

Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики

Д.И. Трухан[✉], Д.С. Иванова, К.Д. Белус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Ревматоидный артрит – частое и одно из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии является повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. В представленном обзоре рассмотрены традиционные кардиоваскулярные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение и гиподинамия) и генетическая предрасположенность у пациентов с ревматоидным артритом, а также их специфические особенности: «липидный парадокс» и «парадокс ожирения». Отмечено, что традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при ревматоидном артрите, однако эта связь предполагает проведение более подробного обзора. Взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом позволит в реальной клинической практике разработать адекватные методы своевременной диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, традиционные факторы риска.

Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052

Review

Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice

Dmitry I. Trukhan[✉], Darya S. Ivanova, Kristina D. Belus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Rheumatoid arthritis is a frequent and one of the most severe immuno-inflammatory diseases in humans, which determines the great medical and socio-economic importance of this pathology. One of the priority problems of modern cardiac rheumatology is an increased risk of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. This review discusses traditional cardiovascular risk factors for cardiovascular diseases (metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus, smoking and hypodynamia) and a genetic predisposition in patients with rheumatoid arthritis, as well as their specific features: "lipid paradox" and "paradox of obesity." It was noted that traditional risk factors for cardiovascular diseases are to some extent related and burdened by a systemic inflammatory process in rheumatoid arthritis, however, this relationship requires a more detailed review. The interaction of rheumatologists, cardiologists and first contact doctors (therapist and general practitioner) in studying the mechanisms of the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis will allow in real clinical practice to develop adequate methods for the timely diagnosis and prevention of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, atherosclerosis, traditional risk factors.

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052

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 [1].

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2]. По данным официальной статистики, в России зарегистрированы около 300 тыс. пациентов с РА [1, 3], однако при скринирующем анкетировании более 76 тыс. взрослых жителей из 12 регионов страны истинная распространенность РА превышает данные официальной статистики в 2,5 раза [4].

Ранее факторами неблагоприятного исхода и высокой преждевременной смертности при РА преимущественно считали поражения почек (АА-амилоидоз, гломерулонефрит, «лекарственная почка») и интерстициальную болезнь легких, однако в последние десятилетия на первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным крупных когортных исследований кардиоваскулярная летальность составляет от 15 до 50% [5–7]. Заболеваемость и смертность от ССЗ при РА сравнима с таковой у больных сахарным диабетом (СД), которые старше на 10 лет больных

РА [8, 9]. ССЗ встречаются гораздо раньше у пациентов с РА и часто регистрируются еще до развития клинической картины заболевания и его диагностики [10]. В метаанализе, включающем 14 исследований (41 490 больных РА), продемонстрировано увеличение риска кардиоваскулярных событий у пациентов с РА по сравнению с населением в целом – на 48% [11].

Основными причинами высокой смертности от ССЗ при РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности. Риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта – в 1,9 раза, хронической сердечной недостаточности – в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией, причем его существенное увеличение отмечено на самой ранней стадии заболевания [12]. В ряде других исследований и обзоров авторы отмечают более высокую частоту ССЗ при РА [2, 3, 5, 11]. Перечисленные осложнения имеют тенденцию к широкому распространению и встречаемости в относительно молодом возрасте [13].

Одной из основных проблем является наличие множества случаев бессимптомного развития ишемической болезни сердца на фоне РА. Так, за 2 года до установления ди-

агноза у больных РА недиагностированный ИМ развивается в 6 раз чаще, чем у лиц без РА, а после верификации РА у данной категории пациентов в 2 раза чаще наблюдаются случаи недиагностированного ИМ и внезапной сердечной смерти [14].

Определенную роль в развитии ССЗ у пациентов с РА оказывают традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (ФР), а также специфические генетические факторы, связанные как с РА, так и с ССЗ [15–18].

Рассмотрим основные кардиоваскулярные ФР у пациентов с РА.

Метаболический синдром (МС). МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ) [19]. Распространенность МС при раннем РА противоречива [20], однако метаболические изменения возможны даже при доклиническом РА [21]. Взрослые пациенты с ювенильным РА в анамнезе имеют значимо повышенный риск МС по сравнению с пациентами без артрита [22].

В большом числе исследований отмечена повышенная распространенность МС у пациентов в различных популяциях в клинически развернутой стадии РА по сравнению с лицами без РА [23–30]. МС и измененные паттерны секреции провоспалительных адипокинов могут рассматриваться в качестве связующего звена между ССЗ и РА. Кроме того, активация при РА провоспалительных сигнальных путей приводит к индукции ряда биологических маркеров хронического воспаления, способствующих развитию ССЗ [31, 32]. Кроме этого, в многочисленных исследованиях выявлена прямая связь между концентрацией лептина и активностью РА: уровень сывороточного лептина повышен у пациентов с активным РА [33, 34].

