

Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных ревматоидным артритом

О.А. ПОГОРЕЛОВА¹, О.А. ФОМИЧЕВА¹, М.И. ТРИПОТЕНЬ¹, Л.Б. КРУГЛЫЙ², Е.В. ГЕРАСИМОВА³,
Ф.Ф. ШИНГАРЕЕВА¹, Г.И. ХЕЙМЕЦ¹, Ю.А. КАРПОВ¹, Т.В. ПОПКОВА³, Т.В. БАЛАХОНОВА^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», ул. Шукинская 1, Москва, 123182, Россия

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Каширское шоссе 24, Москва, 115552, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер. 3, Москва, 127051, Россия

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией. Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) позволяет выявить неоваскуляризацию (НВ) атеросклеротической бляшки (АСБ), что отражает воспаление в бляшке и свидетельствует о ее нестабильности.

Материал и методы. Был обследован 21 пациент с РА (7 мужчин и 14 женщин) в возрасте 61 (58; 65) год, длительность заболевания 7 (3; 16) лет. КУУЗИ сонных артерий (СА) проводили на ультразвуковой системе Philips IU22 с линейным датчиком 3–9 МГц, с внутривенным введением контрастного препарата «Соноvue». Степень НВ бляшки оценивали как 0 — отсутствие НВ, 1 — слабая НВ, 2 — выраженная НВ, 3 — НВ при наличии пульсирующего сосуда.

Результаты. У всех больных РА была выявлена НВ бляшки сонной артерии, при этом слабая степень НВ была выявлена в 7 случаях (33,3%), выраженная степень НВ — в 14 (66,7%). При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена прямая умеренная корреляция между степенью НВ и холестерином липопротеидами низкой плотности (ХС ЛПНП) ($R = 0,46$, $p = 0,04$), прямая заметная корреляция между степенью НВ и триглицеридами ($R = 0,56$, $p = 0,01$), обратная заметная корреляция между степенью НВ и холестерином липопротеидами высокой плотности ($R = -0,52$, $p = 0,02$), умеренная корреляция между НВ бляшки и длительностью РА ($R = 0,43$, $p = 0,052$), заметная корреляция между НВ и наличием специфических антител к циклическому цитруллинированному пептиду ($R = 0,57$, $p = 0,0068$). Не было выявлено взаимосвязи между степенью НВ и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, скоростью оседания эритроцитов, холестерином, индексом активности РА DAS28 и наличием специфических антител ревматоидного фактора IgM.

Заключение. КУУЗИ продемонстрировало наличие преимущественно высокой степени неоваскуляризации АСБ СА у пациентов с РА. КУУЗИ СА является доступным методом выявления нестабильности атеросклеротической бляшки СА у пациентов с РА с целью ранней профилактики и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, неоваскуляризация, атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, ревматоидный артрит.

Feasibility of contrast-enhanced ultrasonography for atherosclerotic plaques in carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis

О.А. ПОГОРЕЛОВА¹, О.А. ФОМИЧЕВА¹, М.И. ТРИПОТЕНЬ¹, Л.Б. КРУГЛЫЙ², Е.В. ГЕРАСИМОВА³,
Ф.Ф. ШИНГАРЕЕВА¹, Г.И. ХЕЙМЕЦ¹, Ю.А. КАРПОВ¹, Т.В. ПОПКОВА³, Т.В. БАЛАХОНОВА^{1,4}

¹ Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

² Federal State Budgetary Institution «V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs», Shukinskaya Str. 1, Moscow, 123182, Russia

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

⁴ Sechenov University, B. Pyrogovskaya Str. 6, corp.1, Moscow, 119992, Russia

© Коллектив авторов

Summary

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased risk of cardiovascular disease compared to the general population. Similarity of the pathogenetic mechanisms of autoimmune inflammation and atherosclerosis is fundamentally important for understanding the role of systemic inflammation in the development of cardiovascular complications in RA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) reveals neovascularization of an atherosclerotic plaque, which reflects inflammation in the plaque and indicates its vulnerability.

Material and methods. We examined 21 patients with RA (7 males) with the median age of 61 [58; 65] years old and the median RA duration of 7 [3; 16] years. CEUS of the carotid arteries was performed with the PHILIPS IU22 ultrasound system and 3-9 MHz linear array transducer. Ultrasound contrast agent SonoVue was administered intravenously. The degree of carotid intraplaque neovascularization was visually assessed on a scale from 0 to 3. Grade 0 represented no visible neovascularization, grade 1 — limited to moderate neovascularization, grade 2 extensive appearance of neovascularization, grade 3 — presence of a pulsating arterial vessel within the plaque (Shah et al. 2007). The association between the degree of neovascularization, biochemical parameters and RA duration was assessed with the Spearman's correlation coefficient.

Results. All patients with RA were found to have carotid intraplaque neovascularization. Grade 1 of neovascularization was detected in 33.3 % of patients and grade 2 was detected in 66.7%. The degree of neovascularization was positively associated with the LDL-C level ($R = 0,46$, $p = 0,04$), and the TG level ($R = 0,56$, $p = 0,01$) and negatively associated with the HDL-C level ($R = -0,52$, $p = 0,02$). The degree of neovascularization was also associated with RA duration ($R = 0,43$, $p = 0,052$) and the presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides (aCCP) ($R = 0,57$, $p = 0,0068$). No association was found between the degree of neovascularization and the levels of hs-CRP, ESR, cholesterol, the RA activity index DAS28 and the presence of rheumatoid factor (RF).

Conclusion. CEUS of carotid arteries demonstrated the presence of a predominantly extensive degree of carotid intraplaque neovascularization in patients with RA. CEUS of the carotid arteries is a readily accessible method for detecting plaque vulnerability and can be used for early detection and prevention of cardiovascular complications in patients with RA.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, neovascularization, atherosclerotic plaque, carotid artery, rheumatoid arthritis.

