

Т. А. Курак¹, Л. Л. Авдей², Т. В. Ильина³, Н. П. Митьковская¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Минский консультационно-диагностический центр, Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аннотация. Изучена взаимосвязь данных, полученных при скрининге коронарного кальция и компьютерно-томографической ангиографии коронарных артерий у пациентов с ревматоидным артритом. Установлено, что с помощью коронарного кальциевого индекса можно определять распространенность и тяжесть коронарного атеросклероза. При стратификации кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов помимо оценки традиционных факторов сердечно-сосудистого риска необходимо учитывать активность системного воспаления.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, мультиспиральная компьютерная томография, воспаление

Для цитирования: Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике коронарного атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом / Т. А. Курак [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 3. – С. 56–63.

T. A. Kurak¹, L. L. Avdey², T. V. Ilyina³, N. P. Mitkovskaya¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk Diagnostic Center, Minsk, Republic of Belarus

³Scientific and Medical Research Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

MULTISPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY IN CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract. A link between the coronary calcium and coronary stenosis revealed by multispiral computer tomography in patients with rheumatoid arthritis was studied. Coronary artery calcium indicates the prevalence and severity of coronary atherosclerotic lesions. Traditional cardiovascular risk factors and systemic inflammatory activity should be considered in cardiovascular risk stratification in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, multispiral computer tomography, inflammation

For citation: Kurak T. A., Avdey L. L., Ilyina T. V., Mitkovskaya N. P. Multispiral computer tomography in coronary artery atherosclerosis diagnosis in patients with rheumatoid arthritis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 3, pp. 56–63 (in Russian).

Введение. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА) в последнее время, смертность среди этой категории больных остается выше, чем в общей популяции [1]. Основной причиной снижения продолжительности жизни пациентов с РА являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами [2, 3]. По данным коронароангиографии, РА является независимым фактором риска (ФР) многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий [4], однако течение ишемической болезни сердца (ИБС) у данной категории пациентов в большинстве случаев носит бессимптомный характер [3]. При РА отмечены ранние рецидивы острого коронарного синдрома, увеличение летальности после первого инфаркта миокарда, низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, высокая частота выявления нестабильных атеросклеротических бляшек и более выраженные признаки воспаления в сосудистой стенке [5, 6].

Совершенствование методов патоморфологического исследования и применение компьютерной томографии позволило установить, что небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен. Выявлена сильная

корреляционная связь коронарных обызвествлений с тяжестью поражения артерий по результатам гистологического, ангиографического и интраваскулярного ультразвукового исследований, что позволяет рассматривать коронарный кальциноз, выявляемый при компьютерной томографии, в качестве прямого маркера атеросклеротического поражения сосудов [7, 8]. В настоящее время с кальцификацией атеросклеротических бляшек связывают уменьшение их механической прочности, что обуславливает возникновение разрывов на границе кальциевых депозитов и свободных от кальция участков [9]. Метаанализ 4 исследований, выполненный М. J. Pletcher с соавт. [10], выявил прогностическую ценность коронарного кальциноза в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний у асимптомных пациентов.

Интерес к методам неинвазивного скрининга состояния сосудистого русла, а также определение клинических и биохимических факторов агрессивного течения атеросклероза у лиц с РА становятся все более обоснованными, однако в современной кардиологии отсутствует единый методологический подход к ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудов у этих пациентов [11–13]. Не решена также задача определения места традиционных кардиоваскулярных ФР и активности системного воспаления в атерогенезе у лиц с РА [2, 14–16].

Оценка возможностей мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике атеросклеротического поражения сосудов позволит усовершенствовать алгоритм раннего выявления поражения коронарных артерий у пациентов с РА, что, несомненно, расширит круг лиц, нуждающихся в проведении активных профилактических мероприятий, а также повысит показатели их выживаемости.

Цель исследования – изучить взаимосвязь данных, полученных при скрининге коронарного кальция и мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у лиц с ревматоидным артритом, и установить предикторы коронарного кальциноза у данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования. Обследовано 82 пациента с диагнозом РА в возрасте 52 ± 5 лет, получавших в качестве базисной терапии метотрексат. Глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) в низких дозах принимали 22 (26,83 %) пациента. Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS 28) была характерна для 20 (24,39 %) пациентов, низкая активность – для 25 (30,49 %), средняя – для 37 (45,12 %). У 11 (13,41 %) пациентов диагностированы системные проявления РА. Группу сравнения составили 38 лиц в возрасте 51 ± 5 года, сопоставимых по полу, возрастному составу и кардиоваскулярным ФР, без РА и клинических проявлений ИБС.

