

Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза

Диана Сергеевна Новикова*, Ирина Геннадьевна Кириллова,
Елена Васильевна Удачкина, Татьяна Валентиновна Попкова
Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе, за счет увеличения частоты хронической сердечной недостаточности (ХСН). Целью обзора явился анализ результатов основных работ, посвященных распространенности ХСН, особенностям этиологии и патогенеза миокардиальной дисфункции при РА.

По данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований риск развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА в 1,5-2,5 раза выше, чем в общей популяции. В большинстве работ учитывалась только клинически манифестированная застойная сердечная недостаточность, поэтому реальная распространенность ХСН может быть существенно недооценена. Увеличение риска ХСН отмечено сразу после дебюта РА, преимущественно выявляется ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что указывает на важную роль нарушения диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции. Помимо ишемической болезни сердца, традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на развитие ХСН у больных РА оказывает влияние и хроническое системное аутоиммунное воспаление. Воспаление играет ведущую роль в развитии ХСН посредством различных механизмов, включающих прямое повреждение миокарда и коронарных артерий (миокардит, коронарит, микроциркуляторные нарушения), усугубление выраженности ТФР ССЗ, ускорение прогрессирования ишемической болезни сердца, эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости сосудистой стенки, ремоделирования сердца и сосудов. В связи с высоким риском развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА необходима ее ранняя диагностика, особенно – у лиц с факторами риска развития ХСН, и своевременное проведение мероприятий, способных замедлить ее прогрессирование.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая сердечная недостаточность, распространенность, этиология, патогенез.

Для цитирования: Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):703-710. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710

Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis

Diana S. Novikova*, Irina G. Kirillova, Helen V. Udachkina, Tatiana V. Popkova
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe shosse 34a, Moscow, 115522 Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease with a high cardiovascular risk, which is caused, in particular, by an increased incidence of chronic heart failure (CHF). Analysis of the results of the main studies on the prevalence of CHF, the features of the etiology and pathogenesis of myocardial dysfunction in RA was the purpose of the review. According to the registers, population and epidemiological studies, the risk of CHF and CHF-associated mortality in RA patients is 1.5-2.5 times higher than in the general population. In most of the studies only clinically manifested congestive heart failure (HF) was considered, so the actual prevalence of CHF may be significantly underestimated. An increase in the risk of CHF was noted immediately after the debut of RA, with the prevalence of HF with preserved systolic function of the left ventricle, which indicates the important role of diastole disturbance in the pathogenesis of myocardial dysfunction. Chronic systemic autoimmune inflammation contributes to the development of CHF in RA patients, in addition to coronary heart disease, traditional risk factors (TRFs) of cardiovascular diseases (CVD). Inflammation plays a leading role in the development of CHF through various mechanisms including direct damage to the myocardium and coronary arteries (myocarditis, coronary vasculitis, microcirculatory disorders), aggravation of the severity of TRFs of CVD, accelerated progression of ischemic heart disease, endothelial dysfunction, increased vascular wall stiffness, cardiac and vascular remodeling. Early diagnosis of CHF and timely measures that can slow its progression is needed due to the high risk of CHF and CHF-associated mortality in RA patients, especially in patients with risk factors for CHF.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic heart failure, prevalence, etiology, pathogenesis.

For citation: Novikova D.S., Kirillova I.G., Udachkina H.V., Popkova T.V. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):703-710. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): diananovikova75@yandex.ru

Received / Поступила: 31.05.2018

Accepted / Принята в печать: 27.06.2018

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов на 8-15 лет [1]. В России РА страдают около 800 тыс. человек – почти 1% взрослого населения [1]. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 40-55 лет, женщины заболевают в 3 раза чаще мужчин. Смертность при РА на 47% выше, чем в популяции, а у пациентов, страдающих «тяжелым» РА, такая же, как при трехсосудистом поражении коронарных артерий, лимфопролиферативных опухолях и мозговом инсульте [2-4]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, в том числе, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта; развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти [5].

Распространенность хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [6].

Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7-10% [6]. ХСН – одна из самых частых причин смертности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Так, по данным Фрамингемского исследования (включено более 5000 мужчин и женщин) в течение 6 лет после установления диагноза сердечной недостаточности (СН) умерли 82% мужчин и 67% женщин, что в 6-7 раз превышает показатели смертности в той же возрастной группе в общей популяции. Смертность от СН почти в 10 раз превышает смертность от инфаркта миокарда (ИМ): ежегодно умирают до 612 тыс. россиян, страдающих данным заболеванием [7]. Распространенность ХСН у больных РА колеблется от 2,6% до 11,6%, однако в большинстве исследований учитывалась только клинически манифестированная застойная СН, в том числе, требующая госпитализации [8-13]. По данным регистра пациентов с ранним РА (ERAS) частота ХСН в дебюте заболевания составляет 0,7%, через 15 лет она

достигает 10% [13]. F. Wolfe и соавт. [8] выявили более высокую встречаемость ХСН при РА (3,9%) по сравнению с больными остеоартритом (2,3%) с поправкой на демографические показатели. Риск развития ХСН при РА повышен в 1,5-2,5 раза по сравнению с общей популяцией и больными остеоартритом [8-17]. По данным Gabriel и соавт. [9] распространенность ХСН при РА на 60% выше, чем у лиц без РА, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям [относительный риск (ОР) 1,60; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12-2,27]. P. Nicola и соавт. [10] подтвердили повышенный риск развития ХСН при РА (ОР 1,87; 95% ДИ 1,47-2,39) с поправкой на пол, возраст, ИБС и традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ. По данным шведского регистра при РА частота ХСН ишемической и неишемической этиологии в 1,71 и 1,88 раз выше, чем в общей популяции [12]. В датском популяционном исследовании показано, что риск ХСН у больных РА повышен в 2,38 раза в течение первого года от начала заболевания, в 1,39 раза – при длительности РА 1-5 лет и в 1,38 раза – при длительности заболевания от 5 до 10 лет [16]. В когортном исследовании показано 30% увеличение риска госпитализации по поводу СН у пациентов с РА [17]. По данным регистра CORRONA распространенность ХСН у больных РА в Восточной Европе (треть из которых проживает в Российской Федерации) почти в 2 раза выше, чем в США [18]. При этом Фрамингемские критерии могут недооценивать ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [19], в большинстве работ не использовались критерии Европейского общества кардиологов с комбинированием клинических, эхокардиографических данных и уровня натриуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида (NT-proBNP) [20]. Так, по данным T. Schau и соавт. [21] с применением современных диагностических критериев выявлено 4-х кратное увеличение частоты ХСН у больных РА по сравнению с контрольной группой (24% и 6%, соответственно), в основном за счет СН (23%) с сохраненной систолической функцией ЛЖ и лишь 1% – СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. В работе M. Davis и соавт. [22] пациенты с РА и ХСН в 2 раза чаще имели сохраненную ФВ ЛЖ по сравнению с больными ХСН без РА. Смертность от ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в общей популяции несколько ниже, чем с систолической ХСН, которая в 4 раза выше, чем у лиц без любой ХСН [23]. Летальность же у больных ХСН на фоне РА в 2 раза выше, чем у лиц без РА [22,24].

Особенности этиологии и патогенеза хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ)

– 95,5% и ИБС – 69,7% [6], в том числе, перенесенный ИМ или острый коронарный синдром – 15,3%, сахарный диабет (СД) – 15,9%. Менее распространенными причинами формирования ХСН являются пороки сердца (4,3%), перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [6]. К основным причинам развития ХСН при РА, помимо АГ, СД и ИБС, относят аутоиммунное воспаление, приводящее к развитию миокардита, фиброза миокарда, перикардита, микроциркуляторных нарушений и васкулита коронарных артерий [25]. Также некоторые противоревматические препараты могут способствовать развитию или усугублять течение уже имеющейся ХСН.

Ранее ХСН чаще связывали с нарушением сократительной функции миокарда. Однако по современным представлениям о патофизиологии синдрома ХСН сократительная функция, а значит, и систолическая дисфункция должна рассматриваться только как один из факторов наряду с изменением напряжения стенок и характера диастолического наполнения, т.е. со всем тем, что включается в понятие диастолической дисфункции (ДД) [26]. Доказано, что ДД часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (ФВ ЛЖ, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены [27]. Проведенные ранее исследования показали, что более чем у половины всех случаев ХСН в общей популяции клиническая картина обусловлена нарушениями не систолической, а диастолической функции ЛЖ [28]. К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД в общей популяции, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии [29]. Важнейшими следствиями взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышение конечного диастолического объема ЛЖ. Несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной ФВ, у больных с ДД существенно снижается толерантность к физической нагрузке, появляются застойные явления в легких. ДД ЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия, его дилатации, к проявлениям эктопической активности в виде суправентрикулярных нарушений ритма – экстрасистолии, мерцательной аритмии. На развитие дисфункции миокарда у больных РА влияют как уже имеющиеся ССЗ, ТФР ССЗ, так и аутоиммунное воспаление, лежащее в основе заболевания.

