96, характеристика полученной регрессионной модели:  $p = 0,0394 < 0,05$ ). С повышением активности системного воспаления при РА (показателей DAS 28 и высокочувствительного СРБ) (стандартизованные коэффициенты 0,45 и 0,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2 = 16,41$ ,  $p = 0,0003 < < 0,05$ ), а также возраста и цифр артериального давления (стандартизованные коэффициенты 0,11 и 1,59 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2 = 20,99$ ,  $p = 0,0000 < < 0,05$ ) достоверно возрастает вероятность наличия кальциноза венечных артерий (КИ > 0). Уровни высокочувствительного СРБ и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у больных РА обладали максимальной информативностью в детерминировании наличия КИ > 100 (гемодинамически не-

зависимости от значений КИ, рассчитанного по трем методикам, представлено в таблице 4. Удельный вес пациентов, у которых значения КИ, рассчитанного по двум методикам (Агатстона и объему кальциатов), были  $\geq 101$ , был достоверно больше в основной группе по сравнению с группой пациентов без РА (15,86%, 0%,  $\chi^2=6,76$ ,  $p < 0,01$  и 10,98%, 0%,  $\chi^2=4,51$ ,  $p < 0,05$ ). Доля пациентов, характеризующихся значениями массового КИ, равными 0, составила в группе сравнения 87,88 % (n=29), что статистически значимо превышало относительную частоту встречаемости отсутствия кальциноза в группе пациентов с РА (65,62% (n=42),  $\chi^2=5,5$ ,  $p < 0,05$ ). Установлены достоверные межгрупповые отличия в удельном весе пациентов, у которых массовый КИ находился в диапазоне 11-100 (15,86%, 0%,  $\chi^2=4,5$ ,  $p < 0,05$ ).

значимых стенозов коронарных сосудов и высокого риска сердечно-сосудистых событий) (стандартизованные коэффициенты 1,18 и 1,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2 = 25,72$   $p=0,0000 < 0,05$ ). Выявлена зависимость наличия нарушений локальной сократимости ЛЖ от показателей высокочувствительного СРБ и МНУП (стандартизованные коэффициенты 0,24 и 0,62, характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2 = 5,52$  и 18,06,  $p=0,0188 < 0,05$  и  $p=0,0000 < 0,05$  (соответственно для признаков СРБ и МНУП).

### Выводы

1. Для пациентов с ревматоидным артритом установлены более выраженные структурно-функциональные изменения левого желудочка, обуславливающие увеличение доли лиц, характеризующихся ремоделированием левых отделов сердца, а также распространенности диастолической дисфункции ЛЖ.

2. Пациенты с ревматоидным артритом характеризуются более низкими значениями объема выполненной работы по результатам теста с физической нагрузкой, увеличением удельного веса лиц с низкой толерантностью к физической нагрузке и относительной частоты встречаемости нарушений локальной сократимости левого желудочка. Выявлена зависимость наличия нарушений локальной сократимости левого желудочка от показателей высокочувствительного С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пептида.

3. Наличие ревматоидного артрита характеризовалось большей толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и увеличением доли лиц, имеющих атеросклеротические бляшки в сонных артериях. Структурный анализ типов атеросклеротических бляшек выявил более значительное число поражений I типа (однородные экзонегативные (мягкие) бляшки). Статистически доказана зависимость наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях от активности ревматоидного артрита по показателю DAS 28 и наличия артериальной гипертензии.

4. Определена большая масштабность атеросклеротического поражения коронарного бассейна у пациентов с ревматоидным артритом, сопровождающаяся увеличением коронарного кальциноза. С повышением активности системного воспаления при РА (показателей DAS 28 и высокочувствительного С-реактивного белка), а также возраста и цифр артериального давления достоверно возрастает вероятность наличия кальциноза венечных артерий (КИ>0). Уровни высокочувствительного С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ревматоидным артритом оказывали значимое влияние на наличие КИ>100.

5. Установлено увеличение кальциноза коронарных артерий у пациентов с РА при наличии стенозов коронарных сосудов вне зависимости от степени сужения в сравнении с лицами без стенозирующего атеросклероза, а также при многососудистом поражении и наличии гемодинамически значимых стенозов по сравнению с однососудистым поражением и неокклюзирующим атеросклерозом венечных артерий, а также нарушений локальной сократимости левого желудочка. Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях сопровождается

ся увеличением степени коронарного кальциноза и ассоциируется с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

6. Ревматоидный артрит протекает на фоне прогностически неблагоприятных особенностей системы гемостаза, включающих более высокие значения плазменной концентрации фибриногена, Д-димеров, более низкий показатель международного нормализованного отношения.

### Заключение

В связи с выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных сосудах на фоне отсутствия клинических признаков их поражения, у пациентов с ревматоидным артритом рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение ультразвукового исследования сонных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии со скринингом коронарного кальциноза, с целью стратификации кардиоваскулярного риска и определения необходимости дальнейших исследований. С учетом влияния активности ревматоидного артрита на степень атеросклеротического поражения сосудов, эта категория пациентов нуждается в тщательном мониторинге выраженности системного воспаления, включающем динамическое определение уровня высокочувствительного СРБ и оценку активности по DAS 28, с целью максимально ранней коррекции проводимой терапии. При стратификации риска и обследовании пациентов с ревматоидным артритом необходимо использование дополнительного лабораторного маркера субклинической миокардиальной дисфункции мозгового натрийуретического пептида ввиду его прогностического значения в отношении выраженности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах.

### Литература

1. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В.П. Куликов. / М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2007. 512 с.: ил.
2. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2009. - №3. – с. 4 – 12.
3. Хофер, М. Компьютерная томография. Базовое руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное / М. Хофер. – М.: Мед. лит., 2008. – 224 с.
4. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D Aletaha et al. // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580 – 1588.
5. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Z Szekanecz et al. // Ann NY Acad Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 349-358.
6. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis / I del Rincon et al. // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 195. – P. 354 – 360.
7. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A Naranjo et al. // Arthritis Res Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 30.
8. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / DH Solomon et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1303 – 1307.
9. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis / Evans MR et al. // Arthritis Rheum. -2011 Jan 28. doi: 10.1002/art.30265. [Epub ahead of print].
10. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Athero-

sclerosis Progression Study (CAPS) / MW Lorenz et al. // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 87-92.

11. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? / A Gonzalez et al. // Ann Rheum Dis 2008; 67: 64 – 69.

12. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction / LM Fischer et al. // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 198 – 200.

13. Exercise echocardiography in rheumatoid arthritis: a case-control study / Saghir MK et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22(11). – P. 1228 – 1231.

14. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis / Sattar Naveed et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2957 – 2963.

15. George, A. Coronary Artery Calcium Scores: Current Thinking and Clinical Applications / A. George, A. Movahed // The Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2008. Vol. 2. – P. 87-92.

16. Hypertension in rheumatoid arthritis / VF Panoulas et al. // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – P. 1286 – 1298.

17. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H Maradit-Kremers et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 402 – 411.

18. Kao, A.H. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis / AH Kao, MC Wasko, S Krishnaswami // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102 (6). – P. 755 – 760.

19. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis / A Young et al. // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46. – P. 350 – 357.

20. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / MJ Roman et al. // Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 144. –

P. 249 – 256.

21. Sacks, J.J. Deaths from arthritis and other rheumatic conditions, United States, 1979-1998 / JJ Sacks, CG Helmick, G Langmaid // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P. 1823 – 1828.

22. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / Arnett FC et al. // Arthritis Rheum. 1988. – Vol. 31(3). – P. 315 – 324.

23. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population / A Gonzalez et al. // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 3583 – 3587.

24. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis / PH Dessein et al. // J Rheumatol. – 2005. – Vol. 32. – P. 435 – 442.

25. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period / MF Doran et al. // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 625 – 631.

26. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine / James H. Stein et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2008. – Vol. 21(2). – P. 93 – 111.

27. Veldhuijzen van Zanten, JJ. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / JJ Veldhuijzen van Zanten, GD Kitas // Arthritis Res Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 102.

28. Watson, D.J. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database / DJ Watson, T Rhodes, HA Guess // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 1196 – 1202.

29. Wolfe, F. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis / F Wolfe, B Freundlich, WL Straus // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 36 – 40.

Поступила 02.12.2011 г.