Клиническое обследование лиц 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 обследуемого 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.

МСКТ выполняли на рентгеновском компьютерном томографе LightSpeed 32 Pro (GE Medical Systems Europe) в пошаговом режиме на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца при толщине среза 0,625 мм в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией. Величину и плотность кальцифицированного участка определяли с применением пакета неинвазивного программного обеспечения SmartScore 4.0, анализирующего изображения на рабочей станции Advantage Windows, General Electric Company.

Для оценки степени кальцификации коронарных артерий использовали три стандартизованные методики расчета кальциевого индекса (КИ) – метод Агатстона, вычисление объема кальциатов (объемный КИ) и измерение массового содержания кальция фосфата в местах поражения (массовый КИ).

Для МСКТ с контрастированием коронарных артерий использовали пошаговую томографию в краниокаудальном направлении от бифуркации трахеи до диафрагмы со временем выполнения одного среза 100 мс и синхронизацией с ЭКГ в позднюю фазу диастолы при минимальном движении стенок сердца. Ангиографический протокол МСКТ включал установку в периферическую вену соединенного с инфузоматом пластикового катетера, двухфазное введение 120 мл контрастного препарата омнипак с концентрацией йода 350 мг/мл (в первую фазу вводили 40 мл препарата

со скоростью 4 мл/с, во вторую фазу после паузы (10 с) – второй болюс 80 мл со скоростью 2 мл/с) и последующий анализ участков коронарных сосудов диаметром от 1,5 мм и более. Посегментно в каждом коронарном сосуде оценивали наличие или отсутствие признаков атеросклеротического поражения, кальциноза, степень стенозирования просвета сосуда (гемодинамически значимыми считались стенозы более 50 %).

Исследование липидного спектра в сыворотке крови, взятой из кубитальной вены после 12-часового голодания, проводили энзиматическим колориметрическим методом с применением биохимического анализатора ФП-901 фирмы LabSystems (Финляндия) и диагностических ферментных наборов Liquick CHOL-60, Liquick TG-60, HDL cholesterol. Содержание липопротеина а, аполипопротеина А1, аполипопротеина В, ревматоидного фактора (РФ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов фирмы Dialab.

Для обработки полученных данных использовали статистические пакеты Excel, SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, США), Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., США), AtteStat.

С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на развитие атеросклеротического поражения сосудов, проведен многофакторный (регрессионный) анализ полученных данных с включением в модель наиболее значимых признаков. Построенные модели логит-регрессии оценивали на предмет качества классификации объектов, при этом рассчитывали чувствительность (Se), или долю истинно положительных случаев, и специфичность (Sp), или долю истинно отрицательных случаев. Для визуализации зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров использовали ROC (Receiver Operator Characteristic)-кривую. Для сравнения ROC-кривых оценивали площадь под ними (Area Under Curve (AUC)).

Результаты и их обсуждение. В результате анализа данных МСКТ со скринингом коронарного кальция получены более высокие значения объемного КИ в подгруппе пациентов с системными проявлениями РА по сравнению с показателями пациентов, не имеющих системных проявлений (0 (0–17) и 51 (0–120), $p < 0,05$). Статистической значимости достигли различия КИ между подгруппой пациентов с системными проявлениями РА и группой лиц без РА (51 (0–120) и 0 (0–2), $p < 0,05$).

Более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, имели место в подгруппе пациентов со средней активностью артрита по сравнению с показателями подгруппы пациентов с ремиссией РА (объемный КИ – 17 (0–47) и 0 (0–1) мм³, $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона – 15 (0–83) и 0 (0–1,5) ед., $p < 0,05$; массовый КИ – 2 (0–7) и 0 (0–0) мг, $p < 0,05$). Установлены более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, у пациентов со средней активностью РА, чем аналогичные показатели в группе сравнения (объемный КИ – 17 (0–47) и 0 (0–2) мм³, $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона – 15 (0–83) и 0 (0–2) ед., $p < 0,05$; массовый КИ – 2 (0–7) и 0 (0–0) мг, $p < 0,01$).