Мужской пол. В работе F. Wolf и др., как и в общей популяции, мужской пол ассоциировался с развитием

ХСН [8]. По данным A. Mantel и соавт. [12] отмечено, что среди больных РА риск ХСН неишемической этиологии выше у мужчин, однако по данным других исследований частота ХСН у женщин с РА выше. Причем у женщин с РА чаще регистрируется ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [22,30].

Артериальная гипертензия. АГ является одним из самых мощных факторов, которая увеличивает риск развития ХСН в 2-3 раза в общей популяции [31]. Длительная АГ способствует развитию ХСН посредством различных механизмов, в том числе, индукции неадекватного ремоделирования миокарда и прогрессирования атеросклероза. Распространенность АГ у больных РА сопоставима или повышена по сравнению с контролем [32,33]. Использование лефлуномида, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов способствует повышению артериального давления [34]. Наличие АГ было тесно связано с преобладанием ХСН в исследовании F. Wolf и др. [8] (ОР 2,6; 95% ДИ 2,1-3,2), в тоже время P. Nicola и др. [10] не обнаружили связь между АГ и повышенным риском развития ХСН. T. Shau и соавт. [21] показали, что у больных РА с ХСН частота АГ достигает 84%, тогда как у пациентов без ХСН – 47%.

Ишемическая болезнь сердца. По данным шведского регистра в дебюте РА отмечается существенное увеличение риска неишемической и ишемической ХСН (ОР 1,22 и 1,27, соответственно) [12]. Причем, риск последней стабильно увеличивался, достигая максимума при длительности РА более 10 лет. ИМ является одним из важных факторов риска развития ХСН. Во Фрамингемском исследовании перенесенный ИМ вызывал развитие ХСН в 34% случаев у мужчин и в 13% у женщин. Другие факторы риска развития ХСН (например, АГ, СД и курение) также играли важную роль в патогенезе коронарного атеросклероза. Важно отметить, что бессимптомный ИМ составляет до 25% всех ишемических событий в миокарде [35], и наличие субклинического атеросклероза также связано с повышенным риском развития ХСН в общей популяции [36]. Несколько исследований подтвердили увеличение риска развития ИМ у больных РА в 2-4 раза по сравнению с пациентами без РА [8,37,38]. F. Wolf и др. [8] показали, что недавно перенесенный ИМ (в течение 6-ти мес) и ИМ в анамнезе имели статистически значимые связи с ХСН у больных РА (ОР 16,1; 95% ДИ 11,0-23,7 и ОР 6,6; 95% ДИ 5,4-8,0, соответственно). В исследовании P. Nicola и др. [10] ИБС (ИМ и стенокардия) чаще приводили к развитию ХСН только у РФ-положительных пациентов с РА. У больных РА, умерших от ХСН, в 2-3 раза чаще выявлялись ССЗ. Субклинический атеросклероз, диагностированный при проведении ультразвуковой доплерографии сонных артерий, достоверно чаще выявляется у боль-

ных РА, чем в контроле [39]. Тем не менее, взаимосвязь субклинического атеросклероза и риска развития ХСН (при отсутствии ИБС) у пациентов с РА в настоящее время изучена недостаточно.

Сахарный диабет. СД является хорошо известным фактором риска развития ХСН [40,41], распространенность СД 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности выше у пациентов с РА по сравнению с контролем [42,43], что может способствовать увеличению риска ХСН [44].

