

Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia Krasnogo Vosstania str., Irkutsk 664003

Контакты: Андрей Сергеевич Анкудинов; andruhin.box@ya.ru

Contact: Andrew Ankudinov; andruhin.box@ya.ru

Поступила 15.01.2020

Цель исследования – оценить взаимосвязь проявлений иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными показателями состояния миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-сФВ) при серопозитивном ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. В исследовании включено 57 женщин с ХСН-сФВ, сформировавшейся в результате ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. У всех больных был I и II функциональный класс по NYHA. Все пациенты были разделены на сопоставимые группы: в первую вошел 31 пациент с сочетанием ХСН и серопозитивного РА, во вторую – 26 пациентов без РА. Пациенты с РА имели низкую и умеренную степень активности по DAS28. Диагноз ХСН был верифицирован по критериям ESC, диагноз РА – по критериям EULAR/ACR (2010). У пациентов с РА в качестве базисного противовоспалительного препарата применяли метотрексат в средней дозе (12,9±2,5 мг/нед). В исследуемых группах проведен сравнительный анализ основных лабораторных и инструментальных показателей, используемых при диагностике и мониторинге ХСН, а также взаимосвязь проявлений иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и показателями диастолической дисфункции миокарда.

Результаты. Уровень общего холестерина в группе ХСН без РА составил в среднем 4,4±0,9 ммоль/л и 5,2±2,2 ммоль/л в группе ХСН и РА (p=0,09); триглицеридов – 1,9±0,7 и 1,5±0,9 ммоль/л (p=0,3); липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 2,6±0,8 и 3,1±1,1 ммоль/л (p=0,04); липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – 1,3±0,2 и 1,3±0,1 ммоль/л соответственно (p=0,7). В группе ХСН на фоне РА выявлена прямая зависимость между приемом метотрексата (средняя доза составила 12,9±2,5 мг/нед) и уровнем ХС-ЛПВП: R=0,3; R²=0,1; F=0,9; (p=0,01). В группе ХСН и РА отмечалась статистически значимая связь соотношения параметров трансмитрального потока с уровнем DAS28 и РФ: R=0,5; R²=0,3; F=2,6 (p=0,04).

Выводы. На фоне иммуновоспалительного процесса, обусловленного РА, выявлено значимое повышение уровня ЛПНП, что может негативно повлиять на течение дислипидемии у больных ХСН-сФВ. Отмечалось увеличение концентрации ЛПВП на фоне лечения метотрексатом в группе ХСН-сФВ и РА. Выявлена прямая корреляция соотношения параметров трансмитрального потока с уровнем РФ и DAS28. Возможно, данная взаимосвязь влияет на прогрессирование диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в группе ХСН и РА, однако для уточнения ее роли необходимы проспективные исследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ревматоидный артрит; дислипидемия; диастолическая дисфункция.

Для ссылки: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 407–411.

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF IMMUNO-INFLAMMATORY PROCESS WITH DYSLIPIDEMIA AND MYOCARDIAL MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.

Objective. To evaluate the relationship between the manifestations of the immune-inflammatory process with dyslipidemia and morphofunctional parameters of the myocardial state in patients with chronic heart failure (CHF) with a preserved left ventricular ejection fraction (CHF-SFV) against the background of seropositive rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The study involved 57 women with CHF-SFV, formed as a result of coronary heart disease and/or hypertension. All patients had functional class I and II according to NYHA. All patients were divided into comparable groups: the first group included 31 patients with a combination of CHF and seropositive RA of radiological stage I-III, the second group included 26 patients without RA. Patients with RA had a low and moderate degree of activity according to DAS28. The Diagnosis of CHF was verified by ESC (European Society of Cardiology) criteria, the diagnosis of RA – by EULAR/ACR criteria (2010). The therapy was in line with current clinical recommendations. Methotrexate was used as a basic anti-inflammatory drug in patients with RA. The average dosage was 12,9±2,5 mg/week. In the study groups, a comparative analysis of the main laboratory and instrumental indicators used in the diagnosis and monitoring of CHF, as well as the relationship of manifestations of the immunoinflammatory process with dyslipidemia and indicators of diastolic myocardial dysfunction was performed.

Results. The level of total cholesterol in the CHF group without RA averaged $4,4 \pm 0,9$ mmol/l and $5,2 \pm 2,2$ mmol/l in the CHF and RA group ($p=0,09$); triglycerides – $1,9 \pm 0,7$ and $1,5 \pm 0,9$ mmol/l ($p=0,3$); low-density lipoproteins (LDL – C) – $2,6 \pm 0,8$ and $3,1 \pm 1,1$ mmol/l ($p=0,04$); high-density lipoproteins (HDL-C) – HDL – $1,3 \pm 0,2$ and $1,3 \pm 0,1$ mmol/l, respectively ($p=0,7$). In the group of CHF on the background of RA, a direct relationship between the intake of methotrexate (the average dose was $12,9 \pm 2,5$ mg/week) and the level of HDL-C: $R=0,3$; $R^2=0,1$; $F=0,9$; ($p=0,01$). In the group of CHF and RA, there was a statistically significant relationship between the ratio of transmittal flow parameters with the level of DAS28 and RF: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$ ($p=0,04$).

Conclusion. Against the background of the immuno-inflammatory process caused by RA, a significant increase in the level of LDL was detected, which can negatively affect the course of dyslipidemia in patients with CHF-SFV. There was an increase in the concentration of HDL on the background of treatment with methotrexate in the group of CHF-SFV and RA. A direct correlation of the ratio of parameters of the transmittal flow with the RF and DAS28 levels was found. This relationship may affect the progression of left ventricular diastolic dysfunction in the group of CHF and RA, but prospective studies are needed to clarify its role.

Key words: chronic heart failure; rheumatoid arthritis; dyslipidemia; diastolic dysfunction.

For reference: Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Evaluation of the relationship of immuno-inflammatory process with dyslipidemia and myocardial morphofunctional parameters in patients with chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 407–411 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-407-411

Одним из наиболее обсуждаемых и актуальных направлений современной клинической медицины является изучение особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне коморбидной патологии [1]. В частности, в настоящее время большое внимание уделяется клинко-патогенетическим взаимосвязям с системными воспалительными заболеваниями, которые относятся к числу наиболее тяжелых хронических патологических состояний, имеющих серьезные последствия для пациента [2 – 4].

Особое значение может иметь повышение уровня провоспалительных факторов, таких как интерлейкины (ИЛ)1, ИЛ6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , С-реактивный белок (СРБ) при ревматоидном артрите (РА). У пациентов с РА отмечается высокий риск преждевременной смертности в результате развития различных осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых [5, 6]. Одной из наиболее актуальных коморбидных ассоциаций при РА является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являющаяся исходом многих ССЗ [7, 8].

Установлена связь хронического неинфекционного воспалительного процесса с морфофункциональными параметрами миокарда, эндотелиальной дисфункцией и дислипидемии, состоянием коронарного русла и прогнозом [9, 10], обсуждается влияние противовоспалительной терапии на течение как ССЗ в целом, так и ХСН в частности [4].

Цель исследования – оценить связь проявлений иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСН-сФВ) на фоне серопозитивного РА.

Материал и методы

Проведено когортное сравнительное одномоментное исследование с участием 57 женщин, страдающих ХСН-сФВ, сформировавшейся в результате ишемической

болезни сердца (ИБС) и/или эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Диагноз ХСН выставлен на основании современных критериев ESC и Общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточности (2018), все пациенты имели функциональный класс NYHA I–II [11]. Оценка морфофункциональных параметров проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии, с определением фракции выброса левого желудочка по Симпсону. Диагноз РА ставился в соответствии с критериями EULAR/ACR (2010) [12] и отечественными клиническими рекомендациями [13]. Пациенты с РА имели низкую и умеренную активность по DAS28, рентгенологическую стадию РА I–III по классификации Штейнброекера [14]. Для лечения ХСН использовались β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Все пациенты с РА получали метотрексат (МТ) в средней дозе $12,9 \pm 2,5$ мг/нед. Для симптоматического лечения РА использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Пациенты разделены на две сопоставимые группы: в первую группу включен 31 пациент, имеющий ХСН на фоне РА, во вторую – 26 пациентов без РА. Общая характеристика представлена в таблице 1. Из нее видно, что группы пациентов значимо не различались по исходным параметрам – полу, возрасту, продолжительности ХСН, а также спектру причин, приводящих к ХСН.

Выполнялся общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ); липидограмма первого уровня: общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ХС–ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ХС–ЛПВП), триглицериды (ТГ); определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Статистический анализ представленных данных проводился с помощью программы STATISTICA 10.0. Все исходные данные, использованные в работе, имели распределение Гаусса. Характер распределения оценен с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты сравнительного анализа представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, а SD – стандартное отклонение. Данные, отклоняющиеся от Гауссова распределения, представлены в виде Me (min; max), где Me – медиана, min и max – минимальное и максимальное значения показателя соответственно. Анализ взаимосвязи производился методом логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [14].

Представленная работа была выполнена в соответствии со стандартом Good Clinical Practice и принципами

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группы больных	
	Первая группа (ХСН)	Вторая группа (ХСН и РА)
Возраст (лет), $M \pm SE$	$60,6 \pm 4,7$	$58,5 \pm 5,6$
Длительность ХСН (лет), M	7,1	6,9
ИБС (%)	15	11
АГ (%)	63	61
ИБС и АГ (%)	22	28

Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами Иркутской городской клинической больницы № 1 и Иркутского государственного медицинского университета. Перед исследованием пациенты были ознакомлены с соответствующей информацией. Письменное добровольное информированное согласие получено.

Результаты

На предварительном этапе проведен сравнительный анализ базовых клинико-лабораторных параметров пациентов, включенных в исследование. Результаты представлены в таблице 2.

При сочетании ХСН и РА отмечался более высокий уровень СРБ, СОЭ и ХС–ЛПНП, но меньшее содержание гемоглобина и более выраженное нарушение СКФ, чем при ХСН без РА. Медиана уровня АЦЦП у больных РА составила 172 [0; 100] МЕ/мл, боли – 53 [30; 60] мм, РФ – 31,1 [0; 192] МЕ/мл. При логистическом регрессионном анализе была обнаружена значимая связь между лечением МТ и уровнем ХС–ЛПВП (табл. 3).

На следующем этапе исследования проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда в исследуемых группах (табл. 4).

На заключительном этапе исследования проведен анализ параметров, отражающих характеристики РА и их возможную связь с одним из показателей диастолической дисфункции – соотношением параметров трансмитрального потока (Е/А) левого желудочка (табл. 5). Была обнаружена значимая связь Е/А с уровнем РФ и DAS28.

Обсуждение

Роль воспаления при ХСН широко обсуждается в литературе. Наиболее значимой коморбидной патологией при РА являются ССЗ, наличие которых повышает риск развития сосудистых катастроф [9]. В основном данные ассоциации представлены АГ, атеросклерозом, ИБС и ХСН. Отдельный интерес представляет влияние МИ на исходы ХСН на фоне РА [15]. РА при ХСН считается фактором, дестабилизирующим ее течение. Анализ полученных данных выявил различия по СОЭ, уровню СРБ и гемоглобина, что может быть связано с влиянием хронического системного воспалительного процесса, фармакологическим эффектом МТ, нарушением функции почек, в свою очередь вызванным как регулярным приемом НПВП, так и влиянием хронического воспаления. Эти результаты согласуются с данными других авторов [6].

Феномен дестабилизации течения ХСН подтверждается данными о высокой смертности в этой категории больных. По данным проспективного исследования у пациентов с РА, поступивших в отделение интенсивной терапии, смертность составила 34,9% в течение 30 дней от момента дестабилизации ХСН [16].

В настоящем исследовании обнаружено статистически значимое повышение концентрации ЛПВП у пациентов с ХСН и РА на фоне приема МТ. Данный феномен соответствует современным представлениям о положительном влиянии базисных противовоспалительных препаратов на параметры липидограммы. Некоторые авторы считают целесообразным увеличивать дозировку статинов в данной группе пациентов и более часто контролировать показатели липидограммы [17, 18]. Эффективное подавление

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров, М±SD

Параметры	Группы больных		p
	Первая группа (ХСН)	Вторая группа (ХСН и РА)	
ИМТ (кг/м ²)	28,6±4,3	25,3±3,4	0,4
Нб (г/л)	130±17,9	116,3±17,6	0,03
Эритроциты (×10 ¹² /л)	5,4±1,7	4,5±0,5	0,09
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	284±93,03	293,55±94,3	0,7
СОЭ (мм/ч)	7,9±4,3	37,3±14,5	0,001
Глюкоза (ммоль/л)	6±1,2	5,1±0,7	0,3
Общий белок (г/л)	68,6±5,6	69,1±4,6	0,06
ОХ (ммоль/л)	4,4±0,9	5,2±2,2	0,09
ТГ (ммоль/л)	1,9±1,7	1,5±0,9	0,3
ХС–ЛПНП (ммоль/л)	2,6±0,8	3,1±1,1	0,04
ХС–ЛПВП (ммоль/л)	1,3±0,2	1,3±0,1	0,7
Креатинин (мкмоль/л)	81,6±18,5	74,8±21,1	0,2
СКФ (мл/мин)	88,5±14,5	63,8±14,2	0,001
СРБ (мг/л), [min; max]	2 [0; 5]	28,6 [0,01; 87]	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, Нб – гемоглобин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС–ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС–ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Регрессионная модель взаимосвязи приема метотрексата и параметров липидограммы в группе ХСН и РА

Параметры липидограммы	Параметры регрессии		
ОХ	t=-0,9	b= -0,1	p= 0,3
ХС–ТГ	t= 0,1	b= 0,05	p= 0,8
ХС–ЛПНП	t= 0,9	b= 0,2	p= 0,3
ХС–ЛПВП	t= 1,5	b= 0,3	p= 0,01

Общие параметры модели: R=0,3; R²(множественное)=0,1; R²(скорректированное)=0,001; F=0,9; p=0,01.

Таблица 4. Сравнительный анализ морфофункциональных параметров, М±SD

Параметры	Группы больных		p
	Первая группа (ХСН)	Вторая группа (ХСН и РА)	
КДР, мм	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР, мм	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, мм	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, мм	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г	149±16,6	149,5±21,5	0,9
Е/А	0,8±0,1	0,9±0,1	0,7
ФВЛЖ, %	51,6±6,4	51,06±5,6	0,7

Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – соотношение параметров трансмитрального потока, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Полученные результаты указывают на отсутствие статистически значимых различий между показателями в исследуемых группах.

Таблица 5. Регрессионная модель взаимосвязи характеристик РА с показателем диастолической дисфункции E/A левого желудочка в группе ХСН и РА

Характеристика РА	Параметры регрессии		
СРБ	t=6,08	b=-0,05	p=0,7
РФ	t= -2,4	b=-0,4	p=0,02
АЦЦП	t=1,6	b=0,2	p=0,1
DAS28	t=2,5	b=0,5	p=0,01
Боль	t=-0,6	b=-0,1	p=0,5

Общие параметры модели: R=0,5; R²(множественное)=0,3; R²(скорректированное)=0,2; F=2,6; p=0,04.

иммуновоспалительного процесса, по-видимому, может снижать вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых осложнений [19]. Для улучшения прогноза при ХСН также может быть использована дополнительная терапия. В одном из экспериментальных исследований показано статистически значимое положительное влияние гидроксихлорохина (ГХ) на сывороточную концентрацию ХС-ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина [20]. Таким образом, полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные. Стоит также обратить внимание на статистически значимые взаимосвязи уровня РФ и DAS28 с E/A миокарда левого желудочка. Эту взаимосвязь, возможно, стоит рассматривать как один из факторов дестабилизации или фактор риска ухудшения течения ХСН на фоне РА. Ранее в исследовании В. Logstrup и соавт. [21] у больных РА с ХСН наблюдалось улучшение показателей фракции выброса левого желудочка, уменьшение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка на фоне приема МТ в комбинации с ГХ. В Targońska-Stepniak и соавт. [22] установили, что параметры диастолической дисфункции в группах с РА и без РА статистически значимо не различаются, что согласуется с данными нашего исследования. Однако проявления дисфункции (E/A), несмотря на низкую

активность РА, усугубляются по мере нарастания костно-суставной деструкции. Анализируя имеющиеся литературные данные и сопоставляя их с результатами собственных исследований, можно сделать предварительный вывод о том, что оценка морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ХСН на фоне РА может представлять интерес как для прогноза ХСН, так и для выбора адекватной терапии, однако для подтверждения данного предположения необходимы проспективные исследования.

Результаты настоящего исследования и литературные данные указывают на необходимость продолжения исследований, касающихся коррекции ХСН у больных на фоне РА [23, 24].

Заключение

На фоне иммуновоспалительного процесса, обусловленного РА, выявлено значимое повышение уровня ЛПНП, что может негативно повлиять на течение дислипидемии у больных ХСН-сФВ. Отмечено существенное увеличение концентрации ХС-ЛПВП на фоне лечения метотрексатом в группе ХСН-сФВ и РА. Возможно, данная взаимосвязь влияет на прогрессирование диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в группе ХСН и РА, однако для уточнения ее значения необходимы проспективные исследования.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention Journal. 2017; 16(6): 5-56. (In Russ).] doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune disease: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278:369-395. doi:10.1111/joim.12395
3. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-484 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian Register of Arthritis Patients (message 1). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):472-484. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
4. Bandyopadhyay D, Banerjee U, Hajra A, et al. Trends of Cardiac Complications in Patients With Rheumatoid Arthritis: Analysis of the United States National Inpatient Sample; 2005-2014. *Curr Probl Cardiol.* 2019; 23:100455. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100455
5. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622-628.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.010
6. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112
7. Dickson VV, Buck H, Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J Cardiac Fail.* 2011;17 (5): 413-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.11.011
8. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 149-154. [Nikitina NM, Afanasjev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015; 53 (2): 149-154. (In Russ)]. doi:10.14412/1995-4484-2015-149-154]
9. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic diseases. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):168-176. doi:10.1038/nrcardio.2014.206

10. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014; 19 (5): 681–694. doi:10.1007/s10741-013-9405-8
11. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (6s): 8-158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations OSSH – RKO – RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija= Cardiology*. 2018; 58 (6s): 8-158. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2475]
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1892]. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-1588. doi:10.1136/ard.2010.138461
13. Насонов ЕЛ. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. P. 464с. [Nasonov EL. *Rheumatology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. P. 464 (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-4261-6
14. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002 п. 312. [Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package*. М.: MediaSfera, 2002. P.312. (In Russ.)] ISBN 5-89084-013-4
15. Kruger K, Nublein H. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis *Z Rheumatol*. 2019; 78 (3): 221-227. doi: 10.1007/s00393-018-0584-5
16. Haviv-Yadid Y, Yulia Segal Y, Dagan A, et al. Mortality of patients with rheumatoid arthritis requiring intensive care: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38 (11): 3015-3023. doi: 10.1007/s10067-019-04651-w
17. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitas D. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Front med (Lausanne)*. 2018; 5: 24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024
18. Hollan I, Ronda N, Dessein P, et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(2):104-114. doi:10.1093/ehjcvp/pvz033
19. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903-1910. doi:10.2174/0929867322666150415122039
20. Shi N, Zhang S, Gregg Silverman G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis. *Animal Model Exp Med*. 2019; 2 (2): 98-106. doi: 10.1002/ame2.12065
21. Logstrup BB, Masic D, Laurbjerg TB, et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46 (6):432-40. doi:10.1080/03009742.2016.1249941
22. Targońska-Stepniak B, Biskup M, Biskup W, Majdan M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1131-1137. doi: 10.1007/s10067-018-4369-7.
23. Drakopoulou M, Soulaïdopoulos S, Oikonomou G, Toutouzas K, Tousoulis D. Cardiovascular effects of biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;10.2174/1570161118666200214115532. doi:10.2174/1570161118666200214115532
24. Halacoglu J, Shea LA. Cardiovascular Risk Assessment and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 20]. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;10.1007/s12265-020-09964-9. doi:10.1007/s12265-020-09964-9

Анкудинов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Калягин А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>