Анализ клинической значимости полученных результатов оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ, согласно которым может быть определен риск сердечно-сосудистых осложнений [17, 18].

Удельный вес лиц, у которых значения КИ, рассчитанного по методу Агатстона, составляли 101 и более, был достоверно больше в подгруппе пациентов со средней активностью РА по сравнению с аналогичным показателем в группе лиц без РА (24,32 % ($n = 9$) и 0 % ($n = 0$), $p < 0,01$). Относительная частота встречаемости объемного КИ, равного 11–100, была статистически значимо более высокой в подгруппе пациентов со средней активностью РА, чем данный показатель в группе сравнения (40,54 % ($n = 15$) и 7,89 % ($n = 3$), $p < 0,01$). Удельный вес лиц, характеризующихся значениями КИ, рассчитанного по методу Агатстона и объему кальцинатов, равными 0, составил в группе сравнения 68,42 % ($n = 26$) и 65,79 % ($n = 25$), что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало долю лиц с отсутствием кальциноза в подгруппе пациентов со средней активностью РА (32,43 % ($n = 12$) и 32,43 % ($n = 12$)).

МСКТ-ангиография выполнена у 33 пациентов с РА, средний возраст которых составил $54,2 \pm 4$ года. Целью исследования стала верификация стенозирующего атеросклероза коронарных сосудов и определение диагностической значимости КИ и распространенности поражения коронарных сосудов при РА.

При выполнении МСКТ-ангиографии стенозы выявлены у 24 (72,73 %) пациентов с РА, при этом гемодинамически значимыми они оказались у 8 (24,24 %) обследуемых.

Медиана значений КИ у пациентов с РА при наличии стенозов коронарных сосудов была достоверно выше в сравнении с показателями пациентов без стенозирующего атеросклеротического поражения указанных артерий (объемный КИ – 25,5 (2,5–98,5) и 0 (0–2) мм³, $p < 0,01$; КИ по методу Агатстона – 44,5 (1–296) и 0 (0–1) ед., $p < 0,01$; массовый КИ – 4 (0–30) и 0 (0–0,5) мг, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что неокклюзирующее поражение коронарных артерий у пациентов с РА сопровождается более низкими значениями КИ, в отличие от показателей, рассчитанных при гемодинамически значимых стенозах.

Установлено, что у 9 (37,5 %) пациентов с РА в атеросклеротический процесс вовлечено более одного коронарного сосуда. Оценка значений КИ у пациентов с РА и различной распространенностью поражения коронарных артерий выявила статистически значимое увеличение кальциноза у пациентов с многососудистым поражением по сравнению с аналогичным показателем при однососудистом поражении (КИ по методу Агатстона – 208 (83–359) и 12 (0–209) ед., $p < 0,05$; массовый КИ – 27,5 (6–50) и 0 (0–4) мг, $p < 0,01$).

С целью определения независимых предикторов развития атеросклеротического процесса в коронарных артериях нами проведен многофакторный анализ, где в качестве анализируемых признаков использованы традиционные кардиоваскулярные ФР и следующие характеристики РА: длительность РА, гормональной терапии, наличие системных проявлений РА, показатели DAS 28, боли в суставах по ВАШ и функциональные возможности по опроснику HAQ, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по РФ, уровни РФ и высокочувствительного СРБ.

В качестве предикторов кальцификации венечных артерий (КИ > 0) следует учитывать показатель активности артрита DAS 28 и уровень высокочувствительного СРБ (стандартизованные коэффициенты 0,45 и 0,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 16,41$, $p = 0,0003$). Общий показатель верной классификации составил 70,89 %. По результатам выполненного ROC-анализа чувствительность модели равнялась 62 %, специфичность – 80 %. Показатели AUC, полученные при построении ROC-кривых (0,775 и 0,765), указывают на «хорошее» качество модели.