Гемодинамически значимые клапанные пороки сердца. Гемодинамически значимые клапанные пороки сердца могут приводить к развитию ХСН посредством срыва компенсаторных механизмов, приводящих к ремоделированию миокарда. Ряд исследований, основанных на данных эхокардиографии, чреспищеводной эхокардиографии и биопсии, выявили высокую распространенность клинически незначимых пороков, аномалий митрального клапана с митральной регургитацией у больных РА по сравнению контролем [45,46]. Наиболее частой клапанной патологией при РА является митральная недостаточность, регистрирующаяся в 30-80% случаев, недостаточность и стеноз аортального клапана, обнаруживаемые в 9-33% [25]. По данным мета-анализа РА ассоциируется с повышением риска развития трикуспидальной недостаточности (ОР 5,3; 95% ДИ 2,4-11,6), стеноза аортального клапана (ОР 5,2; 95% ДИ 1,1-24,1), недостаточности митрального клапана (ОР 3,4; 95% ДИ 1,7-6,7), аортальной недостаточности (ОР 1,7; 95% ДИ 1,0-2,7), комбинированных пороков (ОР 4,3; 95% ДИ 2,3-8,0) [47]. Описан случай развития острой аортальной недостаточности у пациентки с тяжелым РА [48], однако вклад пороков сердца в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Заболевания легких. Широкий спектр болезней легких (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия) ассоциируется с увеличением легочного сосудистого сопротивления, гипертрофией правого желудочка и последующей правожелудочковой недостаточностью. Хроническую обструктивную болезнь легких относят к числу частых причин ХСН в общей популяции – 13% [6]. Поражение легких – наиболее частое внесуставное проявление РА, которое выявляется в 40-70% случаев [49] и включает в себя хроническую обструктивную болезнь легких, интерстициальное поражение легких, бронхоэктазы, бронхиолиты, ревматоидные узелки в легких, плевриты, поражение легких вследствие токсичных эффектов противоревматической терапии, оппортунистических инфекций на фоне иммуносупрессии. Заболевания легких являются мощным фактором риска смерти больных РА. Интерстициальное поражение легких ас-

социируется с наибольшей смертностью, его частота колеблется от 1,8% до 50% в зависимости от когорты пациентов и критериев постановки диагноза. Так, по данным D. Kim и соавт. [50] риск смерти у пациентов с РА и интерстициальным поражением легких даже выше (ОР 7,89; ДИ 3,16–19,69; $p < 0,01$), чем у больных РА и ССЗ (ОР 4,10; ДИ 1,79-9,37; $p < 0,01$). Классический пациент с РА и интерстициальным поражением легких – мужчина старше 50 лет с длительно текущим, серопозитивным, эрозивным артритом. Клинически пациенты часто имеют сухой кашель и одышку при физической нагрузке. При физикальном осмотре выявляются двухсторонние крепитирующие хрипы, симптом «барабанных палочек» и, в продвинутых стадиях, «*cog pulmonale*» [49]. Поражение легких может затруднять диагностику СН у больных РА. Вклад патологии легких в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Курение и ожирение. Курение и ожирение – доказанные факторы риска развития ХСН у больных РА и в общей популяции [44,51]. Они способствуют развитию ХСН, в первую очередь, посредством ускорения развития ИБС, но могут также усиливать выделение веществ, оказывающих прямое токсическое воздействие на миокард. Например, курение приводит к повышению системного артериального давления, давления в легочной артерии, жесткости артериальной стенки – хорошо известных факторов риска СН. Курение также способствует увеличению окислительного стресса и ведет к ухудшению функции митохондрий, воспалению, эндотелиальной дисфункции. Ожирение усугубляет окислительный стресс, воспаление, инсулинорезистентность, микроваскулярную дисфункцию коронарных артерий, тем самым ускоряя развитие СН. Потеря массы скелетных мышц при РА сопровождается компенсаторным увеличением общей жировой массы при стабильных показателях индекса массы тела. В литературе отсутствуют данные о влиянии цитокинов жировой ткани на развитие ХСН у больных РА.

Факторы риска, ассоциированные с РА. У пациентов с ХСН в общей популяции уровень провоспалительных цитокинов [фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ)] повышен и коррелирует с тяжестью ХСН [52-54] независимо от ее этиологии. У больных с бессимптомной ХСН без ИБС и повышенным уровнем интерлейкина-6, СРБ и ФНО- α риск развития симптомной ХСН повышен в 2-4 раза по сравнению с пациентами с низким уровнем этих провоспалительных маркеров [55]. Источником повышенных уровней цитокинов у пациентов с клинически выраженной ХСН являются как циркулирующие в периферической крови мононуклеарные клетки, так и клетки, локализованные в миокарде [56].