Сведения об авторах:

Погорелова Ольга Александровна (автор, ответственный за переписку) — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pogorelova.olya@gmail.com; +7 (925) 011-01-73 (моб.), +7 (495) 414-65-38 (раб.); ORCID: 0000-0001-7897-4727.

Фомичева Ольга Аркадьевна — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0002-0022-6152.

Трипотень Мария Ильинична — к. м. н., научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-4462-3894.

Круглый Лев Борисович — врач-кардиолог, отделение кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»; ORCID: 0000-0002-1365-3970.

Герасимова Елена Владимировна — к. м. н., врач-ревматолог, 4-е ревматологическое отделение, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-5815-561X.

Шингареева Фируза Фаниловна — ординатор отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-3572-3287.

Хеймец Григорий Иосифович — к. б. н., ст. научный сотрудник отдела новых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-3672-1830.

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-1480-0458.

Попкова Татьяна Валентиновна — д. м. н., заведующая лабораторией системных ревматических заболеваний, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-5793-4689.

Балахонова Татьяна Валентиновна — д. м. н., профессор, гл. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ORCID: 0000-0002-7273-6979.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением и развитием серьезных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [1]. К настоящему моменту убедительно доказано, что РА ассоциируется с повышением смертности по сравнению с общей популяцией на 60%, при этом основной

причиной являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2, 3]. Хроническое воспаление и иммунная дисрегуляция при РА являются независимыми факторами риска в развитии атеросклероза. Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза [4]. Примечательно, что клеточный состав атеросклеротической бляшки (АСБ) и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА сходен

(локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [5]. Результаты большинства исследований свидетельствуют о тесной корреляции атеросклероза сонных артерий (СА) и коронарных артерий (КА) с параметрами воспалительного ответа, повышении количества нестабильных АСБ у пациентов с РА [6–8]. Количество нестабильных АСБ в КА и активность воспаления в стенке КА, по данным патологоанатомического исследования, выше у больных РА по сравнению с пациентами без РА [9]. Активные воспалительные процессы, подтвержденные гистопатологическими и иммунохимическими наблюдениями, вызывают разрыв бляшки и острые тромботические события, приводящие к окклюзии сосудов и клиническим явлениям, таким как острый инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [10].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастным усилением является простым в исполнении, неинвазивным и высокоинформативным методом исследования АСБ для определения нового ультразвукового признака нестабильной атеромы — неоваскуляризации (НВ) бляшки [11]. Наличие НВ, по данным контрастного УЗИ, отражает воспаление в бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности [12, 13], и может быть использовано в прогнозировании неблагоприятных сосудисто-мозговых событий, определении активности воспалительного процесса и оценке эффективности терапии [14, 15]. Согласно рекомендациям EFSUMB по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением, пересмотр 2017 года [16], выявление НВ бляшек в СА как маркера нестабильности бляшки рекомендовано с высоким уровнем доказательности (уровень доказательности LoE 1b, уровень рекомендаций GoR В, строгий консенсус (20/0/0, 100%). Кроме того, CEUS может быть дополнительным инструментом в диагностике воспалительных заболеваний крупных сосудов и брюшной аорты (LoE 5, GoR C), твердый консенсус (17/0/2, 100%). В современной литературе отсутствуют данные об определении НВ АСБ СА как возможного маркера воспалительного процесса у пациентов с РА.

Цель исследования — оценка возможностей применения УЗИ с контрастным усилением АСБ в СА у больных РА.

Материал и методы

Работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ совместно с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и информированное согласие на проведение УЗИ СА с контрастным усилением.

Исследование было одномоментным, обследован 21 больной РА, с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 года, обследованных и наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», из них 7 мужчин, 14 женщин в возрасте от 48 до 75 лет, медиана 61 (58; 65) лет, длительность заболевания от 1 до 39 лет, медиана 7 (3; 16) лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критерии включения больных РА: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет длительностью заболевания более 1 года, с низкой и умеренной степенью активности РА, с факторами риска развития ССЗ и с клиническим подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышки при физической нагрузке и/или указание в анамнезе на предшествующий ИМ) и наличием атеросклеротических бляшек в СА.

В исследование не включались лица старше 75 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) и 3 месяца после него, острой сердечной недостаточностью, а также имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA, ИМ давностью до 3 месяцев, клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточности).

При включении в исследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование, согласно Европейским методическим рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013 года, по показаниям выполнена коронароангиография (КАГ). Обследование включало клинический осмотр, сбор анамнеза, определение лабораторных показателей, таких как холестерин (ХС), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Оценивались такие факторы риска развития ССЗ, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, отягощенная наследственность по ССЗ, сахарный диабет (СД), дислипидемия. Активность РА определяли по индексу DAS28 по методике J.S. Smolen с соавт. (2003 г.) в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Определение специфических антител — ревматоидного фактора (РФ) IgM нефелометрическим методом и АЦЦП методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения всем больным РА проводилось в клинико-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Пациенты с РА получали противоревматические препараты: базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин), глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, 62% больных получали терапию статинами.

В отделе ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ всем больным было проведено стандартное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и исследования СА с контрастным усилением.