Возраст и цифры артериального давления (стандартизованные коэффициенты 0,11 и 1,59 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 20,99$, $p = 0,0000$) обладали информативностью в детерминировании кальцификации венечных артерий (КИ > 0). Общий показатель верных предсказаний составил 71,95 %. При выполнении ROC-анализа чувствительность модели равнялась 70 %, специфичность – 73,8 %. Выполненный регрессионный анализ продемонстрировал влияние активности РА, оцененной с помощью индекса DAS 28, на развитие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий по данным МСКТ-ангиографии (стандартизованный коэффициент 0,84, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 4,51$, $p = 0,0338$). Общий показатель верных предсказаний составил 72,73 %. Чувствительность модели, или доля истинно положительных случаев, по данным ROC-анализа равнялась 92 %, специфичность – 22 %. Получены 4 совпадающие ROC-кривые, имеющие наилучшие показатели AUC – 0,731. Согласно экспертной шкале, интервалу AUC, равному 0,7–0,8, соответствует «хорошее» качество модели.

Проведенное исследование вносит несомненный вклад в развитие концепции максимально ранней диагностики атеросклеротического процесса в коронарных сосудах пациентов с РА. Несмотря на высокую прогностическую ценность коронарного атеросклероза в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний у асимптомных пациентов, доступны результаты лишь немногочисленных исследований (в частности, обзор Д. С. Новиковой с соавт. [19]), посвященных определению уровня кальция в коронарных артериях при РА. Нами продемонстрирована большая распространенность коронарного кальциноза у пациентов с РА, получавших в качестве базисной терапии метотрексат, в сравнении с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным ФР лиц без РА. При проведении МСКТ показана высокая сопоставимость данных, полученных при скрининге коронарного кальция и ангиографии коронарных артерий, что является дополнительным основанием для включения данной методики в алгоритм обследования пациентов с РА.

Сведения о том, что 10-летний риск кардиоваскулярных событий по Фремингемским критериям не превышает 7 % у пациентов с РА и наличием атеросклеротических бляшек в сонных

артериях, а также факт развития у половины больных РА сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие «классических» ФР атеросклероза, предполагают оценку значимости активности РА и показателей, связанных с выраженностью системного воспаления, для стратификации риска у данной категории пациентов [3, 20]. В нашем исследовании предикторами атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным МСКТ являются индекс активности артрита DAS 28, уровень высокочувствительного СРБ, возраст и уровень артериального давления.

Большинство исследователей рассматривают РА как фактор кардиоваскулярного риска независимо от возраста, пола, факта курения, наличия диабета, гиперхолестеролемии, артериальной гипертензии, отягощенной наследственности, однако имеются публикации, где доказывается превалирование традиционных риск-факторов у пациентов с РА по сравнению с лицами без РА [15, 21, 22], а также их связь с наличием субклинических проявлений атеросклероза и развитием сосудистых катастроф у этой категории лиц [2, 14, 23]. В нашем исследовании продемонстрировано влияние возраста и артериальной гипертензии на развитие коронарного атеросклероза по данным МСКТ, что предполагает тщательный контроль артериального давления у данной категории пациентов с целью определения показаний для максимально ранней антигипертензивной терапии.

В настоящее время активно обсуждается роль показателей, связанных с активностью заболевания и терапией РА, в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [24, 25]. Выявленная ассоциация повышенного отложения кальция в стенках коронарных артерий с длительностью РА позволяет предположить, что кумулятивный эффект болезни или ее лечения потенцируют кардиоваскулярный риск [26]. Установлено увеличение шансов наличия коронарного кальциноза и более выраженного коронарного кальциноза (КИ > 100) (отношения шансов (ОШ) 1,87 и 4,04 соответственно) у женщин с РА без сахарного диабета и клинических проявлений ССЗ по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе, причем поправка на уровень СРБ привела, в отличие от традиционных ФР, к утрате достоверности различий [27]. Анализ данных, полученных в исследовании Y. H. Rho с соавт. [28], продемонстрировал ассоциацию коронарного КИ с уровнями фактора некроза опухоли- α и интерлейкином-6 с поправкой на Фремингемские критерии риска и наличие сахарного диабета. После учета традиционных ФР у пациентов с РА отмечалась достоверно большая, чем в контрольной группе, частота выявления коронарного кальциноза, причем наибольшие различия наблюдались между мужчинами и в группе молодых пациентов (45–54 года), а увеличение активности РА ассоциировалось с выраженностью поражения венечных сосудов. При включении в модель анализа интерлейкина-6 эта взаимосвязь в различной степени ослабевала, что предполагает участие последнего в качестве медиатора атеросклеротического процесса у данной категории лиц [29]. Полученные нами данные демонстрируют роль системного воспаления в атерогенезе пациентов с РА, что может быть объяснено множественными эффектами провоспалительных цитокинов на жировую ткань, скелетные мышцы, печень, иммунную систему, свертывающую систему крови, эндотелий. Результатом активации системного воспаления становятся атерогенная модификация липопротеинов, уменьшение числа эндотелиальных клеток-предшественников, увеличение артериальной жесткости и содержания атерогенных Т-клеток, развитие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, гипергомоцистеинемии, оксидативного стресса [30–32].

Подтверждением роли системного воспаления в генезе сердечно-сосудистых осложнений может рассматриваться факт уменьшения кардиоваскулярного риска в результате активной базисной противовоспалительной терапии [33].

Заключение. В связи с выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных сосудах на фоне отсутствия клинических признаков их поражения у пациентов с РА рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение МСКТ, с целью стратификации кардиоваскулярного риска и определения необходимости дальнейших исследований. Учитывая влияние активности заболевания на развитие атеросклеротического поражения сосудов, лица с РА нуждаются в тщательном мониторинге выраженности системного воспаления, включающем динамическое определение уровня высокочувствительного СРБ и оценку активности артрита с использованием индекса DAS 28, с целью максимально ранней коррекции проводимой терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis / A. Young [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46, iss. 2. – P. 350–357.
2. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10, iss. 2. – P. 30.
3. 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, iss. 2. – P. 402–411.
4. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K. J. Warrington [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, iss. 5. – P. 984–991.
5. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M. C. Aubry [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, iss. 5. – P. 937–942.
6. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis / A. Sodergren [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, iss. 2. – P. 263–266.
7. Синицын, В. Е. Новая роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике болезней сердца и сосудов / В. Е. Синицын, С. К. Терновой // *Терапевт. архив*. – 2007. – № 4. – С. 5–10.
8. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study / J. A. Rumberger [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 92, iss. 74. – P. 2157–2162.
9. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps / Y. Vengrenyuk [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103, iss. 40. – P. 14678–14683.
10. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis / M. J. Pletcher [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, iss. 12. – P. 1285–1292.
11. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. T. Giles [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, iss. 2. – P. 36.
12. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis / M. R. Evans [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, iss. 5. – P. 1211–1220.
13. Exercise echocardiography in rheumatoid arthritis: a case-control study / M. K. Saghir [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, iss. 11. – P. 1228–1231.
14. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова [и др.] // *Науч.-практ. ревматология*. – 2009. – № 3. – С. 4–12.
15. 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. – Vol. 67, iss. 1. – P. 64–69.
16. Mirjafari, H. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis / H. Mirjafari, A. Al-Husain, I. N. Bruce // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 22, iss. 4. – P. 296–301.
17. Терновой, С. К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С. К. Терновой. – М.: Атмосфера, 2003 – 415 с.
18. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain / P. Greenland [et al.] // *JACC*. – 2007. – Vol. 49, iss. 3. – P. 378–402.
19. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями / Д. С. Новикова [и др.] // *Науч.-практ. ревматология*. – 2009. – № 3. – С. 60–66.
20. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Z. Szekanecz [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 349–358.
21. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / del I. D. Rincon [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, iss. 12. – P. 2737–2745.
22. Wolfe, F. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis / F. Wolfe, B. Freundlich, W. L. Straus // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, iss. 1. – P. 36–40.
23. 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, iss. 5. – P. 943–951.
24. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study / L. Innala [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13, iss. 4. – P. 131.
25. Kleinert, S. Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis / S. Kleinert, K. Krueger // *Rheumatol.* – 2011. – Vol. 70, iss. 6. – P. 464–472.
26. Chung, C. P. Increased coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors / C. P. Chung, A. Oeser, P. Raggi // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, iss. 10. – P. 3045–3053.
27. Kao, A. H. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis / A. H. Kao, M. C. Wasko, S. Krishnaswami // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, iss. 6. – P. 755–760.
28. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Y. H. Rho [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61, iss. 11. – P. 1580–1585.
29. Ребров, А. П. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом и ревматоидном артрите / А. П. Ребров, Н. М. Никитина, И. З. Гайдукова // *Терапевт. архив*. – 2011. – № 83. – С. 20–24.

30. Bisoendial, R. J. Critical determinants of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / R. J. Bisoendial, E. S. Stroes, P. P. Tak // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, iss. 1. – P. 21–26.
31. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis / van S. I. Leuven [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47, iss 1. – P. 3–7.
32. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / H. K. Choi [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, iss. 9313. – P. 1173–1177.

References

1. Young A., Koduri G., Batley M., Kulinskaya E., Gough A., Norton S., Dixey J. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology*, 2007, vol. 46, no. 2, pp. 350–357. doi: 10.1093/rheumatology/kel253.
2. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M. A., Calvo-Alf n J., H rslev-Petersen K., Luukkainen R. K., Combe B., Burmester G. R., Devlin J., Ferraccioli G., Morelli A., Hoekstra M., Majdan M., Sadkiewicz S., Belmonte M., Holmqvist A. C., Choy E., Tunc R., Dimic A., Bergman M., Toloza S., Pincus T. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research and Therapy*, 2008, vol. 10, no. 2, p. 30. doi: 10.1186/ar2383.
3. Maradit-Kremers H., Crowson C. S., Nicola P. J., Ballman K. V., Roger V. L., Jacobsen S. J., Gabriel S. E. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis and Rheumatism*, 2005, vol. 52, no. 2, pp. 402–411. doi:10.1002/art.20853.
4. Warrington K. J., Kent P. D., Frye R. L., Lymp J. F., Kopecky S. L., Goronzy J. J., Weyand C. M. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Research and Therapy*, 2005, vol. 7, no. 5, pp. 984–991.
5. Aubry M. C., Maradit-Kremers H., Reinalda M. S., Crowson C. S., Edwards W. D., Gabriel S. E. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2007, vol. 34, no. 5, pp. 937–942.
6. S dbergren A., Stegmayr B., Lundberg V., Ohman M. L., Wellberg-Jonsson S. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2007, vol. 66, no. 2, pp. 263–266. doi:10.1136/ard.2006.052456.
7. Sinitsyn V. E., Ternovoi S. K. New role of multispiral computed tomography in heart and vessels diseases diagnostic. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2007, no. 4, pp. 5–10. (in Russian).
8. Rumberger J. A., Simons D. B., Fitzpatrick L. A., Sheedy P. F., Schwartz R. S. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation*, 2000, vol. 92, no. 74, pp. 2157–2162.
9. Vengrenyuk Y., Carlier S., Xanthos S., Cardoso L., Ganatos P., Virmani R., Einav S., Gilchrist L., Weinbaum S. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2006, vol. 103, no. 40, pp. 14678–14683. doi: 10.1073/pnas.0606310103.
10. Pletcher M. J., Tice J. A., Pignone M., Browner W. S. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 2004, vol. 164, no. 12, pp. 1285–1292.
11. Giles J. T., Szklo M., Post W., Petri M., Blumenthal R. S., Lam G., Gelber A. C., Detrano R., Scott W. W. Jr., Kronmal R. A., Bathon J. M. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arthritis Research and Therapy*, 2009, vol. 11, no. 2, p. 36.
12. Evans M. R., Escalante A., Battafarano D. F., Freeman G. L., O’Leary D. H., del Rincyn I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2011, vol. 63, no. 5, pp. 1211–1220. doi: 10.1002/art.30265.
13. Saghir M. K., Attenhofer Jost C., Warrington K. J., Cha S. S., Pellikka P. A. Exercise echocardiography in rheumatoid arthritis: a case-control study. *Journal of American Society of Echocardiography*, 2009, vol. 22, no. 11, pp. 1228–1231.
14. Popkova T. V., Novikova D. S., Pisarev V. V., Mach E. S., Nasonov Ye. L. Cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Science and Practical Rheumatology], 2009, no. 3, pp. 4–12. (in Russian).
15. Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C. S., Ballman K. V., Roger V. L., Jacobsen S. J., O’Fallon W. M., Gabriel S. E. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Annals of Rheumatic Diseases*, 2008, vol. 67, no. 1, pp. 64–69. doi:10.1136/ard.2006.059980.
16. Mirjafari H., Al-Husain A., Bruce I. N. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Current Opinion in Lipidology*, 2011, vol. 22, no. 4, pp. 296–301. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283488c50.
17. Ternovoi S. K. *Noninvasive diagnostic of atherosclerosis and coronary artery calcinosis*. Moscow, Atmosfera [Atmosphere], 2003. 415 p. (in Russian).
18. Greenland P., Bonow R. O., Brundage B. H., Budoff M. J., Eisenberg M. J., Grundy S. M., Lauer M. S., Post W. S., Raggi P., Redberg R. F., Rodgers G. P., Shaw L. J., Taylor A. J., Weintraub W. S. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. *Journal of American College of Cardiology*, 2007, vol. 49, no. 3, pp. 378–402.
19. Novikova D. S., Popkova T. V., Mach E. S., Nasonov E. L. Coronary calcium: new opportunities in cardiovascular risk stratification in patients with autoimmune diseases. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Science and Practical Rheumatology], 2009, no. 3, pp. 60–66. (in Russian).

20. Szekanecz Z., Kerekes G., Dér H., Sándor Z., Szabó Z., Végvári A., Simkovics E., Soós L., Szentpétery A., Besenyi T., Szücs G., Szántó S., Tamási L., Szegedi G., Shoenfeld Y., Soltész P. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Science*, 2007, vol. 1108, pp. 349–358.

21. Del Rincyn I. D., Williams K., Stern M. P., Freeman G. L., Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and Rheumatism*, 2001, vol. 44, no. 12, pp. 2737–2745.

22. Wolfe F., Freundlich B., Straus W. L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2003, vol. 30, no. 1, pp. 36–40.

23. Dessein P. H., Norton G. R., Woodiwiss A. J., Joffe B. I., Wolfe F. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2007, vol. 34, no. 5, pp. 943–951.

24. Innala L., Müller B., Ljung L., Magnusson S., Smedby T., Södergren A., Цhman M. L., Rantardд-Dahlqvist S., Wellberg-Jonsson S. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Research and Therapy*, 2011, vol. 13, no. 4, p. 131.

25. Kleinet S., Krueger K. Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2011, vol. 70, no. 6, pp. 464–472. doi:10.1007/s00393-011-0755-0.

26. Chung C. P., Oeser A., Raggi P. Increased coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis and Rheumatism*, 2005, vol. 52, no. 10, pp. 3045–3053.

27. Kao A. H., Wasko M. C., Krishnaswami S. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *American Journal of Cardiology*, 2008, vol. 102, no. 6, pp. 755–760.

28. Rho Y. H., Chung C. P., Oeser A., Solus J., Asanuma Y., Sokka T., Pincus T., Raggi P., Gebretsadik T., Shintani A., Stein C. M. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, 2009, no. 11, pp. 1580–1585. doi: 10.1002/art.25009.

29. Rebrov A. P., Nikitina N. M., Gaidukova I. Z. Cardiovascular risk factors in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2011, vol. 83, pp. 20–24. (in Russian).

30. Bisoendial R. J., Stroes E. S., Tak P. P. Critical determinants of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Current Pharmaceutical Design*, 2011, vol. 17, no. 1, pp. 21–26.

31. Van Leuven S. I., Franssen R., Kastelein J. J., Levi M., Stroes E. S., Tak P. P. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*, 2008, vol. 47, no. 1, pp. 3–7. doi:10.1093/rheumatology/kem202.

32. Choi H. K., Hernán M. A., Seeger J. D., Robins J. M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9313, pp. 1173–1177.

Информация об авторах

Курак Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kurak.tatjana@gmail.com.

Авдей Людмила Леонидовна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Минский консультационно-диагностический центр (220045, г. Минск, ул. Семашко, 10). E-mail: mkdc@tut.by.

Ильина Татьяна Валерьевна – заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ул. Р. Люксембург, 110В, 220036, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: its4ita@gmail.com.

Митьковская Наталья Павловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Information about the authors

Tatyana A. Kurak – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kurak.tatjana@gmail.com.

Ludmila L. Avdey – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Minsk diagnostic center, Minsk (10, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mkdc@tut.by.

Tatyana V. Ilyina – Head of the Department. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus (110B, R. Luxemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: its4ita@gmail.com.

Natalya P. Mitkovskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.