Пациенты с МС и РА демонстрируют более высокую частоту кардиоваскулярных ФР [26, 31], что указывает на необходимость лучшего контроля у пациентов как активности РА, так и компонентов МС с целью ослабления негативного влияния МС на развитие ССЗ у пациентов с РА [21, 25].

Ожирение. В большинстве исследований не отмечается увеличения лиц с ожирением среди больных РА по сравнению с общей популяцией [35]. Вместе с тем ожирение повышает риск развития РА, и в дебюте болезни ожирение может быть широко распространено у пациентов с РА и тесно связано с активностью и тяжестью заболевания [36]. Основываясь на данных современных исследований, предполагается, что приверженность средиземноморской диете, увеличение потребления жирной рыбы, сокращение потребления подслащенных напитков и поддержание нормальной массы тела способствуют снижению риска развития РА [37].

ССЗ традиционно связаны с центральным (абдоминальным) ожирением и повышением индекса массы тела (ИМТ). Эти ассоциации прослеживаются и при РА, однако также установлена связь между смертностью от ССЗ с потерей массы тела и низкими значениями ИМТ [38–42]. Так, в многоцентровом исследовании показано, что ожирение связано со снижением смертности у пациентов с РА [43]. Потеря ИМТ < 2 кг/м² в год не сопровождалась повышенным риском смерти, потеря 2–3 кг/м² в год увеличивала риск смерти примерно в 1,5 раза, а потеря более 3 кг/м² связана с наибольшим риском. Эти результаты свидетельствуют, что слишком быстрая потеря массы тела является плохим прогностическим фактором при РА, тогда как медленное изменение массы тела менее тревожно. В других исследованиях продемонстрировано, что ожирение способствует одинаковому или меньшему значению риска ССЗ у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой [44, 45].

Отмечено, что пациенты с РА и ожирением имеют более низкий риск ранней смертности, чем пациенты с нормаль-

ной массой тела. Этот феномен описан под названием «парадокс ожирения»: пациенты с РА и ИМТ > 30 кг/м² живут дольше, чем пациенты с ИМТ < 30 кг/м² [46, 47]. Наблюдаемый «парадокс ожирения», по-видимому, обусловлен наличием связи между катаболической потерей массы тела и увеличением воспаления и смертности [41]. Хроническое воспаление при РА приводит к изменению состава тела (саркопении) – уменьшению общей клеточной массы и, соответственно, потере мышечной массы тела и увеличению жировой массы, особенно с ожирением в брюшной полости и висцеральным жиром [48, 49]. Этот феномен обозначается как ревматоидная кахексия [50]. Нарастание жировой массы стабилизирует показатели ИМТ, а в некоторых случаях даже приводит к его увеличению, что обозначается как кахектическое ожирение [50].

Ревматоидная кахексия может встречаться у 10–67% пациентов с РА [48, 50, 51]. Среди больных РА классическая кахексия (ИМТ < 20) связана с увеличением смертности от ССЗ [35]. Таким образом, казалось бы, защитный эффект ожирения при РА, вероятно, является отражением отсутствия выраженной воспалительной активности заболевания [52].

Таким образом, опираясь на обычно используемые антропометрические измерения (ИМТ и окружность талии), есть вероятность неверно интерпретировать сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА [53]. Изучение биоэлектрического анализа импеданса продемонстрировало, что больные РА могут иметь больше жировой массы для данного ИМТ, чем лица без РА, что позволяет предполагать, что измерения ИМТ могут недооценивать жировую массу и риск ССЗ при РА [35, 40, 54]. Повышенный ИМТ при РА связан с типичными ФР ССЗ, дислипидемией, АГ и повышенным уровнем С-реактивного белка [39, 40, 55].

Взаимосвязь между ИМТ и ССЗ при РА является U-образной, так как при низком ИМТ преобладают воспалительные и связанные с РА факторы, способствующие риску ССЗ, тогда как при высоком ИМТ традиционные ФР ССЗ вносят значительный вклад [10]. Это приводит к снижению риска ССЗ у пациентов с РА с более высоким ИМТ по сравнению с пациентами с более низким ИМТ, подтверждая постулат о том, что воспаление, связанное с РА, является важным ФР ССЗ, не уступающим по значимости традиционным ФР ССЗ. «Парадокс ожирения» при РА существенно усложняет задачу врачу и пациенту в профилактике кардиоваскулярного риска: с одной стороны – явное негативное влияние ожирения, с другой – возможные проблемы при быстром снижении массы тела.