Хроническое аутоиммунное воспаление – важный фактор риска ХСН при РА, и может приводить к ее развитию несколькими путями [12]. Во-первых, воспаление ускоряет прогрессирование ИБС, участвуя во всех стадиях атеросклеротического процесса. Во-вторых, воспаление может оказывать прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, микрососудистое русло, экстрацеллюлярный матрикс, ускорять ремоделирование миокарда. При РА воспаленная синовиальная оболочка, а также мононуклеарные клетки периферической крови способствуют увеличению концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6), которые приводят к клеточным и интерстициальным изменениям в миокарде, гипертрофии кардиомиоцитов, расширению левого предсердия и желудочков, изменению в интерстициальной коллагеновой структуре и интерстициальному фиброзу [20], что, в свою очередь, приводит к ХСН. ФНО- α является ключевым регулятором местных матричных металлопротеиназ (ММП), участвующих в ремоделировании миокарда. Также этот процесс модулируется экспрессией тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП). Вне зависимости от этиологии ХСН для данной когорты пациентов характерно повышение сывороточного уровня ММП. В исследованиях, проведенных на мышах, показано, что повышение уровня ФНО- α было связано с изменением соотношения (ММП/ТИМП) в пользу деградации интерстициального фибриллярного коллагена, расширения полости ЛЖ и развитию ХСН. В дальнейшем увеличение уровня ТИМП и снижение соотношения ММП/ТИМП приводило к увеличению синтеза коллагена и фиброзу расширенного ЛЖ. По данным магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии у больных РА без ССЗ выявлено снижение коронарного резерва, при этом степень выраженности нарушений коррелировала с длительностью и активностью болезни [57,58]. K. Raza и соавт. [59] продемонстрировали, что микроваскулярная миокардиальная дисфункция у больных РА может приводить к клинически значимой ишемии даже без атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным биопсии миокарда в исследовании Feiring Heart Biopsy Study при РА выявлена высокая частота эндотелиальной дисфункции и воспаления в микроциркуляторном русле и крупных артериях [60]. Частота миокардита у пациентов с РА колеблется от 19% до 30%, особенно это касается лиц с высокой активностью заболевания [25]. Хроническое воспаление, высокий уровень цитокинов приводят и к повышению жесткости артериальной стенки, что ведет к увеличению систолического и пульсового артериального давления, гипертрофии и ишемии миокарда вследствие перегрузки и снижения его перфузии [61].

C. Crowson и соавт. в ходе проспективного 15-летнего наблюдения проанализировали факторы риска ХСН у 575 больных РА и 583 лиц без РА (средний возраст 57 лет, 73% женщины). Среди лиц без РА 77% случаев развития ХСН было связано с ИБС и ТФР ССЗ, тогда как у больных РА – лишь 54% ($p < 0,01$). J. Davis и соавт. [22] сравнили больных ХСН без РА ($n=852$) и с РА ($n=103$), и у последних реже регистрировалась ИБС в анамнезе (37% и 24%, соответственно; $p=0,02$). По данным шведского регистра до начала РА частота ХСН сопоставима с общей популяцией (2,8% и 2,1%; ОР – 1,01): 1% – неишемическая ХСН, 1,5% – ишемическая [12]. В дебюте РА отмечается существенное увеличение риска ишемической и неишемической ХСН (ОР 1,27 и 1,22, соответственно). Риск неишемической ХСН резко увеличивается сразу после дебюта РА (в 2 раза в течение первого года болезни). В течение 1 года высокая активность заболевания ассоциировалась со всеми типами ХСН, особенно при ее неишемической этиологии. Активность и длительность РА являются независимыми факторами риска развития ХСН [22, 62]. Так, по данным T. Shau и соавт. [22] умеренная и высокая активность РА, увеличение воспалительных маркеров – независимые предикторы ХСН (индекс активности DAS28 $\geq 2,6$: ОР 3,4; СОЭ > 16 мм/ч: ОР 5,4; СРБ > 10 мг/л: ОР 4,8). Частота ХСН у пациентов, достигших ремиссии РА была в 2 раза выше, а при высокой активности РА – в 4-6 раза выше, чем у лиц без РА. На развитие ХСН в группе больных РА также влияют наличие инвалидности, суставные боли и общая тяжесть заболевания [8]. Установлено, что у пациентов с РА без системных проявлений ХСН встречалась реже, чем у таковых с системными проявлениями (ревматоидные узелки, перикардит, и коронарный васкулит) [62-65]. У больных РА по данным аутопсии отмечается более высокая распространенность перикардита и коронарного васкулита по сравнению с пациентами без РА. При проведении эхокардиографии частота выявления перикардита у больных РА была значительно ниже, чем на вскрытии (2% против 29-40%) [66]. При использовании чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с РА в 30% случаев был выявлен бессимптомный перикардит. Клинически значимый перикардит встречается значительно реже (около 2% пациентов, преимущественно мужского пола, с тяжелым течением РА) [25,67]. По данным мета-анализа РА ассоциируется с наличием выпота в перикарде (ОР 10,7; ДИ 5,0-23,0). Вклад перикардита в увеличение риска ХСН и сердечно-сосудистой летальности изучен недостаточно, за исключением высокой смертности больных РА с наличием констриктивного перикардита или быстро прогрессирующего выпотного перикардита. Частота васкулита коронарных артерий при аутопсии достигает 20%, хотя данная

