

Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Иркутск, Россия

Цель. Изучить наличие и характер взаимосвязи параметров системного воспалительного процесса с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как результат гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, ассоциированной с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 57 пациентов (женщин), страдающих ХСН, функциональный класс I-II по NYHA (New-York Heart Association). Пациенты разделены на две сопоставимые группы: 31 пациент, имеющих ХСН на фоне серопозитивного РА, рентгенологическая стадия I-III, и 26 пациентов с ХСН без РА.

Результаты. Сравнительный анализ морфофункциональных параметров не выявил значимых различий: уровень фракции выброса левого желудочка в группе ХСН и РА и группе ХСН без РА составил $51,06 \pm 5,6\%$ и $51,6 \pm 6,4\%$, соответственно ($p=0,7$); соотношение максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) составило $0,9 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,1$, соответственно ($p=0,7$). По другим эхокардиографическим параметрам различий также не выявлено ($p>0,05$). При анализе взаимосвязи между выраженностью воспаления и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов группы ХСН и РА построена статистически значимая регрессионная модель между индексом активности (DAS28) РА, ревматоидным фактором и Е/А: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$; $p=0,04$.

Заключение. В результате проведенного исследования в группе пациентов с ХСН на фоне РА выявлены умеренные статистически значимые прямые взаимосвязи индекса активности (DAS28) и РА с одним из параметров оценки диастолической дисфункции левого желудочка — соотношением параметров трансмитрального потока (Е/А). Полученные данные могут указывать на неблагоприятный прогноз ХСН при нарастании активности РА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, системное воспаление, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Регистрационный номер клинического исследования
012.00304320.

Поступила 16/10-2019

Рецензия получена 05/11-2019

Принята к публикации 16/04-2020



Для цитирования: Анкудинов А. С., Калягин А. Н. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2382. doi:10.15829/1728-8800-2020-2382

Analysis of the relationship between systemic inflammation and diastolic dysfunction in patients with heart failure and rheumatoid arthritis

Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.

Irkutsk State Medical University. Irkutsk, Russia

Aim. To study the relationship of the systemic inflammation with the morphological and functional myocardial parameters in patients with heart failure (HF) due to hypertension and coronary artery disease in combination with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 57 women with NYHA class I-II HF. Patients were divided into two comparable groups: group 1 ($n=31$) — patients with HF and seropositive RA (Steinbrocker X-ray stage I-III); group 2 ($n=26$) — HF patients without RA.

Results. A comparative analysis of morphological and functional parameters did not reveal significant differences: left ventricular ejection fraction in groups 1 and 2 were $51,06 \pm 5,6\%$ and $51,6 \pm 6,4\%$, respectively ($p=0,7$); the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole (E/A) was $0,9 \pm 0,1$ and $0,8 \pm 0,1$, respectively ($p=0,7$). For other echocardiographic parameters,

differences were also not detected ($p>0,05$). Nevertheless, significant regression model was created between the RA activity score (DAS28), rheumatoid factor, and E/A was created: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$; $p=0,04$.

Conclusion. As a result of the study, significant direct moderate correlation of the RA activity score (DAS28) with E/A ratio was revealed in the group of patients with HF and RA. The data obtained may indicate an unfavorable prognosis of HF with an increase in RA activity.

Key words: heart failure, rheumatoid arthritis, systemic inflammation, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: 012.00304320.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: andruhin.box@ya.ru

Тел.: +7 (914) 010-79-28

[Анкудинов А. С. — к. м. н., доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-5188-7997, Калягин А. Н. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2708-3972].

Ankudinov A.S.* ORCID: 0000-0002-5188-7997, Kalyagin A.N. ORCID: 0000-0002-2708-3972.

*Corresponding author: andruhin.box@ya.ru

Received: 16/10-2019

Revision Received: 05/11-2019

Accepted: 16/04-2020

For citation: Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Analysis of the relationship between systemic inflammation and diastolic dysfunction in patients with heart failure and rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2382. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2382

АЦЦП — антитела к цитрулинированному циклическому пептиду, ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли, ЛЖ — левый желудочек, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Е/А — соотношение максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (параметров транс-митрального потока), DAS28 — индекс активности РА.

Введение

Коморбидные ассоциации при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в частности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) на сегодняшний день являются одной из активно обсуждаемых и исследуемых тематик [1]. Наиболее изученными являются ассоциации ХСН с хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2 типа, анемией, фибрилляцией предсердий [2-5]. Указанные состояния в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов, повышают риск декомпенсации и повторной госпитализации, оказывают негативное влияние на прогноз сердечной недостаточности. Однако существует ряд патологий, наличие которых у пациентов, на первый взгляд, остается незамеченным для врача, что соответственно не учитывается при подборе терапии. Из наиболее активно изучаемых ассоциаций стоит выделить заболевания опорно-двигательного аппарата, в частности ревматоидный артрит (РА) [6]. Роль системного воспаления обсуждается не только в качестве фактора, ухудшающего течение ССЗ, но и как причины, их вызывающей. Точную оценку частоты ревматологической патологии в ассоциации с ССЗ дать сложно: в литературе отмечаются различающиеся данные — от 22,6% и до 58,0% случаев [7, 8]. Актуальными предметами изучения данной ассоциации является влияние системного хронического процесса на течение и прогнозирование ХСН.

Целью исследования было изучить наличие и характер взаимосвязи параметров системного воспалительного процесса с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов, страдающих ХСН, как результат гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, ассоциированной с РА.

Материал и методы

Проведено когортное, сравнительное, одномоментное исследование с участием 57 женщин, страдающих сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс I-II по NYHA (New-York Heart Association). Диагноз ХСН выставлен на основании современных критериев "Общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточ-

ности" (2018) [9]. Оценка морфофункциональных параметров проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии, с оценкой ФВ ЛЖ по Симпсону. Диагноз РА выставлен в соответствии с критериями EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) (2010) и отечественными клиническими рекомендациями [10, 11]. Пациенты с РА имели низкую и среднюю степени активности — индекс активности РА (DAS28) ($3,2 < DAS28 < 5,1$). Рентгенологическая стадия I-III по классификации Штейнброекера [11].

Принимаемая терапия соответствовала современным клиническим рекомендациям. Базовыми препаратами для лечения ХСН являлись β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики (по показаниям). В группе пациентов с РА использовался метотрексат со средней дозировкой $12,9 \pm 2,5$ мг/нед. Для симптоматического лечения РА использовались как неселективные, так высокоселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

Пациенты разделены на две сопоставимые группы: 31 пациент, имеющих ХСН на фоне серопозитивного РА, и 26 пациентов без РА. Средний возраст не имел статистически значимых различий и составил $60,6 \pm 4,7$ в группе ХСН и $58,5 \pm 5,6$ лет в группе ХСН и РА, соответственно ($p=0,8$). Также оценивались общепринятые клинические параметры, такие как общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ); биохимические исследование: липидограмма, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Активность и характер течения РА оценивались с помощью стандартных клиническо-лабораторных параметров, таких как ревматоидный фактор (РФ), С-реактивный белок (СРБ) и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП).

Статистический анализ представленных данных проводили с помощью программы анализа данных STATISTICA 8.0. Все исходные данные, использованные в работе, имели распределение Гаусса. Характер распределения оценен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты сравнительного анализа представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, а SD — стандартное отклонение. Данные, отклоняющиеся от Гауссова распределения, представлены в виде Me (min; max), где Me — медиана и min и max — минимальное и максимальное значения показателя, соответственно. Взаимосвязи анализировали методом логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [12].

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

Таблица 1

Сравнительный анализ
клинических параметров, M±SD

| Параметры | Группы больных | | p |
|--------------------------|----------------|-------------|-------|
| | ХСН | ХСН и РА | |
| ИМТ (кг/м ²) | 28,6±4,3 | 25,3±3,4 | 0,4 |
| Гемоглобин (г/л) | 130±17,9 | 116,3±17,6 | 0,03 |
| Эритроциты | 5,4±1,7 | 4,5±0,5 | 0,09 |
| Тромбоциты | 284±93,03 | 293,55±94,3 | 0,7 |
| СОЭ (мм/ч) | 7,9±4,3 | 37,3±14,5 | 0,001 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 6±1,2 | 5,1±0,7 | 0,3 |
| Общий белок (г/л) | 68,6±5,6 | 69,1±4,6 | 0,06 |
| ОХС (ммоль/л) | 4,4±0,9 | 5,2±2,2 | 0,09 |
| ТГ (ммоль/л) | 1,9±1,7 | 1,5±0,9 | 0,3 |
| ХС ЛНП (ммоль/л) | 2,6±0,8 | 3,1±1,1 | 0,04 |
| ХС ЛВП (ммоль/л) | 1,3±0,2 | 1,3±0,1 | 0,7 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 81,6±18,5 | 74,8±21,1 | 0,2 |
| СКФ (мл/мин) | 88,5±14,5 | 63,8±14,2 | 0,001 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами Иркутской городской клинической больницы № 1 и Иркутским государственным медицинским университетом. Перед исследованием пациенты были ознакомлены с соответствующей информацией. Письменное согласие получено.

Результаты

На предварительном этапе проведен сравнительный анализ базовых клинических параметров пациентов, включенных в исследование. Результаты представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных выявил различия в уровнях гемоглобина, СОЭ и СКФ. Кроме того, обнаружена статистически значимая разница в уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП).

Для оценки морфофункциональных параметров миокарда проведен сравнительный анализ данных эхокардиографии (таблица 2). Анализ не выявил статистически значимых различий между показателями в исследуемых группах.

На заключительном этапе исследования проведен анализ параметров, отражающих интенсивность воспалительного процесса у пациентов с РА и его возможную связь с морфофункциональными параметрами миокарда (таблица 3).

При оценке возможного влияния вышеуказанных параметров на морфофункциональные данные, отраженные в эхокардиографических показателях, в группе пациентов с ХСН на фоне РА были получены статистически значимые взаимосвязи РФ и DAS28 с соотношением максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) (таблица 4).

Таблица 2

Сравнительный анализ морфофункциональных
параметров миокарда, M±SD

| Параметры | Группы больных | | p |
|-----------|----------------|------------|-----|
| | ХСН | ХСН и РА | |
| КДР, мм | 4,9±0,4 | 4,8±0,4 | 0,4 |
| КСР, мм | 3,5±0,5 | 3,3±0,6 | 0,2 |
| ЗСЛЖ, мм | 1,1±0,5 | 1,1±0,09 | 0,7 |
| МЖП, мм | 1,1±0,1 | 1,6±0,08 | 0,4 |
| ИММЛЖ, г | 149±16,6 | 149,5±21,5 | 0,9 |
| Е/А | 0,8±0,1 | 0,9±0,1 | 0,7 |
| ФВ ЛЖ, % | 51,6±6,4 | 51,06±5,6 | 0,7 |

Примечание: КДР — конечный диастолический объем, КСР — конечный систолический объем, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.

Таблица 3

Сравнительный анализ
параметров воспаления, Me (min;max)

| Параметры | Группы больных | | p |
|--------------|----------------|----------------|-------|
| | ХСН | ХСН и РА | |
| СРБ (мг/л) | 2 (0;5) | 28,6 (0,01;87) | 0,001 |
| АЦЦП (МЕ/мл) | - | 172,9 (0;100) | - |
| ВАШ | - | 53,06 (30;60) | - |
| DAS28 | - | 5,04 (2,9;6,6) | - |
| РФ (МЕ/мл) | - | 31,1 (0;192) | - |

Таблица 4

Регрессионная модель взаимосвязи активности
воспаления с морфофункциональными
параметрами в группе ХСН и РА

| Параметр | Е/А | | |
|---|--------|---------|--------|
| СРБ | t=6,08 | b=-0,05 | p=0,7 |
| РФ | t=-2,4 | b=0,4 | p=0,02 |
| АЦЦП | t=1,6 | b=0,2 | p=0,1 |
| DAS28 | t=2,5 | b=0,5 | p=0,01 |
| ВАШ | t=-0,6 | b=-0,1 | p=0,5 |
| Общие параметры модели: R=0,5; R ² (множественное)=0,3; R ² (скорректированное)=0,2; F=2,6; p=0,04. | | | |

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, дополняют современные представления о выраженном патогенетическом значении системного хронического воспаления в течении ССЗ, в частности, сердечной недостаточности [13]. В первую очередь, необходимо выделить выраженные статистически значимые различия в уровнях гемоглобина, СОЭ и СКФ. Разница в уровне СОЭ закономерно объясняется наличием воспалительного процесса (РА), который имеет системный характер, а также дополняется значимо повышенным уровнем СРБ, визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и DAS28, что в целом характеризует клиническую картину РА. Интересно отметить выражен-

ные различия в уровнях гемоглобина между исследуемыми группами. Логично предположить, что данный феномен может быть обусловлен побочным действием приема метотрексата. Однако обращает на себя внимание выраженное снижение уровня СКФ в исследуемой группе по отношению к группе сравнения, что может быть вызвано рядом факторов: влиянием системного воспалительного процесса, угнетением синтеза эритропоэтина, а также негативным влиянием регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Таким образом, на данном этапе исследования прослеживается выраженная патогенетическая взаимосвязь между изучаемыми явлениями — ХСН и РА, соответствующая современным представлениям о рассматриваемой проблеме [14].

Важной частью работы, по мнению авторов, является выявленная статистически значимая разница в уровне ХС ЛНП. Механизмы взаимодействия иммунного воспаления с эндотелием у больных с ревматологическими заболеваниями, в частности с РА, недостаточно изучены. Однако в современном понимании патогенеза атеросклероза при РА важная роль отводится формирующемуся в сосудистой стенке воспалению в ответ на активацию цитокинов иммунной системы [15]. Таким образом, увеличение концентрации ХС ЛНП в сыворотке пациентов с РА, являясь результатом данной реакции, безусловно, будет негативно влиять на течение эндотелиальной дисфункции [16].

На заключительном этапе исследования был проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда, а также оценена возможная взаимосвязь с показателями, отражающими клиническую картину РА. Как уже было указано ранее, значимых различий между группами по результатам эхокардиографии обнаружено не было. Однако проведенный логистический регрессионный анализ выявил прямые статистически значимые взаимосвязи DAS28 и РФ со значением соотношения Е/А в группе ХСН и РА. Как известно, это соотношение является одним из критериев диагностики диастолической дисфункции миокарда левого

желудочка (ЛЖ) пациентов с сердечной недостаточностью. В то же время, существует ряд факторов, наличие которых может дать ложное заключение о наличии дисфункции ЛЖ либо о прогрессии данного состояния. К ним следует отнести: возраст, частоту сердечных сокращений, пограничную гипертрофию, уровень гидратации, снижение преднагрузки диуретиками или вазодилататорами, рубцовые изменения, диабетическую кардиомиопатию, перегрузку правых отделов и др. [17]. Тем не менее, данный показатель используется специалистами для диагностики сердечной недостаточности. В литературе описаны работы, указывающие на взаимосвязь провоспалительных цитокинов с параметрами дисфункции ЛЖ, определенные не только с помощью эхо-параметров, но и биохимическими способами (натрийуретические гормоны) с целью более точного определения исследуемых параметров миокарда ЛЖ [18].

Таким образом, полученная в результате исследования модель, указывает на возможную прогрессию диастолической дисфункции у пациентов с ХСН на фоне РА, что в совокупности с вышеперечисленными факторами может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [19]. Однако для подтверждения данной теории необходимо проведение длительного, проспективного исследования, а также исследования уровней мозгового/предсердного натрийуретического пептида в динамике.

Заключение

В результате проведенного исследования в группе пациентов с ХСН на фоне РА выявлены умеренные статистически значимые прямые взаимосвязи DAS28 и РФ с одним из параметров оценки диастолической дисфункции ЛЖ — соотношением Е/А. Полученные данные могут указывать на неблагоприятный прогноз ХСН при нарастании активности РА.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Dickson VV, Buck H, Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J Cardiac Fail.* 2011;17(5):413-9. doi:10.1016/j.cardfail.2010.11.011.
2. Serov VA, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure. *Nephrologiya.* 2010;1(14):50-5. (In Russ.) Серов В.А., Шытов А.М., Мензоров М.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология.* 2010;1(14):50-5. doi:10.24884/1561-6274-2010-14-1-50-55.
3. Strongin LG, Pochinka IG, Konyshcheva MS, Morozova EP. Glycemic control and the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes. *Sakharnyy Diabet.* 2012;2:17-21. (In Russ.) Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С., Морозова Е.П. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный Диабет.* 2012;2:17-21. doi:10.14341/2072-0351-5513.
4. Kalyuta TYu, Schwartz YuG, Sokolov IM. The combination of coronary heart disease and chronic heart failure with anemic syndrome: features of the course, the effect of the correction of anemia on the prognosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(2):105-11. (In Russ.) Калюта Т.Ю., Шварц Ю.Г., Соколов И.М. Сочетание ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с анемическим

- синдромом: особенности течения, влияние коррекции анемии на прогноз. Российский кардиологический журнал. 2013;(2):105-11. doi:10.15829/1560-4071-2013-2.
5. McManus DD, Hsu G, Sung SH, et al. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. J Am Heart Ass. 2013;(1):e005694. doi:10.1161/JAHA.112.005694.
6. Ankudinov AS, Kalyagin AN. Analysis of the relationship of immunological factors and inflammatory markers with the course of chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis. Kardiologiia. 2018;58(10S):4-8. (In Russ.) Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. Кардиология. 2018;58(10S):4-8. doi:10.18087/cardio.2495.
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014;22(3):363-88. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003.
8. Brine LR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? Circulation. 2017;135(8):736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations OSSN — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018;58(6s):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6s):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69:1580-8. doi:10.1136/ard.2010.138461.
11. Nasonov EL. Rheumatology. Clinical recommendations. M.: GEOTAR-Media, 2017. p. 464. (In Russ.) Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6.
12. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. M.: MediaSfera, 2002. p. 312. (In Russ.) Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. ISBN 5-89084-013-4.
13. Prasad M, Hermann J, Sherine E, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nar Rev Cardiol. 2015;12(3):168-76. doi:10.1038/nrcardio.2014.206
14. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2015;11:693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112.
15. Garrido-Urbani S, Meguenani M, Montecucco F, Imhof BA. Immunological aspects of atherosclerosis. Semin Immunopathol. 2014;36(1):73-91. doi:10.1007/s00281-013-0402-8.
16. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol. 2015;11:390-400. doi:10.1038/nrrheum.2015.40.
17. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American society of echocardiography. J Am Soc Echocardiograph. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
18. Perez AV, Doehner W, Haehling S, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2010;141(1):39-43. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.146.
19. Haviv-Yadid Y, Segal Y, Dagan A, et al. Mortality of patients with rheumatoid arthritis requiring intensive care: a single-center retrospective study. Clin Rheumatol. 2019;38(11):3015-23. doi:10.1007/s10067-019-04651-w.