Дислипидемия. Распространенность дислипидемии при РА в 2 раза больше, чем при системной склеродермии, для которой также характерен высокий кардиоваскулярный риск [56–58]. Однако необходимо отметить, что высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с РА ассоциирован с более низкими уровнями общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности по сравнению с общей популяцией [58–63].

Понижение уровня липидов при повышении активности воспалительного процесса при РА и ряде других иммуновоспалительных заболеваний обозначается как «липидный парадокс» [64]. Низкий уровень ОХС также может быть результатом хронического воспаления и сочетаться с высоким уровнем триглицеридов [65]. Воспалительная активность при РА также ассоциируется и с качественными, и с количественными изменениями в структуре липопротеинов высокой плотности [66–68], и при обострениях или высокой/умеренной активности РА складывается неблагоприятное соотношение ОХС и липопротеинов высокой плотности, что формирует общий атерогенный липидный профиль у пациентов с РА [35, 69–72]. Таким образом, низкие уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациентов с РА не следует рассматривать в качестве

позитивного фактора при оценке липидного профиля больного РА [73].

Артериальная гипертензия. АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных ФР развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием. В большинстве исследований отмечается, что АГ широко распространена у больных РА, ее частота достигает 70,5% [74–76].

Более чем в 1/2 случаев АГ развивается на фоне РА и ассоциирована не только с наличием традиционных ФР АГ (возраст, ожирение, дислипидемия, СД), но и с факторами, обусловленными наличием РА: его активностью и высокими значениями индексов DAS28 и SDAI, серопозитивностью по ревматоидному фактору и рядом других факторов [77]. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6, при активном иммуновоспалительном процессе связаны с высоким артериальным давлением [78], что свидетельствует об определенном участии этих цитокинов в развитии ССЗ у больных РА. Подробный анализ патогенеза АГ при РА представлен в обзоре сотрудников ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [79].

Инсулинорезистентность и сахарный диабет. В метаанализах [11, 26], посвященных кардиоваскулярным рискам у больных РА, отмечается, что РА ассоциируется не только с накоплением висцеральной жировой ткани, но и с инсулинорезистентностью (ИР). Частота нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [80–84]. ИР у больных РА встречается более чем у 50%, что выше, чем в общей популяции (40–45%) [80, 85–87].

Распространенность СД у пациентов с РА может достигать 15–19% [26, 85–88], риск его развития по сравнению с лицами без ревматических заболеваний повышен в 1,5 раза [89].

У пациентов с РА ИР в значительной степени связана с ИМТ и выраженностью синовита [90]. В ряде исследований отмечена тесная связь ИР и системного воспаления при РА. Возможно, что повышение при системном воспалении концентрации ИЛ-6 и ФНО- α приводит к нарушениям нейросекреции в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, вызывая гиперкортизолемию и впоследствии – ИР [91]. Отмечена связь ИР с повышением ФНО- α , ИЛ-6, СОЭ и С-реактивного белка, показателями активности заболевания РА, а также кальцификацией коронарных артерий [80], в других исследованиях отмечено наличие связи ИР и СД 2-го типа с ИЛ-1 β и ФНО- α [92–94].

В пользу активного участия системного воспаления при РА в развитии ИР свидетельствуют многочисленные данные о том, что эффективная противовоспалительная терапия снижает выраженность ИР [87, 94, 95].

Курение. Среди пациентов с РА курение более распространено, чем в общей популяции [44, 96, 97]. В ряде исследований показано, что курение способствует системному воспалению, ускоряет атеросклеротические изменения в сосудах, повышает риск ССЗ у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [98, 99].

Курение может выступать в качестве триггера возникновения самого РА [100]. Так, у нынешних курильщиков повышен риск развития РА (отношение шансов 1,35, 95% доверительный интервал 1,17–2,55) по сравнению с некурящими на протяжении жизни [101]. В проспективном исследовании нидерландских ученых показано, что курение и избыточная масса тела увеличивают риск развития РА у серопозитивных по ревматоидному фактору лиц [102].

Выявлены ассоциации между наличием у пациентов с РА ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду с курением [9, 102–105]. Не исключается возможность, что курение реализует атерогенные эффекты посредством влияния на сосудистую стенку про-

воспалительных сигналов, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ-6 [106, 107].

Гиподинамия. Клинические проявления РА: боль в суставах при движении, утренняя скованность, раннее развитие деформаций, ограничение объема активных и пассивных движений в суставах [108] – приводят к снижению физической активности больных РА, малоподвижному образу жизни, что, в свою очередь, ведет к ожирению, ассоциированному с АГ [109–111]. При анализе традиционных ФР ССЗ у больных РА наиболее распространенным ФР была недостаточная физическая активность – 77% пациентов с РА не занимались регулярными физическими упражнениями [112]. Исследования, проведенные при РА и системной красной волчанке, показали, что аэробные упражнения могут благоприятно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы пациентов с хроническим системным воспалением [113, 114].