патология редко диагностируется прижизненно. Клинические проявления ревматоидного коронарита и атеросклеротического поражения сердца схожи. В то же время при РА очень важно быстро и правильно провести дифференциальную диагностику между наличием у пациента атеросклеротического поражения или васкулита коронарных артерий, т.к. тактика ведения больных значительно различается [25].

Роль аутоиммунных нарушений в патогенезе ХСН при РА изучена недостаточно. Ранние работы свидетельствуют об увеличении ХСН лишь у РФ-положительных больных. Р. Nicola и соавт. [10] подтвердили повышенный риск развития ХСН как у РФ-положительных, так и РФ-негативных пациентов (ОР 1,34 и 2,29, соответственно) по сравнению с контролем с поправкой на возраст, пол, и риск ССЗ. Повышенный риск развития ХСН сохранялся после поправки на ИБС только для РФ-положительных больных РА [10]. В работе А. Mantel и соавт. [12] РФ-положительность на 40% повышает риск ишемической ХСН. РФ-положительность ассоциируется с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду, более высокой активностью заболевания, курением [68]. Показано увеличение количества цитруллинированных белков в интерстиции и их ассоциация с фиброзом [69]. Цитруллинированные белки ухудшают сократимость миокарда, снижая чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} [70].

Нарушения ритма сердца. Фибрилляция предсердий относится к числу частых причин ХСН в общей популяции – 12,8% [6]. При РА встречаемость фибрилляции предсердий на 30% выше, чем в общей популяции [71]. Частота внезапной сердечной смерти при РА в 2 раза выше, чем в общей популяции, что указывает и на увеличение вероятности злокачественных желудочковых аритмий [72]. Хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения могут способствовать повышению сосудистого тонуса, нагрузки на миокард ЛЖ и развитию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, что, в свою очередь, приводит к структурно-функциональной перестройке ЛЖ с формированием гипертрофических типов ремоделирования и нарастанию электрической нестабильности миокарда. К основным факторам, приводящим к развитию тахикардий при РА, относят атеросклероз коронарных артерий, коронарный васкулит, коронарный тромбоз, миокардит, легочную гипертензию, ХСН,

прием глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушения нейровегетативной регуляции сердечной деятельности с развитием гиперсимпатикотонии, увеличение интервала QT [72]. У женщин с РА без клинических проявлений ССЗ факторами риска развития наджелудочковых аритмий являются высокая активность заболевания, серопозитивность по РФ IgM и терапия глюкокортикоидами [73]. Вклад нарушений ритма сердца в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Заключение

По данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований риск развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА выше, чем в общей популяции. В большинстве работ учитывалась только клинически манифестированная застойная СН, поэтому реальная распространенность ХСН может быть существенно недооценена. Пациенты имеют повышенный риск ХСН ишемической и неишемической этиологии сразу после дебюта РА. У больных РА преимущественно выявляется ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что указывает на важную роль нарушения диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции в данной когорте пациентов. Помимо ТФР ССЗ, на развитие ХСН оказывает влияние и хроническое системное аутоиммунное воспаление. Воспаление играет ведущую роль в развитии ХСН при помощи различных механизмов, включающих прямое повреждение миокарда и коронарных артерий (миокардит, коронарит, микроциркуляторные нарушения), усугубление выраженности ТФР ССЗ, ускорение прогрессирования ишемической болезни сердца, эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости сосудистой стенки, ремоделирования сердца и сосудов. С целью разработки оптимальной стратегии профилактики развития и прогрессирования ХСН у пациентов с РА необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение влияния РА-связанных факторов на миокард.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Nasonov E.L., Karateev D.E. Rheumatoid arthritis. In.: Nasonov E.L., ed. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. pp. 17-58. (In Russ.) [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В: Насонов Е.Л., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 17-58].
2. Dadoun S., Zeboulon-Ktorza N., Combescurie C. et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;80:29-33. doi:10.1016/j.jbspin.2012.02.005.
3. Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2001;20:123-7.
4. Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
5. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
6. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40/ (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40]. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
7. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: particular contingent, diagnosis and treatment (studies AGE-O-CHF). *Heart Failure Journal*. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4-7].
8. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116:305-11. doi:10.1016/j.amjmed.2003.09.039
9. Gabriel S.E., Crowson C.S., O'Fallon W.M. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26:2475-9.
10. Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L. et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412-20.
11. Pujades-Rodriguez M., Duxy B., Thomas S.L. et al. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: a population record-linkage cohort study in England. *PLoS One* 2016;15;11(3):e0151245. doi:10.1371/journal.pone.0151245.
12. Mantel A., Holmqvist M., Andersson D.C., et al. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1275-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.033.
13. Norton S., Koduri G., Nikiphorou E., Dixey J. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology*. 2013;52:99-110. doi:10.1093/rheumatology/kes262
14. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):36-40.
15. Crowson C.S., Nicola P.J., Kremers H.M., et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum*. 2005;52:3039-44. doi:10.1002/art.21349.
16. Løgstrop BB, Ellingsen T. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12915. doi:10.1111/eci.12915.
17. Khalid U., Egeberg A., Ahlehoff O., et al. Incident heart failure in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2). pii: e007227. doi:10.1161/JAHA.117.007227.
18. Pappas D.A., Nyberg F., Kremer J.M. et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331-40. doi:10.1007/s10067-018-4113-3.
19. Giles J., Fernandes V., Lima J.A., Bathon J.M. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):195-207. doi:10.1186/ar1814.
20. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
21. Schau T., Gottwald M., Arbach O. et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type *J Rheumatol*. 2015;42(11):2029-37. doi:10.3899/jrheum.141647.
22. Davis III J.M., Roger V.L., Crowson C.S. et al. The presentation and outcome of heart failure in persons with rheumatoid arthritis differs from that of the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2603-11. doi:10.1002/art.23798.
23. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
24. Nicola P.J., Crowson C.S., Maradit-Kremers H. et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:60-7. doi:10.1002/art.21560.
25. Voskuyl A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4:iv4-7. doi:10.1093/rheumatology/kel313.
26. Fonarow G.C., Horwich T.B. Prevention of heart failure: effective strategies to combat the growing epidemic. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(1):8-17.
27. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50. doi:10.1093/eurheartj/ehm037.
28. Gavyushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics *Kardiologia*. 2018;(54):55-64. (In Russ.) [Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58 (54):55-64]. doi:10.18087/cardio.2467.
29. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Diastolic heart failure: pathophysiology and treatment perspectives. *Heart Failure Journal*. 2012; 13 (5):310-6. (In Russ.) [Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):310-6.
30. Castañeda S, González-Juanatey C, González-Gay MA. Sex and cardiovascular involvement in inflammatory joint diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. doi:10.1007/s12016-017-8635-2 [Epub ahead of print].
31. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *J Am Med Assoc*. 1996;275:1557-62.
32. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1477-82. doi:10.1093/rheumatology/kem169.
33. Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Current knowledge about pathogenesis and treatment of arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Ter Arkhiv*. 2011;83(5):24-33. (In Russ.) [Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Терапевтический Архив*. 2011;83(5):24-33.
34. Diaconu C.C., Cedui G.N., Iancu M.A. Drug-induced arterial hypertension - a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review. *Acta Cardiol*. 2018;1:1-7. doi:10.1080/00015385.2017.1421445.
35. Kannel W.B., Abbott R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984;311:1144-7. doi:10.1056/NEJM198411013111802.
36. Elhendy A., Schinkel A.F.L., van Domburg R.T. et al. Incidence and predictors of heart failure during long-term follow-up after stress Tc-99m sestamibi tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:527-33. doi:10.1016/j.nuclcard.2004.04.011.
37. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7.
38. Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737-45.
39. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(2):122-8. (In Russ.) [Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-Практическая Ревматология*. 2016;54(2):122-8. doi:10.14412/1995-4484-2016-122-128.
40. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-37.
41. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002.
42. Ruscitti P., Ursini F., Cipriani P. et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis Results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7896. doi:10.1097/MD.0000000000007896.
43. Mok C.C., Ko G.T., Ho L.Y., et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:195-202.
44. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi:10.1371/journal.pone.0117952.
45. Lebowitz W.B. Heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease): a clinical and pathological study of 62 cases. *Ann Intern Med*. 1963;58:102-23.
46. Guedes C., Bianchi-Fior P., Cormier B., et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: A case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;45:129-35. doi:10.1002/1529-0131(200104)45:2<129::AID-ANR164>3.0.CO;2-K.
47. Corrao S., Messina S., Pistone G. et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:2031-8. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.057.
48. Shingaki M., Kobayashi Y., Suzuki H. A case of acute aortic insufficiency due to severe rheumatoid arthritis, showing progression in two weeks. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(3):267-9. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.06.07.
49. Hollowell R.W., Horton M.R. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014;74:443-450. doi:10.1007/s40265-014-0190-z.
50. Kim D., Cho S., Choi C., et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1735-145. doi:10.1007/s00296-017-3781-7.
51. Eaton C.B., Pettinger M., Rossouw J., et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multicenter cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002883. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883.