УЗИ СА проводили на системе Philips IU 22 (Philips, Нидерланды) с линейным датчиком с частотой 3–9 МГц по стандартной методике для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса, оценки структуры и поверхности АСБ СА. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм, или 50%, по сравнению с вели-

чиной толщины комплекса «интима — медиа» прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция — медиа до границы раздела интима — просвет сосуда [17]. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST — отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза, выраженное в процентах. Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах: на протяжении обеих общих сонных артерий (ОСА), бифуркаций ОСА и внутренних СА. Максимальный стеноз определяли как максимальное значение из значений стенозов, полученных в 6 сегментах у каждого пациента. АСБ считали гетерогенной, если эхогенность более чем 10% размера бляшки отличалась от эхогенности остальной бляшки на два или более типа эхогенности. Неровная поверхность определялась как наличие углублений на поверхности бляшки более или равно 0,4 мм, включая кратерообразные углубления более или равно 2,0 мм (изъязвления поверхности бляшки) [18]. Наличие кальциноза в бляшке оценивали как выявление локального кальциноза в виде небольших гиперэхогенных участков в теле бляшки с ультразвуковой тенью и наличие преимущественно кальцинированной АСБ. Слоистую структуру бляшки определяли как наличие дополнительных гиперэхогенных отражений линейной формы в изображении тела бляшки, параллельных границе раздела медиа — адвентиция стенки сосуда [19].

УЗИ СА с контрастным усилением проводили на ультразвуковой системе Philips IU 22 (Philips, Нидерланды) с линейным датчиком с частотой 3–9 МГц при использовании специального режима для контрастных исследований с низким значением механического индекса. Для введения контрастного препарата пациенту устанавливали катетер в периферическую вену. Внутривенно вводили от 1,2 до 2,4 мл контрастного препарата "Соноvue", растворенного в 5 мл физиологического раствора с последующим введением 10 мл физиологического раствора. Запись видеоролика в формате DICOM начинали от момента введения препарата на протяжении 120 сек, пока контрастный препарат находится в зоне интереса. При анализе контрастного УЗИ оценивали наличие, степень выраженности, локализацию, однородность накопления контрастного препарата в АСБ, состояние поверхности АСБ. НВ бляшки определялась как наличие подвижных ярких точек в проекции АСБ. Степень НВ бляшки оценивали по следующим градациям F. Shah et al. 2007 [20]: 0 — отсутствие НВ бляшки, 1 — слабая НВ, 2 — выраженная НВ, 3 — при наличии пульсирующего сосуда (формирование устойчивой линейной структуры из движущихся микропузырьков) в изображении бляшки. Временем начала исследования считали момент болюсного введения ультразвукового контрастного препарата в периферическую вену. Промежуток между введениями контрастного препарата при необходимости исследования двух зон интереса составил 10 минут, максимальная суммарная доза препарата у одного пациента составила 3,6 мл. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями EFSUMB по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением (2011, 2017) и инструкцией производителя [16]. В течение 30 минут после исследования пациент наблюдался в кабинете УЗИ до перехода в палату.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Показатели	РА (n = 21)
Возраст, лет	61 (58; 65)
Пол (мужчины), n (%)	7 (33,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (85,7)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	9 (45)
Дислипидемия, n (%)	21 (100)
Курение, n (%)	9 (45)
Наличие атеросклероза КА, n (%)	7 (38,9)
ХС, ммоль/л	5,17 (4,66; 6,36)
ТГ, ммоль/л	1,32 (1,02; 1,59)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 (2,23; 3,97)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,09; 1,76)
вЧСРБ, мг/л	5,7 (0,8; 19,4)
СОЭ, мм/ч	24 (12; 35)
Индекс DAS28, баллы	3,98 (3,2; 4,8)
Длительность РА, годы	7 (3; 16)
Позитивность по РФ IgM, n (%)	16 (80)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	13 (65)
Статины, n (%)	13 (61,9)

Примечание. Данные в таблице представлены как медиана (25; 75 процентиля), n (%)

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КА — коронарные артерии, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитрулинированному пептиду

Статистический анализ данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентиля, минимального и максимального значения. Частота выявления признака представлена в виде абсолютного (n) и относительного значения (%). При сравнении количественных величин между подгруппами использовали непараметрический параметр Манна — Уитни (U-критерий). Анализ взаимосвязей между признаками выполняли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена в соответствии с соотношением Чэддока [21]. Анализ сопряженности качественных признаков в группах проводится с помощью точного критерия Фишера. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Результаты

По результатам ультразвукового исследования СА среднее количество АСБ в сонных артериях составило 4,0 (2; 5) (от 2 до 6), максимальный стеноз составил 40 (35; 50) %, изменялся от 25 до 100 (у одного больного выявлена окклюзия ВСА), суммарный стеноз 120 (90; 155) (от 45 до 205) %. У пациентов с РА преобладали стенозы менее 50%, у двоих больных были выявлены стенозы более 70% (табл. 2). Анализ морфологической структуры бляшки в серой шкале (табл. 3) показал преобладание АСБ, имеющих гомогенную структуру (59,1%), АСБ с гетерогенной структурой составили 40,9%. Количество АСБ с наличием кальциноза состави-

ло 34,6%, с наличием гипоехогенного компонента составило 9%, АСБ с неровной поверхностью (включая изъязвления поверхности более 2,0 мм) — 13,6%. Наличие дополнительных ультразвуковых критериев структуры бляшки в серой шкале, таких как наличие мурального роста (или положительного ремоделирования) и слоистой структуры бляшки составило 13,6% и 13,6% соответственно.

Таблица 2. Выраженность атеросклеротических изменений сонных артерий у больных с ревматоидным артритом

Показатели	РА (n = 21 чел.)
Среднее количество АСБ (по 6 сегментам)	4 (3; 5) от 2 до 6
Максимальный стеноз, %	40 (35; 50) от 25 до 100
Суммарный стеноз, %	120 (90; 155) (от 45 до 205)
Стенозы > 50%	28,6 (6 из 21)
Стенозы > 70%	9,5 (2 из 21)

Примечание. РА — ревматоидный артрит, АСБ — атеросклеротическая бляшка

Таблица 3. Ультразвуковые признаки морфологической структуры бляшки в В-режиме у пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	РА (n = 22 АСБ)
Гетерогенная структура АСБ	40,9% (9 из 22)
Гомогенная структура АСБ	59,1% (13 из 22)
Гипоехогенный компонент	9% (2 из 22)
Неровная поверхность (включая кратеры $\geq 2,0$ мм)	13,6% (3 из 22)
Изъязвленная поверхность (кратеры $\geq 2,0$ мм)	4,5% (1 из 22)
Кальциноз	34,6% (8 из 22)
Слоистая структура АСБ	13,6% (3 из 22)

Примечание. РА — ревматоидный артрит, АСБ — атеросклеротическая бляшка

УЗИ СА было выполнено 21 пациенту, всего было исследовано 22 АСБ (у одного пациента исследованы две СА). В одном случае данные о НВ бляшки были недостоверны из-за плохой визуализации, в анализ были включены результаты исследования 21 АСБ. На 13-й (12; 15) секунде после введения контрастного препарата отмечалось контрастирование просвета сосуда с четкой визуализацией границы раздела внутренняя стенка — просвет сосуда. Начиная с 20-й (15; 23) секунды наблюдалось появление и прогрессивное увеличение количества подвижных ярких точек, диффузно расположенных в АСБ и сосудистой стенке. У всех больных с РА была выявлена НВ бляшки исследуемого сегмента сонной артерии, при этом слабая степень НВ 1 была выявлена у 7 больных, что составило 33,3% (рис. 1), выраженная степень НВ 2 — у 14 больных, что составило 66,7% (рис. 2). Анализ состояния поверхности АСБ в режиме контрастного усиления показал увеличение размеров кратеров АСБ в двух случаях и выявление новых двух случаев неровной поверхности бляшки глубиной 1,1–1,3 мм и 1,0–1,1 мм, не визуализируемых при стандартном УЗИ (рис. 3). Частота выявления признака неровной поверхно-

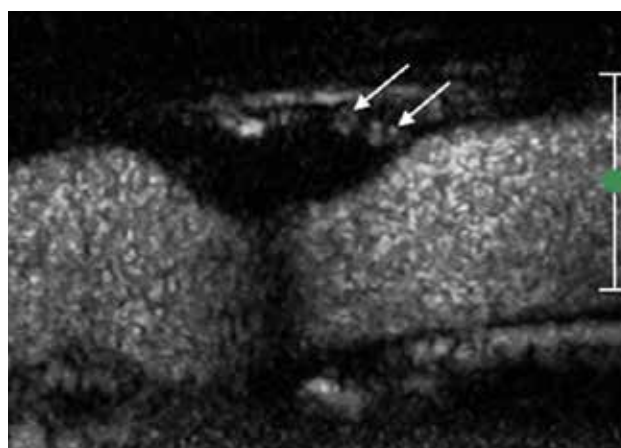


Рисунок 1. Гетерогенная АСБ преимущественно низкой эхогенности с единичным кальцинозом в области бифуркации левой общей сонной артерии в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация восходящего плеча АСБ и отсутствие неоваскуляризации в средней части и нисходящем плече АСБ, указана стрелками (степень неоваскуляризации 1)

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка

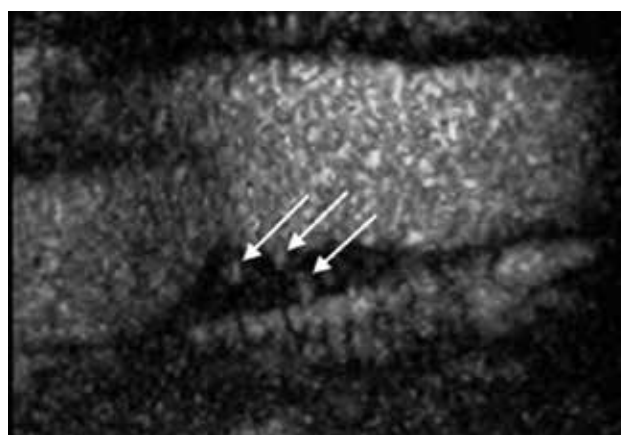


Рисунок 2. Гомогенная средней эхогенности АСБ в области бифуркации правой общей сонной артерии в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация в пределах всей АСБ, указана стрелками (степень неоваскуляризации 2)

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка

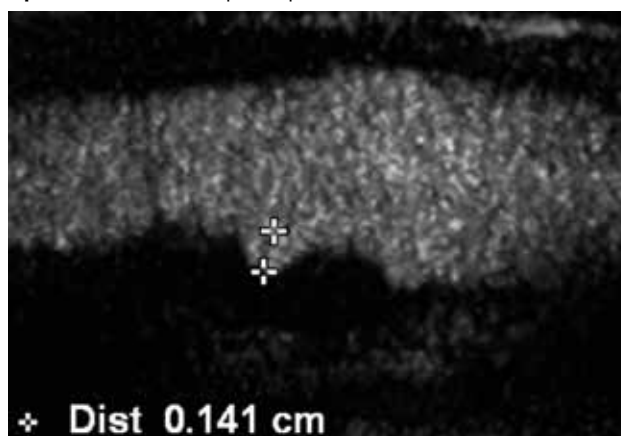


Рисунок 3. Гетерогенная атеросклеротическая бляшка в области бифуркации левой общей сонной артерии с наличием неровной поверхности в режиме контрастного усиления (наличие кратера глубиной 1,4 мм)

сти бляшки, таким образом, увеличилась с 13,6% до 22,7% случаев ($p = \text{нд}$).

При сравнении подгрупп больных со слабой и выраженной степенью НВ были получены статистически значимые различия значений ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП (табл. 4, рис. 4). При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена прямая умеренная корреляция между степенью НВ и ХС ЛПНП ($R = 0,46$, $p = 0,04$), прямая заметная корреляция между степенью НВ и ТГ ($R = 0,56$, $p = 0,01$), обратная заметная корреляция между степенью НВ и ХС ЛПВП ($R = -0,52$, $p = 0,02$). Также была выявлена умеренная корреляционная зависимость между НВ бляшки и длительностью РА ($R = 0,43$, $p = 0,052$). В подгруппе выраженной НВ бляшки длительность РА была выше и составила 12 (7; 20) лет по сравнению с больными со слабой НВ бляшки, у которых длительность заболевания составила 3 (3; 10) лет ($p = 0,055$, тенденция к достоверности, рис. 5). Была выявлена заметная статистически значимая корреляционная зависимость между НВ и наличием специфических антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ($R = 0,57$, $p = 0,0068$). Как видно из таблицы 5, в подгруппе больных, серопозитивных по АЦЦП, частота выявления выраженной степени НВ была достоверно выше ($p = 0,0173$ при сравнении с помощью точного критерия Фишера). Не было выявлено взаимосвязи между степенью НВ и уровнем вч-СРБ, СОЭ, общего ХС плазмы крови, индексом активности РА DAS28 и наличием специфических антител РФ IgM.

Таблица 4. Характеристика больных ревматоидным артритом со слабой и выраженной неоваскуляризацией бляшки по данным ультразвукового исследования с контрастным усилением

Показатели	Степень НВ1 (n = 7)	Степень НВ2 (n = 14)	P
Возраст	61 (58; 73)	62 (61; 65)	0,881
Длительность РА, лет	3 (3; 10)	12 (7; 20)	0,055
DAS 28	4,68 (3,2; 5,05)	3,98 (3,3; 4,8)	0,709
ХС, ммоль/л	4,77 (4,2; 5,69)	5,46 (4,66; 6,41)	0,272
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,89 (1,29; 2,11)	1,17 (1,07; 1,47)	0,028
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,23 (2; 2,98)	3,62 (2,73; 4,1)	0,044
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,77; 1,11)	1,5 (1,23; 1,62)	0,018
СОЭ, мм/час	24 (12; 35)	27 (17; 35)	0,606
вчСРБ, мг/дл	5,75 (4,1; 6,8)	5,7 (0,8; 19,4)	0,758

Примечание. Данные в таблице представлены как медиана (25; 75 процентиль)

РА – ревматоидный артрит, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Таблица 5. Соотношение уровня специфических АЦЦП и степени выраженности неоваскуляризации бляшки у пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	Степень НВ 1 (n = 7)	Степень НВ 2 (n = 14)
Негативность по АЦЦП, n (%)	5 (71,42)	2 (28,6)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	2 (14,3)	12 (85,7)

Примечание. Анализ сопряженности признака проводили с помощью точного критерия Фишера, $p = 0,0173$

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

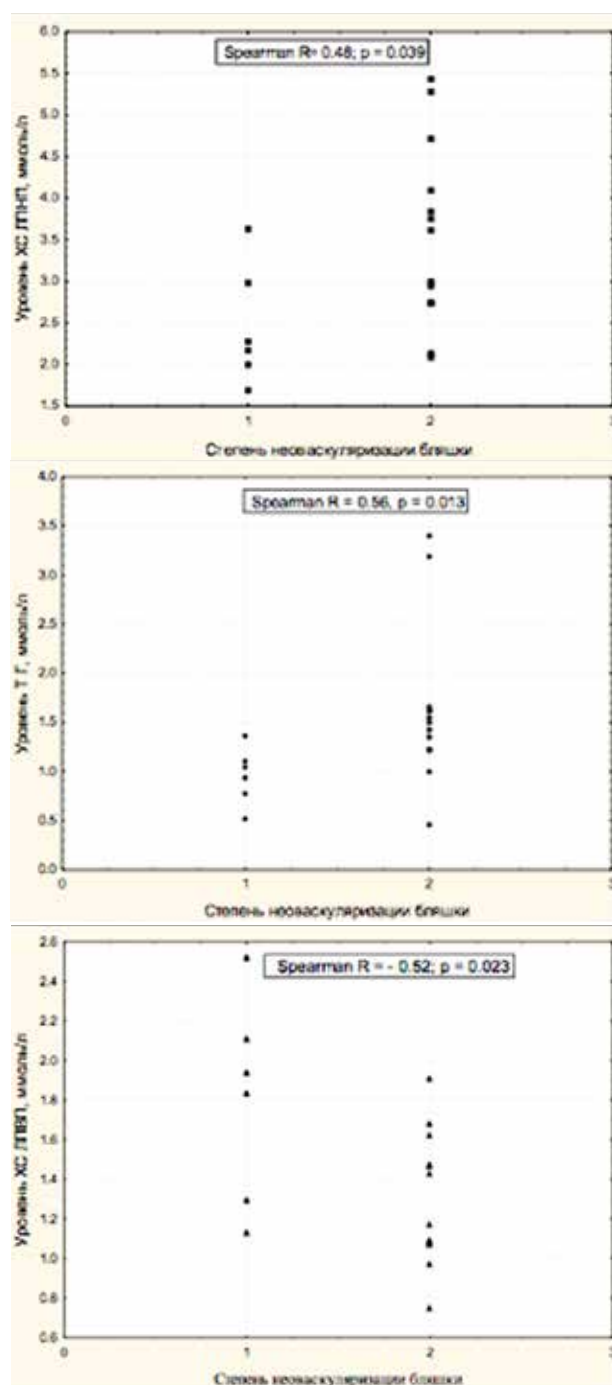


Рисунок 4. Взаимосвязь степени неоваскуляризации атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования сонных артерий с контрастным усилением и показателей липидного обмена (ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП) у пациентов с ревматоидным артритом (1 — слабая степень неоваскуляризации, 2 — выраженная степень неоваскуляризации)
Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды низкой плотности

Обсуждение

У пациентов с РА для оценки наличия и степени выраженности атеросклеротического процесса традиционно используется стандартное УЗИ. Это помогает улучшить классификацию риска ССЗ у больных с РА, которые имеют повышенный риск ССЗ по сравнению с общей популяцией [22, 23]. В отличие от стандартно-

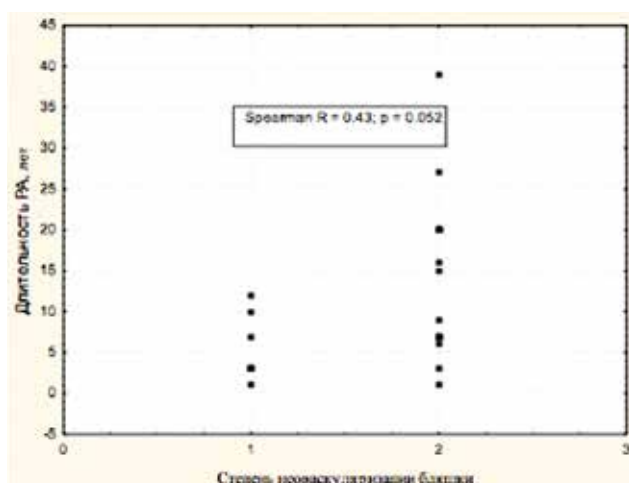


Рисунок 5. Взаимосвязь степени неоваскуляризации атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования сонных артерий с контрастным усилением и длительности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,43$, $p = 0,052$, 1 — слабая степень неоваскуляризации, 2 — выраженная степень неоваскуляризации).

го ультразвукового исследования УЗИ с контрастным усилением способствует улучшению визуализации границы раздела «стенка артерии — просвет сосуда», повышая точность определения степени стеноза, увеличивает возможность выявления изъязвления поверхности бляшки, а также позволяет выявлять патологические неососуды в теле бляшки, что указывает на ее нестабильность, ассоциированную с воспалением. Наличие НВ АСБ в СА, по данным контрастного УЗИ, является предиктором развития ишемических цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с каротидным АС независимо от степени стеноза СА и других факторов риска ССЗ [24, 25]. В систематическом обзоре A.F.L. Schinkel с соавт. (2019) было представлено 52 исследования, включающих в общей сложности 4660 пациента (средний возраст 66 лет, 71% мужчины), которым выполняли УЗИ с контрастным усилением для оценки НВ внутри бляшки [26]. В 16 из 17 работ, где была выполнена каротидная эндартэктомика СА, было показано, что бляшки, имеющие высокую степень НВ, имеют повышенную плотность микрососудов, подтвержденную данными гистологического исследования АСБ.

В доступной литературе отсутствовали данные о результатах контрастных УЗИ СА у пациентов с РА. УЗИ с контрастным усилением наиболее часто применяется у пациентов с РА при оценке синовиальной перфузии, обеспечивая хорошее изображение очень мелких синовиальных сосудов, а также количественную оценку воспаления суставов путем анализа кривых «интенсивность — время накопления контрастного препарата» [27]. Небольшое число публикаций посвящено исследованию состояния стенки аорты и ветвей дуги аорты методом контрастного УЗИ при ревматических заболеваниях, таких как неспецифический аортоартериит (НАА) и гигантоклеточный артериит [28–30]. В исследовании Y. Wang с соавт. (2020) была выявлена связь степени НВ по данным УЗИ с контрастным усилением и активности НАА. ROC-анализ показал, что площадь под кривой составила ROC (AUC) 0,872 (95% ДИ 0,785–0,959, $p < 0,01$), что свидетельствует о хорошей диагностической точности контрастного УЗИ в выявлении пациентов в активной фазе заболевания [28]. В другом исследовании

G. Germano с соавт. (2017) сравнивали возможности позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) и УЗИ с контрастным усилением и продемонстрировали высокую чувствительность (100%) и специфичность (92%) ультразвукового метода в диагностике воспаления сосудистой стенки у пациентов с большими сосудистыми васкулитами — НАА и гигантоклеточный артериит с поражением крупных сосудов. Выявленная неоваскуляризация при контрастном УЗИ и активное накопление ^{18}F -ФДГ в сосудах были значительно более частыми при активной стадии заболевания по сравнению с неактивной ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) [29]. Системное воспаление в сосудистой стенке, характерное для РА, создает предпосылки для ускоренного развития атеросклероза КА и СА [4, 31].

В своем исследовании мы попытались оценить возможности применения метода УЗИ с контрастным усилением при обследовании больных РА и оценить взаимосвязь степени НВ бляшки СА как маркера ее нестабильности с воспалительными маркерами плазмы крови, липидными показателями, длительностью и активностью заболевания.

По результатам проведенного исследования у всех больных с РА была выявлена НВ бляшки СА, при этом у большинства больных была выявлена выраженная степень НВ (66,7%), что свидетельствует о нестабильности АСБ в СА у больных с РА. В нашем исследовании не было получено взаимосвязи степени НВ СА и маркеров воспаления vсСРБ , СОЭ , а также индекса активности РА DAS 28. Это связано с тем, что включенные в исследование пациенты имели низкую или умеренную активность воспалительного процесса на фоне адекватной противоревматической терапии — индекс DAS 28 в среднем составил 3,98 (3,2; 4,8) при разделении на подгруппы со слабой и выраженной НВ бляшки индекс DAS 28 также показывал умеренную активность. Результаты исследования L. Ma с соавт. (2019) продемонстрировали, что НВ сосудистой стенки может сохраняться на высоком уровне даже через три месяца от начала противовоспалительной терапии у пациентов с НАА в период достижения пациентом клинической ремиссии с низкими уровнями СРБ и СОЭ [30]. Авторы делают вывод о большей чувствительности контрастного УЗИ в выявлении активности заболевания по сравнению с показателями острой фазы и возможности его использования как альтернативного метода для оценки активности заболевания.

В то же время в нашей работе была выявлена положительная взаимосвязь степени НВ бляшки и уровня АЦЦП. 85,7% больных в подгруппе серопозитивных по АЦЦП имели выраженную степень НВ, что говорит о нестабильности бляшки в СА у данных пациентов. Учитывая то, что наличие данных антител является более специфическим для РА, чем Ig РФ , можно говорить о выраженной связи признака нестабильности бляшки и активности заболевания. Принимая во внимание, что АЦЦП выявляются при быстро прогрессирующих формах заболевания и эрозийном поражении тканей, на основании чего составляются прогноз и план терапии, направленной на снижение вероятности деформаций, анкилозов, изучение данной взаимосвязи представляется перспективным.

Полученная нами зависимость между НВ бляшки и длительностью РА показала большую длительность заболевания 12 (7; 20) лет у пациентов с высокой НВ по сравнению с больными со слабой НВ бляшки, у которых длительность заболевания составила 3 (3; 10) года. Известно, что длительность болезни обуславливает прогрессирование атеросклеротического процесса у пациентов с

РА и в сочетании с факторами риска ССЗ имеет значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов РА [32, 33]. При активном и длительном течении РА более 14 лет показана высокая распространенность атеросклероза СА [7].

Согласно мнению международных экспертов о контрастных УЗИ периферических артерий и аорты, одной из основных областей применения УЗИ с контрастным усилением при исследовании СА является повышение точности выявления изъязвления поверхности АСБ за счет улучшения визуализации границы раздела «стенка артерии — просвет сосуда» в режиме контрастного усиления [16]. Изъязвление поверхности бляшки является одним из маркеров ее нестабильности и играет важную роль в оценке прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что УЗИ с контрастным усилением имеет хорошую диагностическую точность в выявлении неровной поверхности бляшки по сравнению с традиционным УЗИ [34]. Исследование О. Намадэ с соавт. (2016) гистологически подтвердило изъязвления бляшек, оцененные с помощью УЗИ с контрастным усилением, у 45 пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию. Авторы показали, что измерение неровной поверхности при контрастном УЗИ может позволить точно и с высокой чувствительностью определить разрыв фиброзной капсулы [35]. При исследовании больных РА частота выявления признака неровной поверхности бляшки в нашей работе увеличилась с 13,6% до 22,7% случаев ($p = \text{нд}$) при использовании контрастного усиления. Кроме того, применение контрастного препарата позволило выявить новые случаи неровной поверхности бляшки величиной от 1,0 до 1,3 мм, не визуализируемые при стандартном УЗИ.

В ходе нашего исследования была выявлена статистически значимая зависимость между степенью НВ и уровнями липидов

плазмы крови. Ангиогенез в бляшках может быть вызван гипоксией и воспалением [36, 37] и свидетельствовать о прогрессирующем атеросклеротическом процессе при РА. Существуют работы, доказывающие влияние терапии статинами на неангиогенез бляшек, при котором происходит уменьшение НВ АСБ по данным контрастного УЗИ на фоне гиполипидемической терапии [38]. В нашем исследовании в подгруппе пациентов РА с выраженной НВ бляшки большинство пациентов не достигали целевых уровней липидов (в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения АС). Низкая приверженность лечению статинами у наших пациентов может объяснять выявленную зависимость.

Заключение

УЗИ с контрастным усилением продемонстрировало наличие преимущественно высокой степени НВ АСБ у пациентов с РА. Выявлена положительная зависимость степени НВ от длительности течения РА и уровня специфических АЦЦП, уровня липидов плазмы крови. Таким образом, УЗИ СА с контрастным усилением является доступным методом выявления нестабильности АСБ СА у пациентов с РА с целью ранней профилактики и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Перспективными направлениями развития метода УЗИ с контрастным усилением являются оценка влияния патогенетической терапии РА на стабильность АСБ и таргетный ультразвук с использованием контрастных пузырьков в качестве транспортных средств для доставки терапевтических агентов в область патологических изменений.

+ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Под ред. Насонов Е.Л., Насоновой В.А. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyy artrit. Pod red. Nasonova EL, Nasonovoy VA. Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media. 2008: 290–331. (In Russ.).]
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Tureson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54–58. <https://doi.org/10.1002/art.10705>
- Meune C, Touz E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1309–1313. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep252>
- Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJJ. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Clin Med.* 2019;26;8(8):1109. <https://doi.org/10.3390/jcm8081109>
- Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):217. <http://doi.org/10.1186/ar2631>
- Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, Kvien TK, Strandén E, Olsen IC, Hisdal J. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Apr;40(4):359–68. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120621>
- Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. *Open Rheumatol J.* 2016;10:49–59. <https://doi.org/10.2174/1874312901610010049>
- Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Круглый Л.Б., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., Насонов Е.Л. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628–633. [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, Krugly LB, Fomicheva OA, Karpov YuA, Nasonov EL. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):628–633. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-628-633>
- Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):937–42.
- Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(7):679–690. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005>
- Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, Marocco-Trischitta MM, Melisurgo G, Mauriello A, Spagnoli L, Chiesa R, Cianflone D, Maseri A. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.082>
- David R, Owen DR, Shalhoub J, Miller S, Gauthier T, Doryforou O, Davies AH, Leen ELS. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US. *Radiology.* 2010;255:638–644. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091365>
- Shalhoub J, Monaco C, Owen DRJ, Gauthier T, Thapar A, Leen ELS., Davies AH. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2011;42:3634–3636. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.631200>
- Nakamura J, Nakamura T, Deyama J, Fujioka D, Kawabata K, Obata J, Watanabe K, Watanabe Y, Kugiyama K. Assessment of carotid plaque neovascularization using quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging is useful for risk stratification in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;195:113–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.107>
- Deyama J, Nakamura T, Takishima I, Fujioka D, Kawabata K, Obata J, Watanabe K, Watanabe Y, Saito Y, Mishina H, Kugiyama K. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2013;77:1499–1507. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1529>
- Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert D-A, Cosgrove D, Deganello A,

- D'Onofrio M, Drudi FM, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung E-M, Klausner AS, Lassau N, Meloni MF, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott H-P, Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med.* 2018;39(2):e2–e44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez RH, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif J-C, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290–6. <https://doi.org/10.1159/000343145>
18. Kern R, Szabo K, Hennerici M, Meairs S. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke.* 2004;35:870–5. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000120728.72958.4a>
19. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонova Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология.* 2017;57(12):5–15. [Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, Shahnovich RM, Ruda MYa, Balakhonova TV. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. *Kardiologia.* 2017;57(12):5–15. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10061>
20. Shah F, Balan P, Weinberg M, Reddy V, Neems R, Feinstein M, Dainauskas J, Meyer P, Goldin M, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med.* 2007;12(4):291–7. <https://doi.org/10.1177/1358863x07083363>
21. Балинова В.С. Статистика в вопросах и ответах: Учеб. пособие. М.: ТК. Велби, Изд-во Проспект. 2004:344. [Balinova BC. Statistika v voprosah i otvetah: Ucheb. posobie. M.: TK. Velbi, Izd-vo Prospekt. 2004:344. (In Russ.)].
22. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2020;16(7):361–379. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0428-y>
23. Avi a-Zubiet JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690–1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>
24. Staub D, Patel MB, Tibrewala A, Ludden D, Johnson M, Espinosa P, Coll B, Jaeger KA, Feinstein SB. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke.* 2010;41:41–47. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.560342>
25. Zhu Y, Deng Y-B, Liu Y-N, Bi X-J, Sun J, Tang Q-Y, Deng Q. Use of carotid plaque neovascularization of contrast-enhanced ultrasound to predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Radiology.* 2013;268:54–61. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122112>
26. Schinkel AFL, Bosch JG, Staub D, Adam D, Feinstein SB. Contrast-Enhanced Ultrasound to Assess Carotid Intraplaque Neovascularization. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Mar;46(3):466–478. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.020>
27. Rednic N, Tamas MM, Rednic S. Contrast-enhanced ultrasonography in inflammatory arthritis. *Affiliations expand Med Ultrason.* 2011;13(3):220–7.
28. Wang Y, Wang Y-H, Tian X-P, Wang H-Y, Li J, Ge ZT, Yang Y-J, Cai S, Zeng X-F, Li J-C. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating arteritis activity in Takayasu arteritis patients. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1229–1235. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04698-9>
29. Germanò G, Macchioni P, Possemato N, Boiardi L, Nicolini A, Casali M, Versari A, Pipitone N, Salvarani C. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Carotid Artery in Patients With Large Vessel Vasculitis: Correlation With Positron Emission Tomography Findings. *Arthritis Care & Research.* 2017;69(1):143–149. <https://doi.org/10.1002/acr.22906>
30. Ma L-Y, Li C-L, Ma L-L, Cui X-M, Dai X-M, Sun Y, Chen H-Y, Huang BJ, Jiang L-D. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1813-2>
31. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;23(361):k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>
32. Targońska-Stepniak B, Piotrowski M, Zwolek R, Drelich-Zbroja A, Majdan M. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Ultrasound.* 2018;16(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0136-9>
33. Arts EEA, Jaap Fransen J, A den Broeder A, Popa CD, van Riel P. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):998–1003. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204531>
34. Ten Kate G, C van Dijk A, van den Oord S, Hussain B, J M Verhagen H, Sijbrands E, van der Steen A, van der Lugt A, Schinkel A. Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound for Detection of Carotid Plaque Ulceration in Patients With Symptomatic Carotid Atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2013;112:292–298. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.03.028>
35. Hamada O, Sakata N, Ogata T, Shimada H, Inoue T. Contrast-enhanced ultrasonography for detecting histological carotid plaque rupture: Quantitative analysis of ulcer. *Int J Stroke.* 2016;11:791–798. <https://doi.org/10.1177/1747493016641964>
36. Coll B, Nambi V and Feinstein SB. New advances in noninvasive imaging of the carotid artery: CIMT, contrast enhanced ultrasound, and vasa vasorum. *Curr Cardiol.* 2010;12:497–502. <https://doi.org/10.1007/s11886-010-0139-0>
37. Kolodgie FD, Narula J, Yuan C, Burke AP, Finn AV and Virmani R. Elimination of neoangiogenesis for plaque stabilization: Is there a role for local drug therapy? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2093–2101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.083>
38. Zhu Y-C, Jiang XJ, Bai Q-K, Deng S-H, Zhang Y, Zhang Z-P, Jiang Q. Evaluating the Efficacy of Atorvastatin on Patients with Carotid Plaque by an Innovative Ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):830–837. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.027>