Генетическая предрасположенность. Известно, что РА и атеросклероз имеют значительную генетическую восприимчивость. Наследственность составляет до 60% риска при РА и от 30 до 60% риска при ССЗ [16], что определяет интерес к поиску генетических маркеров атеросклероза при РА. Эпидемиологические данные о распространенности ССЗ у пациентов с РА, имеющих неблагоприятный семейный анамнез по ССЗ, достаточно противоречивы – от полного отрицания связи до необходимости его оценки в качестве значимого дополнительного ФР ССЗ при РА [16, 115, 116]. Так, продемонстрирован повышенный риск смертности от ССЗ у пациентов с РА с общими аллелями эпитопа HLA-DRB1*04 и связь с HLA-DRB1*0404, которая была еще сильнее [117–120]. Аллель HLA-DRB1*04 также связан с резистентным к лечению РА, эндотелиальной дисфункцией и внесуставными проявлениями РА [117–124]. Аллель ИЛ-6-174C связан с повышенным уровнем ССЗ у пациентов с РА, что соответствует повышенным уровням ИЛ-6 в сыворотке крови носителя [125]. Другие генетические ассоциации включают гены суперсемейства ФНО, в особенности кодирующие цитокины ФНО- α и ФНО- β [126]. Кроме этого, установлено, что полиморфизм гена TNFRSF11B, который кодирует остеопротегерин, связан с наличием коронарного атеросклероза у пациентов с РА [16].

Таким образом, у больных РА имеются выраженные традиционные кардиоваскулярные ФР и генетическая предрасположенность, которые в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при РА [31–34, 48, 49, 71, 72, 78–80, 90–95, 101–105, 112, 126]. Однако влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярный риск при РА многогранно и предполагает проведение более подробного обзора по данной проблеме.

В заключение данного обзора необходимо еще раз отметить, что повышенный риск ССЗ при РА – одна из главных проблем современной кардиоревматологии, однако в реальной клинической практике при курации пациентов с РА этой проблеме уделяется недостаточное внимание, особенно в отношении ранней диагностики ССЗ и их профилактики. Проблема кардиоваскулярного риска у пациентов с РА является трехуровневой: уровень пациента, уровень врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) и уровень врача-специалиста – ревматолога и кардиолога.

Основное внимание пациента с РА сосредоточено на проявлениях ведущего в клинической картине суставного синдрома. Систематический обзор литературы для оценки осведомленности о связи между РА и ССЗ и предполагаемого риска ССЗ среди людей с РА, проведенный канадскими учеными, показал, что пациенты с РА с самым высоким риском ССЗ часто сообщают о низкой осведомленности и предполагаемом риске этой коморбидности. Авторы отмечают, что это пробел в знаниях, которые требуют вмешательства, адаптированного к потребностям пациента [127].

Врач первого контакта (терапевт, врач общей практики) нацелен на выявление РА с дальнейшим направлением пациента к ревматологу для установления диагноза, назначения медикаментозного и немедикаментозного метода лечения, наблюдения за эффективностью лечения, как это следует из алгоритма ведения больного. Кроме этого, необходимо отметить и сложность стратификации сердечно-сосудистого риска у больных РА на этапе оказания пациенту первичной медико-санитарной помощи, поскольку фактический уровень сердечно-сосудистой смертности у больных РА значительно превышает ожидаемый [128], определенный как по шкале SCORE, так и с учетом модификации EULAR [129, 130]. Дополнительные сложности в стратификации сердечно-сосудистого риска для врача первого контакта представляют и специфические особенности традиционных ФР у пациентов с РА: «липидный парадокс» [64], «парадокс ожирения» [46, 47], ревматоидная кахексия и кахектическое ожирение [50, 51].

Целью совместного американско-канадского исследования было изучение, как часто ревматологи проводят скрининг и управляют сердечно-сосудистыми ФР у пациентов с РА. Большинство опрошенных исследователями ревматологов считают, что они не справляются с риском ССЗ; 79,4% назвали основным препятствием недостаток времени, а 82,5% считают, что этим должен заниматься врач на этапе оказания первичной медицинской помощи [131].

Консультация врача-кардиолога рекомендуется при наличии у пациента жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, назначения или коррекции уже проводимой кардиопротективной терапии, а также для пациентов с признаками сердечно-сосудистой недостаточности до назначения генно-инженерных биологических препаратов [1].

Для снижения сердечно-сосудистого риска международная группа экспертов [132] рекомендует ряд профилактических мероприятий у пациентов с РА:

- 1) уменьшение воспаления, предпочтительно при снижении риска ССЗ;
- 2) коррекция/лечение факторов, связанных с повышенным риском ССЗ (например, курение, АГ, ИР и гипергликемия, дислипидемия, заболевания почек, депрессия, пародонтит, гипотиреоз, дефицит витамина D и синдром ночного апноэ), пропаганда здорового образа жизни (прекращение курения, здоровое питание, скорректированная физическая активность, регулирование стресса, контроль массы тела);
- 3) ацетилсалициловая кислота и вакцинация против гриппа и пневмококка;
- 4) ограничение использования лекарств, которые увеличивают риск ССЗ. В рекомендациях EULAR подчеркивается, что совместное принятие решений относительно лечения пациентов с РА должно включать обсуждение потенциального уменьшения повышенного сердечно-сосудистого риска [129, 133].

По мнению экспертов, ревматологи должны взять на себя ответственность за обучение медицинских работников и пациентов с РА по проблеме сердечно-сосудистого риска при этом заболевании [132].

Таким образом, в реальной клинической практике к проблеме сердечно-сосудистого риска у больных РА необходим междисциплинарный подход, подразумевающий более тесное взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта в изучении механизмов развития атеросклероза у больных РА, что позволит разработать адекватные методы своевременной диагностики и активной профилактики ССЗ у таких пациентов и оказать существенное влияние на их прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Ассоциация ревматологов России. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/173> [Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis. Association of Rheumatologists of Russia. 2018 year. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/173> (in Russian).]
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388 (10055): 2023–38. DOI: 10.1016/S01406736(16)30173-8
3. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html> [Nasonov E.L. Russian clinical recommendations. Rheumatology Moscow: GEOTAR-Media, 2017. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html> (in Russian).]
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клин. медицины. 2018; 46 (1): 32–9. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-461-32-39 [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2018; 46 (1): 32–9. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-461-32-39 (in Russian).]
5. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (2): R30. DOI: 10.1186/ar2383
6. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (4): 419–24. DOI: 10.1002/art.24390
7. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA et al. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. *J Rheumatol* 2017; 44 (9): 1325–30. DOI: 10.3899/jrheum.160670
8. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Bucchiarelli-Ducci C et al. Rheumatoid arthritis: an autoimmune disease with female preponderance and cardiovascular risk equivalent to diabetes mellitus: role of cardiovascular magnetic resonance. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014; 13 (2): 81–93. DOI: 10.2174/1871528113666140131151522
9. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL et al. Rheumatoid Arthritis and Incidence of Twelve Initial Presentations of Cardiovascular Disease: A Population Record-Linkage Cohort Study in England. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0151245. DOI: 10.1371/journal.pone.0151245. eCollection 2016.
10. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scifed J Cardiol* 2018; 2 (3). pii: 1000019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312687/>
11. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (9): 1524–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
12. 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. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128> [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (2): 122–8. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128> (in Russian).]
13. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F et al. Increased Cardiovascular Events and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients: 1 Year Prospective Single Centre Study. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0170108. DOI: 10.1371/journal.pone.0170108. eCollection 2017.
14. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2): 402–11. DOI: 10.1002/art.20853
15. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 2019; 57 (1): 27–36. DOI: 10.5114/reum.2019.83236
16. Chung CP, Solus JF, Oeser A et al. A variant in the osteoprotegerin gene is associated with coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: results from a candidate gene study. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (2): 3885–94. DOI: 10.3390/ijms16023885
17. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr* 2018; 29 (5): 317–21. DOI: 10.5830/CVJA-2018-018
18. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol* 2018; 2: 10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018.
19. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ (in Russian).]
20. Kuriya B, Schieir O, Valois MF et al; CATCH investigators. Prevalence and Characteristics of Metabolic Syndrome Differ in Men and Women with Early Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019; 1 (9): 535–41. DOI: 10.1002/acr2.11075. eCollection 2019.

21. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10 (11): 691–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.121
22. Sule S, Fontaine K. Metabolic syndrome in adults with a history of juvenile arthritis. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 67–72. DOI: 10.2147/OARRR.S157229. eCollection 2018.
23. De Assis MR, Serafim PA. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016; 56 (2): 93–4. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.02.015
24. Pandey PK, Swami A, Biswas TK, Thakuria R. Prevalence of Metabolic Syndrome in Treatment Naïve Rheumatoid Arthritis and Correlation With Disease Parameters. *Arch Rheumatol* 2016; 32 (1): 46–52. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2017.5949. eCollection 2017 Mar.
25. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0170361. DOI: 10.1371/journal.pone.0170361. eCollection 2017.
26. Gomes KWP, Luz AJP, Felipe MRB et al. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. *Mod Rheumatol* 2018; 28 (2): 258–63. DOI: 10.1080/14397595.2017.1316813
27. Özkul Ö, Yazıcı A, Aktürk AS et al. Are there any differences among psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in terms of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors? *Eur J Rheumatol* 2018; 6 (4): 174–8. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19029
28. Zaragoza-García O, Navarro-Zarza JE, Maldonado-Anicacio JY et al. Hypertriglyceridaemic waist is associated with hyperuricaemia and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13 (1): 722–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.053
29. Naidu G, Bhilave N, Sharma K et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patients: A Case Control Study from a Tertiary Care Centre in North India. *J Assoc Physicians India* 2019; 67 (7): 22–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31559763>
30. Akbal N, Aydin K, Tezcan ME. Metabolic syndrome is not uncommon in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Neth J Med* 2019; 77 (6): 204–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391326>
31. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res* 2018; 133: 277–88. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.009
32. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J et al. Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol* 2019; 165: 196–206. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.03.030
33. Batún-Garrido JAJ, Salas-Magaña M, Juárez-Rojop IE et al. Relationship between leptin concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)* 2018; 150 (9): 341–4. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.10.020
34. Batún-Garrido JAJ, Salas-Magaña M, Juárez-Rojop IE. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2018; 37 (3): 631–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3897-x
35. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 (1): 45–52. DOI: 10.1093/rheumatology/kes243
36. De Resende Guimarães MFB, Rodrigues CEM, Gomes KWP et al. High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Adv Rheumatol* 2019; 59 (1): 44. DOI: 10.1186/s42358-019-0089-1
37. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2018; 17 (11): 1074–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.05.009
38. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (11): 3450–7. DOI: 10.1002/art.20612
39. Armstrong DJ, McCausland EM, Quinn AD, Wright GD. Obesity and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (6): 782. DOI: 10.1093/rheumatology/kei124
40. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (2): 242–5. DOI: 10.1136/ard.2008.095596
41. Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic patient. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17 (4): 497. DOI: 10.1007/s11883-015-0497-6
42. Sparks JA, Chang SC, Nguyen US et al. Weight Change During the Early Rheumatoid Arthritis Period and Risk of Subsequent Mortality in Women With Rheumatoid Arthritis and Matched Comparators. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (1): 18–29. DOI: 10.1002/art.40346
43. Baker JF, Billig E, Michaud K et al. Weight Loss, the Obesity Paradox, and the Risk of Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (7): 1711–7. DOI: 10.1002/art.39136
44. Gonzalez A, Maradit Kremers H et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (11): 3583–7. DOI: 10.1002/art.22979
45. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1471–9. DOI: 10.1002/acr.21627
46. Sattar N, McInnes IB. Rheumatoid arthritis: Debunking the obesity-mortality paradox in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11 (8): 445–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.93
47. Baker JF, Kerr G, Mikuls TR. Does Rheumatoid Arthritis Cause an Obesity Paradox? Comment on the Article by Sparks et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (4): 627. DOI: 10.1002/art.40412
48. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (2): 108. DOI: 10.1186/ar2658
49. Cutolo M, Nikiphorou E. Don't neglect nutrition in rheumatoid arthritis! *RMD Open* 2018; 4 (1): e000591. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000591. eCollection 2018.

50. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM et al. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19 (10): 1505–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464859>
51. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008; 37 (5): 321–8. DOI: 10.1080/03009740802055984
52. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165 (14): 1624–9. DOI: 10.1001/archinte.165.14.1624
53. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (3): 450–62. DOI: 10.1093/rheumatology/keq266
54. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (10): 1316–21. DOI: 10.1136/ard.2006.060319
55. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ et al. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34 (4): 681–8. <https://journals.co.za/content/cardio/1/18/3/EJC22990>
56. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. <https://www.libfox.ru/654075-dmitry-truhan-kliniika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Bolezni serdечно-sosudistoj sistemy: klinika, diagnostika i lechenie.* Saint Petersburg: Speclit, 2016. <https://www.libfox.ru/654075-dmitry-truhan-kliniika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html> (in Russian).]
57. Panopoulos S, Tektonidou M, Drosos AA et al. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 267. DOI: 10.1186/s13075-018-1771-0
58. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic woman. *Clin Cardiol* 2018; 41 (2): 258–63. DOI: 10.1002/clc.22916
59. Gobbi CA, Asbert P, Alba PB et al. Lipid profile in early arthritis and its relation with inflammatory activity. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2017; 74 (3): 256–62. DOI: 10.31053/1853.0605.v74.n3.16623
60. Lawler PR, Akinkuolie AO, Ridker PM et al. Discordance between Circulating Atherogenic Cholesterol Mass and Lipoprotein Particle Concentration in Relation to Future Coronary Events in Women. *Clin Chem* 2017; 63 (4): 870–9. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264515
61. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44 (3): 475–87. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.03.006
62. Hollan I, Ronda N, Dessein P et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper by the Cardiovascular Pharmacotherapy Working Group of European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardioasc Pharmacother* 2019. pii: pvz033. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz033
63. Sun DM, Ding Y, Zhnag Y, Xia K. Serum lipid profile in children with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2019; 21 (6): 547–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31208507>
64. McGrath CM, Young SP. Lipid and Metabolic Changes in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17 (9): 57. DOI: 10.1007/s11926-015-0534-z
65. Liao KP, Playford MP, Michelle F et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4 (2). pii: e001588. DOI: 10.1161/JAHA.114.001588
66. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol* 2012; 6 (6): 524–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.04.004
67. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (4): 560–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201228
68. Jamnitski A, Levels JH, van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40 (6): 825–30. DOI: 10.3899/jrheum.121358
69. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart* 2016; 102 (10): 790–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307838
70. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E et al; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (1): 48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
71. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (3): 281–7. DOI: 10.1007/s10067-007-0806-8
72. Gobbi CA, Asbert P, Alba PB et al. Lipid profile in early arthritis and its relation with inflammatory activity. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2017; 74 (3): 256–62. DOI: 10.31053/1853.0605.v74.n3.16623
73. Castro LL, Lanna CCD, Rocha MP et al. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2018; 38 (8): 1437–42. DOI: 10.1007/s00296-018-4084-3
74. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (9): 1477–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kem169
75. Proterogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E et al. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (5): R142. DOI: 10.1186/ar4324
76. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В. и др. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052
[Shilkina N.P., Yunonin I.E., Butusova S.V. et al. Endothelial damage and circadian blood pressure profile in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 86–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052 (in Russian).]
77. De Groot L, Jager NA. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology* 2015; 54: 1257–61. DOI: 10.1093/rheumatology/keu459
78. Cohen Tervaert JW. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res* 2011; 34 (4): 443–4. DOI: 10.1038/hr.2011.15
79. Новикова Д.С., Полкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 49 (3): 52–68. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574>
[Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011; 49 (3): 52–68. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574> (in Russian).]
80. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (7): 2105–12. DOI: 10.1002/art.23600
81. Ursini F, Russo E, D'Angelo S et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: an OGTT study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (7): e2552. DOI: 10.1097/MD.0000000000002552
82. 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
83. Pi H, Zhou H, Jin H et al. Abnormal Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9670434. DOI: 10.1155/2017/9670434
84. Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L et al. Fasting triglycerides and glucose index: a useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 95. DOI: 10.1186/s13098-019-0495-x. eCollection 2019.
85. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and b-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (11): 1887–94. DOI: 10.1136/ard.2011.151464
86. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007; 34 (3): 469–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183622>
87. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine* 2017; 84 (4): 411–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001
88. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107 (9): 1303–7. DOI: 10.1161/01.cir.0000054612.26458.b2
89. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (12): 2114–7. DOI: 10.1136/ard.2009.125476
90. Gallagher L, Cregan S, Biniecka M et al. Insulin Resistant Pathways are associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and are Subject to Disease Modification through Metabolic Reprogramming; A Potential Novel Therapeutic Approach. *Arthritis Rheumatol* 2019. DOI: 10.1002/art.41190
91. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (2): 112–8. https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2010/kardiovaskulyarnye_fatory_riska_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_svyaz_s_vospaleniem/
[Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Kardiovaskulyarnye fatory riska pri revmaticheskikh zabolevaniyah: svyaz s vospaleniem. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (2): 112–8. https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2010/kardiovaskulyarnye_fatory_riska_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_svyaz_s_vospaleniem/ (in Russian).]
92. Giacomelli R, Ruscitti P, Alvaro S et al. IL-1b at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone? *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12 (8): 849–55. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1168293
93. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (7): e14587. DOI: 10.1097/MD.00000000000014587
94. Corrado A, Colia R, Rotondo C et al. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Curr Med Res Opin* 2019; 35 (12): 2197–205. DOI: 10.1080/03007995.2019.1654988
95. Castañeda S, Remuzgo-Martinez S, López-Mejías R et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (3): 465–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418124>
96. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006; 119 (6): 503.e1–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.053

97. Crowson CS, Rollefstad S, Kitaz GD et al. A Trans-Atlantic Cardiovascular Risk Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174656. DOI: 10.1371/journal.pone.0174656. eCollection 2017.
98. Legge A, Hanly JG. Managing premature atherosclerosis in patients with chronic inflammatory diseases. *CMAJ* 2018; 190 (14): 430–9. DOI: 10.1503/cmaj.170776
99. Chang K, Yang SM, Kim SH et al. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22279–95. *Int J Mol Sci* 2014; 15 (12): 22279–95. DOI: 10.3390/ijms15122279
100. Sparks JA, Karlson EW. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18 (3): 15. DOI: 10.1007/s11926-016-0563-2
101. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (1): 70–81. DOI: 10.1136/ard.2008.096487
102. De Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (10): 1654–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202254
103. Rojas-Serrano J, Pérez LL, García CG et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol* 2011; 30 (12): 1589–93. DOI: 10.1007/s10067-011-1775-5
104. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (11): 1480–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
105. Van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020; p. 102392. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102392
106. Chung CP, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (8): 1228–33. DOI: 10.1007/s10067-007-0548-7
107. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (11): 1473–7. DOI: 10.1136/ard.2005.050443
108. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. *Sports Med* 2015; 45 (10): 1401–12. DOI: 10.1007/s40279-015-0363-2
109. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (9): 1286–98. DOI: 10.1093/rheumatology/ken159
110. Hernández-Hernández V, Ferraz-Amaro I, Diaz-González F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (4): 722–31. DOI: 10.1093/rheumatology/ket422
111. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015; 35 (3): 393–404. DOI: 10.1007/s00296-014-3141-9
112. Boo S, Oh H, Froelicher ES, Suh CH. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176291. DOI: 10.1371/journal.pone.0176291. eCollection 2017.
113. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (11): 1819–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202075
114. Andrades C, Fuego C, Manrique-Ariza S, Fernández-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2017; 26 (13): 1407–19. DOI: 10.1177/0961203317704710
115. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (1): 64–9. DOI: 10.1136/ard.2006.059980
116. López-Mejías R, Corrales A, Vicente E et al. Influence of coronary artery disease and subclinical atherosclerosis related polymorphisms on the risk of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2017; 7: 40303. DOI: 10.1038/srep40303
117. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (6): 355–60. DOI: 10.1053/sarh.2002.32552
118. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114 (8): 647–52. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00133-5
119. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 2004; 3 (4): 301–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2003.10.006
120. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (1): 125–32. DOI: 10.1002/art.22482
121. Ollier W, Venables PJ, Mumford PA et al. HLA antigen associations with extra-articular rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1984; 24 (5): 279–91. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1984.tb02139.x
122. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol* 1992; 19 (2): 242–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1629822>
123. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117 (10): 801–6. DOI: 10.7326/0003-4819-117-10-801
124. Perdriger A, Chalès G, Semana G et al. Role of HLA-DR-DR and DR-DQ associations in the expression of extraarticular manifestations and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24 (7): 1272–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228123>
125. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. *Atherosclerosis* 2009; 204 (1): 178–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.036
126. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (11): 1013–30. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.026
127. Ghosh-Swaby OR, Kuriya B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther* 2019; 21 (1): 33. DOI: 10.1186/s13075-019-1817-y
128. Дугова А.Ю., Кабилова А.К., Аршин Е.В., Туев А.В. Вклад традиционных факторов риска (ТФР) в уровень сердечно-сосудистой смертности (ССС) у больных ревматоидным артритом. В сб.: Научная сессия Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вagnera. 2015; с. 16–8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24821767> [Dutova A.Iu., Kabirova A.K., Arshin E.V., Tuev A.V. Vklad traditsionnykh faktorov riska (TFR) v uroven' serdечно-sosudistoi smertnosti (SSS) u bol'nykh revmatoidnym artritom. V sb.: Nauchnaia sessiia Permskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. E.A. Vagnera. 2015; s. 16–8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24821767> (in Russian).]
129. Agca R, Heslinga SC, 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 (1): 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
130. Zegkos T, Kitaz G, Dimitoulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8 (3): 86–101. DOI: 10.1177/1759720X16643340
131. Ladak K, Hashim J, Clifford-Rashotte M et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis: A large gap to close. *Musculoskeletal Care* 2018; 16 (1): 152–7. DOI: 10.1002/msc.1196
132. Hollan I, Dessein PH, Ronda N et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (10): 952–69. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004
133. Day AL, Singh JA. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging* 2019; 36 (6): 493–510. DOI: 10.1007/s40266-019-00653-0

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4145-7969>

Белус Кристина Дмитриевна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: 15krestik1995@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-5947>

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4145-7969>

Kristina D. Belus – Student, Omsk State Medical University. E-mail: 15krestik1995@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-5947>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020