52. Kubota T., Miyagishima M., Alvarez R.J. et al. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: Comparison of recent-onset and endstage congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:819-824.
53. Levine B., Kalman J., Mayer L. Elevated circulating levels of tumor-necrosis-factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-41. doi:10.1056/NEJM199007263230405.
54. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Cytokine parameters predict increased mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(25):3060-7.
55. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham heart study. *Circulation.* 2003;107:1486-91.
56. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569-82.
57. Kobayashi Y., Giles J.T., Hirano M. et al. Assessment of myocardial abnormalities in RA using comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R171. doi:10.1186/ar3131.
58. Recio-Mayoral A., Mason J.C., Kaski J.C., Rubens M.B., Harari O.A., Camici P.G. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(15):1837-43. doi:10.1093/eurheartj/ehp205.
59. Raza K., Banks M., Kitas GD. Reversing myocardial microvascular disease in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(4):754-6.
60. Andersen J.K., Oma I., Prayson R.A., et al. Feiring Heart Biopsy Study Group. Inflammatory cell infiltrates in the heart of patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease: a biopsy study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):232. doi:10.1186/s13075-016-1136-5.
61. Ilter A., Kiris A., Karkucak M., et al. Arterial stiffness is associated with left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2663-8. doi:10.1007/s10067-015-3163-z.
62. Myasoedova E., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol.* 2011;38:1601-6. doi:10.3899/jrheum.100979.
63. Yurchak P.M., Deshpande V. A 60-year-old man with mild congestive heart failure of uncertain cause. *N Engl J Med.* 2003;348:243-9. doi:10.1056/NEJMcpc020025.
64. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-84. doi:10.1056/NEJM200004133421502.
65. Cathcart E.S., Spodick D.H. Rheumatoid heart disease. A study of the incidence and nature of cardiac lesions in rheumatoid arthritis. *J Med.* 1962;266:959-64. doi:10.1056/NEJM196205102661901.
66. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:231-8.
67. Azzouz D., Sahli H., Hakim M. et al. Pericardial tamponade complicating rheumatoid arthritis: a case report. *Rev Med Interne.* 2008;29(4):331-4. doi:10.1016/j.revmed.2007.10.001.
68. Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:835-41.
69. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K., et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R39. doi:10.1186/ar3752.
70. Fert-Bober J., Giles J.T., Holeywinski R.J., et al. Citrullination of myofibrillar proteins in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2015;108:232-42. doi:10.1093/cvr/cvv185.
71. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. et al. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(4):434-41. doi:10.1111/1756-185X.12820.
72. Lazzarini P.E., Capocchi P.L., Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1717-27. doi:10.1093/eurheartj/ehw208.
73. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N., et al. Silent myocardial ischemia and cardiac rhythm disturbances in women with rheumatoid arthritis. *Clinician.* 2013;7(3-4):31-9. (In Russ.) Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. *Клиницист.* 2013;7(3-4):31-40. doi:10.17650/1818-8338-2013-3-4-31-39.

About the Authors:

Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Irina G. Kirillova – Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Helen V. Udachkina – Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Tatiana V. Popkova – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Кириллова Ирина Геннадьевна – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Удачкина Елена Васильевна – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой