

# **КАРОТИДНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК**

**Курак Т.А., Шкробнева Э.И.\*, Кот Ж.Н.\***

*УО «Белорусский государственный медицинский университет, 3-я  
кафедра внутренних болезней*

*\*УЗ «9 ГКБ» г. Минск*

Проведенные проспективные исследования, свидетельствующие о значимости утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия (АСБ) в сонных артериях как предикторов сердечно-сосудистых событий независимо от традиционных факторов риска (ФР) (12), объясняют широкое клиническое использование ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий для оценки риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта – лидирующих причин кардиоваскулярной смертности. Метаанализ 8 исследований, включавший 37 197 пациентов (период наблюдения – 5,5 лет), показал, что увеличение толщины КИМ на 0,1 мм повышает риск ИМ с 10% до 15%, а инсульта с 13% до 18% после учета возраста и пола (10). В проспективном исследовании, выполненном Coscun U. и соавторами, выявлена взаимосвязь толщины КИМ и тяжести поражения коронарного русла по данным коронароангиографии у пациентов со стабильной стенокардией (11).

Наличие АСБ по данным УЗИ сонных артерий имеет место у 12-52% пациентов с ревматоидным артритом (РА). Получены противоречивые данные в отношении значимых отличий в толщине КИМ и наличии АСБ у пациентов с различной стадией и длительностью РА и лиц без РА, а также их ассоциации с традиционными ФР ИБС, длительностью и активностью артрита (2, 3, 8, 9).

Evans M.R. и соавторами выполнено проспективное исследование (636 пациентов, период наблюдения – 3,4 года), в котором установлена ассоциация риска развития острого коронарного синдрома с наличием АСБ в сонных артериях при РА, а также традиционными ФР (сахарный диабет и наличие артериальной гипертензии (АГ)), числом припухших суставов, высокой кумулятивной дозой глюкокортикостероидных гормонов (ГКС), мужским полом (4).

Одной из основных проблем остается наличие множества случаев бессимптомного развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне РА (7), в связи с чем интерес к методам неинвазивного скрининга состояния сосудистого русла и выявлению наиболее информативных предикторов развития атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА становится все более обоснованным.

**Цель исследования:** выявить предикторы развития каротидного атеросклероза и установить особенности строения атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с РА по данным УЗИ сонных артерий.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 82 пациента с диагнозом РА, получавших метотрексат, в возрасте  $52 \pm 5$  лет. Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS 28) была диагностирована у 24,39% ( $n = 20$ ) пациентов, низкая активность – у 30,49% ( $n = 25$ ), средняя – у 45,12% ( $n = 37$ ). Системные проявления РА были характерны для 13,41% ( $n = 11$ ) пациентов. 26,83% ( $n = 22$ ) пациентов принимали ГКС в низких дозах. Группу сравнения составили 38 сопоставимых по полу, возрастному составу и кардиоваскулярным факторам риска лиц без РА без клинических проявлений ИБС в возрасте  $51 \pm 5$  года.

Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных, оценку активности РА с использованием индекса DAS 28, выраженности болей в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние здоровья пациента с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выявление внесуставных проявлений заболевания, оценку функциональных возможностей пациента по опроснику Health Assessment

Questionnaire (HAQ), измерение антропометрических показателей и артериального давления.

УЗИ сонных артерий выполнялось на аппарате «Vivid-7», General Electrics (США) с использованием датчика 7 МГц по стандартной методике.

Измерение толщины КИМ проводилось в правой и левой общих сонных артериях на 1 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке сосуда и соответствовало расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди (13).

Согласно рекомендациям ASE Consensus Statement (13), для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study. Показатели выше 75-й перцентили считались высокими и соответствовали увеличению кардиоваскулярного риска (10).

Критериями АСБ считалось локальное увеличение толщины КИМ от 1,5 мм и более или толщина КИМ на 50% и более превышающая значения, полученные при измерении КИМ соседних областей сосуда (13). В работе нами использована ультразвуковая классификация АСБ, предложенная Geroulakos P. и соавторами (1993) и нашедшая применение в международном многоцентровом исследовании по протоколу “Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke” (ACRSRS) (табл. 1) (1).

Таблица 1 – Классификации АСБ (Geroulakos P. и соавт., 1993) (1)

<b>Тип АСБ</b>	<b>Характеристика АСБ</b>
Тип I	Однородные эхонегативные (мягкие) бляшки с наличием (или без) эхопозитивной (плотной) покрышки
Тип II	Преимущественно эхонегативные бляшки с более чем 50% эхопозитивным компонентом
Тип III	Преимущественно эхопозитивные бляшки с более чем 50% эхонегативными включениями
Тип IV	Однородные эхопозитивные (плотные) бляшки
Тип V	Бляшки, которые невозможно классифицировать в связи с тем, что обширная кальцификация создает интенсивную акустическую тень

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра крови, исследование уровня глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ).

Для обработки полученных данных использовались статистические пакеты Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA).

**Полученные результаты.** Выявлена достоверно меньшая частота встречаемости АСБ в сонных артериях в подгруппе пациентов, у которых диагностирована ремиссия по индексу DAS 28, по сравнению с аналогичным показателем пациентов с низкой (0% (n = 0), 44% (n = 11),  $p < 0,01$ ) и средней (0% (n = 0), 51,35% (n = 19),  $p < 0,001$ ) активностью артрита.

Установлено, что доля лиц, имеющих АСБ в сонных артериях, в подгруппах пациентов с низкой (44% (n = 11), 10,53% (n = 4),  $p < 0,01$ ) и средней активностью РА (51,35% (n = 19), 10,53% (n = 4),  $p < 0,001$ ) была выше, чем удельный вес лиц с атеросклеротическим поражением указанных артерий в группе сравнения.

Анализ результатов исследования продемонстрировал более высокие значения толщины КИМ в группе пациентов с РА по сравнению с показателями лиц без РА (0,9 (0,80-1,00) и 0,8 (0,70-0,85) соответственно,  $p < 0,001$ ). Значения толщины КИМ выше 75-й процентиля были диагностированы у 85,19% (n = 69) пациентов с РА и 68,42% (n = 26) лиц группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Согласно классификации Geroulakos P. и соавторов [1], количество АСБ I типа в группе пациентов с РА было достоверно больше, чем аналогичный показатель в группе сравнения (1 (0-1), 0 (0-0),  $p < 0,05$ ).

С целью выделения наиболее информативных признаков, влияющих на развитие атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, проведен регрессионный многофакторный анализ полученных данных. Для анализа были использованы традиционные ФР и следующие характеристики РА: длительность РА, прием ГКС, наличие системных проявлений РА, показатели боли в суставах по ВАШ, функциональных возможностей по опроснику HAQ, индекс DAS 28, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по РФ (серопозитивный или серонегативный РА), уровень РФ, высокочувствительного СРБ.

С целью построения уравнения логит-регрессии в качестве группирующей переменной использовался категориальный показатель «наличие АСБ в сонных артериях», имеющий два возможных значения «есть»/«нет».

Учитывая выявленные корреляционные взаимосвязи, а также показатели взаимной коррелированности признаков (табл. 2), в модель регрессионного анализа были включены следующие показатели: системные проявления РА,

индекс DAS 28, показатель опросника HAQ, уровень высокочувствительного СРБ.

Таблица 2 – Коэффициенты парных корреляций анализируемых признаков

	<i>Системные проявления РА</i>	<i>DAS 28</i>	<i>Боль по ВАШ</i>	<i>HAQ</i>	<i>СРБ</i>	<i>Наличие АСБ</i>
Системные проявления РА	1,00					
DAS 28	0,16	1,00				
Боль по ВАШ	0,12	0,90	1,00			
HAQ	0,27	0,67	0,62	1,00		
СРБ	0,18	0,48	0,45	0,55	1,00	
Наличие АСБ	0,22	0,47	0,46	0,36	0,39	1,00

*Модель №1 (построена с использованием признаков системные проявления РА, показатель опросника HAQ, уровень высокочувствительного СРБ)*

Полученные при проведении регрессионного анализа характеристики модели ( $\chi^2=28,58$ ;  $p=0,0000$ ) свидетельствуют о ее адекватности. Численные оценки коэффициентов модели приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика составляющих регрессионную модель

	<i>Константа</i>	<i>Системные проявления РА</i>	<i>DAS 28</i>	<i>HAQ</i>	<i>СРБ</i>
Оценка	-5,074864	1,022423	1,387757	-0,55162	0,09758899
Стандартная ошибка	1,240946	0,822962	0,451143	0,74231	0,07700298
t (76)	-4,089512	1,242369	3,076095	-0,74311	1,26734
p-уровень	0,000108755	0,218023	0,002939	0,459769	0,2090074

Общий процент верной классификации составляет 78,48%.

**Модель №2 (построена с использованием признака индекс DAS 28)**

Следует отметить, что значение  $\chi^2 = 22,16$  изменилось незначительно по отношению к предыдущей модели, величина  $p=0,0000$  указывает на ее адекватность. Характеристика модели по отдельным признакам приведена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика составляющих регрессионную модель

	<b>Константа</b>	<b>DAS 28</b>
Оценка	-4,63121	1,248228
Стандартная ошибка	1,138386	0,325527
t (74)	-4,06822	3,834483
p-уровень	0,00011	0,00025

Общий процент верных предсказаний составил 73,17%.

При выполнении ROC-анализа чувствительность модели или доля истинно положительных случаев равнялась 57%, специфичность или доля истинно отрицательных случаев – 83%. Получены две ROC-кривые, имеющие наилучшие показатели AUC: соответственно 0,815 и 0,825. По экспертной шкале интервалу AUC, равному 0,8-0,9, соответствует «очень хорошее» качество модели.

Выполненный регрессионный анализ, включающий традиционные ФР сердечно-сосудистых заболеваний, показал влияние АГ на развитие каротидного атеросклероза. Составленная модель логит-регрессии является значимой на уровне  $p=0,0394$  ( $\chi^2=4,24$ , численные оценки коэффициентов модели приведены в таблице 5).

Таблица 5 – Характеристика составляющих регрессионную модель

	<b>Константа</b>	<b>АГ</b>
Оценка	-1,011601	0,9575337
Стандартная ошибка	0,3371031	0,4709821
t (80)	-3,000865	2,033057
p-уровень	0,003589238	0,04536326

Для представленной модели общий процент верных предсказаний равнялся 62,2%. По результатам ROC-анализа чувствительность модели или доля истинно положительных случаев составила 60%, специфичность или доля истинно отрицательных случаев – 63%.

## Выводы

- ❖ межгрупповые отличия, полученные при структурном анализе результатов изучения типов АСБ сонных артерий в исследуемых группах, свидетельствуют о большем количестве АСБ I типа (однородные эхонегативные (мягкие) бляшки) в группе пациентов с РА по сравнению с таким же показателем в группе лиц без РА, что ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом в отношении сердечно-сосудистых событий ввиду увеличения вероятности дестабилизации атеросклеротического процесса (6);
- ❖ при проведении многофакторного анализа установлено влияние активности ревматоидного артрита, оцененной с помощью индекса DAS 28 (стандартизованный коэффициент 1,25, характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2=22,16$ ,  $p=0,0000$ ), и артериальной гипертензии на развитие каротидного атеросклероза.

## Литература

1. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В.П. Куликов. – М. : ООО Фирма «СТРОМ», 2007 – 512 с.
2. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Тер. архив. – 2007. – № 5. – С. 9–14.
3. Тябут, Т.Д. Доклинические изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматоидным артритом / Т. Д. Тябут, Л. Н. Маслинская // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 3. – С. 129–137.
4. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis / M.R. Evans [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63, № 5. – P. 1211–1220.
5. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) / M.W. Lorenz [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 87–92.
6. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease / O. Honda [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 7. – P. 1177–1184.
7. 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.
8. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein [et al.] // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 943–951.
9. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis / J.T. Giles [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63, № 11. – P. 3216–3225.
10. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 4. – P. 459–467.

11. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study / U. Coskun [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound*. – 2009. – Vol. 7. – P. 59.

12. Simon, A. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk / A. Simon, J.L. Megnien, G. Chironi // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 182–185.

13. 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 / J.H. Stein [et al.] // *J. Am. Soc. Echocar.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 93–111.