

Rheumatoid arthritis and cardiovascular pathology

Saule Abisheva¹, Nurlan Batpenov², Zhadra Amangeldiyeva¹, Kanagat Abdiramashева³

¹Department of Internship General Practice, Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

²Arthrology Department, Scientific and Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Astana, Republic of Kazakhstan

³Department of Propaedeutics and Internal Diseases, Akhmed Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 2018-01-17

Accepted: 2018-02-22

UDC: 616.1

J Clin Med Kaz 2018;1(47):8-13

Corresponding Author: Zhadra Amangeldiyeva, Department of Internship General Practice, Astana Medical University. Address: 14-498 Sauran Street, Astana, Republic of Kazakhstan. Tel.: 87057627637
E-mail: Zhadra_82@mail.ru

Abstract

The article discusses the problematic issues of cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. The latest data on the influence of traditional risk factors for cardiovascular pathology, autoimmune chronic inflammation, antirheumatic drugs on the development of cardiovascular complications are provided.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, traditional risk factors, autoimmune inflammation

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ ЖӘНЕ ЖҮРЕК ҚАН ТАМЫР ПАТОЛОГИЯСЫ

Абишева С.Т.¹, Батпенов Н.Ж.², Амангельдиева Ж.Б.¹, Абдирамашева К.С.³

¹Интернатура бойынша жалпы практикалық дәрігер кафедрасы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

²Артрология бөлімшесі, Травматология және ортопедия ғылыми-зерттеу институты, Астана, Қазақстан Республикасы

³Профпедевтика және ішкі аурулар кафедрасы, Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМДАМА

Мақалада ревматоидты артрит кезінде жүрек қан тамыр патологиясының өзекті сұрақтары талқыланады. Жүрек қан тамырлық асқинулардың дамуына дәстүрлі қауіп факторлардың, аутоиммунды созылмалы қабынудың, антиревматикалық препараттардың әсері туралы соңғы деректер келтірілген.

Маңызды сөздер: ревматоидты артрит, жүрек қан тамырлық патология, дәстүрлі қауіп факторлар, аутоиммунды қабыну

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Абишева С.Т.¹, Батпенов Н.Д.², Амангельдиева Ж.Б.¹, Абдирамашева К.С.³

¹Кафедра общей врачебной практики интернатуры, Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан

²Отделение артрологии, Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Астана, Республика Казахстан

³Кафедра профпедевтики и внутренних болезней, Международный казахско-турецкий университет им. Х.А.Ясауи, Туркестан, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются проблемные вопросы сердечно-сосудистой патологии при ревматоидном артрите. Приведены последние данные о влиянии традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунного хронического воспаления, противоревматических препаратов на развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая патология, традиционные факторы риска, аутоиммунное воспаление

Ревматоидты артрит кезінде жүрек қан тамыр патологиясы мәселесінің заманауи көрінісі

Ревматоидты артрит (РА) шеткі буындардың созылмалы симметриялық эрозиялық артритімен ішкі мүшелердің жүйелі иммунды қабынуымен сипатталатын этиологиясы белгісіз созылмалы аутоиммунды ауру. РА бүкіл әлемде таралуы 0,5%-дан 1-2%-ға дейін құрайды [1,2]. 2011 жылы Қазақстан Республикасында жүргізілген зерттеуде РА тіркелген науқастардың жалпы саны 100 000 адамға шаққанда 221,6 жағдайды көрсетті [3]. Қазіргі таңда ревматология саласында ревматоидты артритке байланысты бірнеше мәселелер өзекті болуда, оларды атап атсақ: ауруды ерте анықтау, клиникалық-иммунологиялық белгілердің әртүрлігі, ілеспелі аурулардың жиі кездесуі (алғашқы орында атеросклерозбен (АС) артериялық гипертензияның (АГ) ерте және жылдам дамуы), аурудың болжамын анықтау, ем тағайындау және оның әсерін бағалау, аурудың асқынулары мен науқастардың реабилитациялық шараларын ұйымдастыру. РА ауыратын науқастарда ілеспелі аурулардың ішінде жүрек қан тамыр (ЖҚТ) патологиясы шамамен әр үшінші науқаста кездеседі [4].

ЖҚТ аурулары бүкіл әлемде өлім-жітімнің негізгі себебі болып отыр. Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау Ұйымының (ДДСҰ) мәліметіне сүйенсек, ЖҚТ ауруынан 2008 жылы 17,3 миллион адам қайтыс болғаны белгілі, ал болжам бойынша 2030 жылы бұл көрсеткіш шамамен 23,6 миллионға өседі деген тұжырым бар. Сондай-ақ ЖҚТ ауруларынан өлім-жітімге ұшырауы 80% төмен және орташа деңгейлі елдерге тән, солардың қатарына Қазақстанда кіреді [5,6]. Біздің елімізде халықтың өлім-жітім себептерінің жалпы құрылымында ЖҚТ аурулары алғашқы орынның бірін алады (шамамен 27%) [7]. Сондықтан Қазақстан Республикасының Үкіметімен Денсаулық сақтау Министрлігінің басты бағыттарының бірі - ЖҚТ ауруларынан туындайтын өлім-жітіммен күресуге арналған алдын алу шараларды ұйымдастыру болып саналады.

Жүрек қан тамыр патологиясының дәстүрлі және арнайы (ревматоидты қабынуға байланысты) қауіп факторлары

Қазіргі таңда ревматология саласында РА бар науқастарда ЖҚТ ауруларының иммунопатогенезі, диагностикасы, емдеумен алдын алу шараларын зерттеудің өзектілігі жоғары. Заманауи медицинада РА - ЖҚТ қауіпінің қолайсыз бейіні ретінде қарастырылады [8]. Осы ауруда ЖҚТ патологиясы дамуына жоғары қауіп туындауына, дәстүрлі факторлардың әсерінен бөлек, РА жеке өзі – ЖҚЖ ауруларының тәуелсіз факторы ретінде санауға болады [9,10,11,12]. Яғни қауіпі өте жоғары болып дәлелденген қантты диабет (ҚД), АГ секілді аурулардан кем емес [13,14]. РА науқастарда (шамамен 50-60% жағдайда) ЖҚТ оқиғаларының ерте болуы, жүрек-қан тамырлық асқынулардың дамуымен тікелей байланыстылығы белгілі. Осы науқастарда ЖҚТ асқынуларынан (миокард инфаркты (МИ), инсульт, кенет коронарлы өлім (ККӨ)) өлім-жітімнің ерте болуының негізгі себебі ретінде қан тамырларда атеросклероздың тез үдеуімен жүректің созылмалы шамасыздығы (ЖСШ) дамуын айтуға болады [15,16,17]. Жалпы популяциямен салыстырғанда РА ауыратын

науқастарда жүректің ишемиялық ауруымен (ЖИА) ИМ дамуы 2 есеге, инсульттің 1,9 есеге, ал ЖСШ 1,8 есеге даму қауіпі жоғарылайды, тіпті аурудың ерте сатысында-ақ осылардың көрсеткіші күрт биіктейді [18].

Көптеген зерттеу жұмыстарда РА кезінде тамырлардың атеросклерозды зақымдалуына дәстүрлі қауіп факторлардың (ҚФ) маңызды орны көрсетілген. РА кезінде жиі кездесетін ҚФ - АГ, гиперлипидемия және темекі шегу жатады. РА бар науқастарда ЖҚТ жағдайлардың дамуына дәстүрлі ҚФ зерттеуге арналған метаанализдің мәліметінде, АГ, 2 типті ҚД, темекі шегу, гиперлипидемия және семіздіктің осы науқастарда ЖҚТ асқынулары 1,5-2,5 есеге қауіпі жоғарылайды деп тұжырымдалған [19].

РЕМАРКА (Ерте Белсенді Артритте Метотрексатпен Биологиялық Терапияның Ресейлік Зерттеуі) зерттеуінің нәтижесінде ерте РА бар науқастардың басым бөлігінде базисті дәрілермен ГКС қабылдағанға дейін ЖҚТ асқынулардың өте жоғары қауіп төндіруіне, дислипидемия (84%), АГ (62%), семіздік (55%), жүрек қан тамыр жүйесінің (ЖҚЖ) субклиникалық және клиникалық белгілердің болуымен тікелей байланысы дәлелденген. Сонымен ЖҚТ асқынулардың жиілігін тек ҚФ жинақталуынан деп санауға болмайды, негізгі кілттік механизм созылмалы аутоиммунды қабынудың ықпалында. Негізі РА клиникасы басталғанға дейін дәстүрлі ҚФ жинақталуы, ал кейін жүйелі ревматоидты қабыну - ЖҚТ ауруларының клиникалық белгілерінің дамуына әсер етеді. РА дебютынан кейін МИ даму қауіпі 60% жоғарылайды [15-22].

Заманауи ревматологияның тұжырымдамасы бойынша РА ауыратын науқастарда ЖҚТ қауіпінің жоғары болуының негізгі себебі ретінде АС бен созылмалы аутоиммунды қабынудың ортақ иммунопатологиялық механизмдерінің өршуі болып саналады. РА ауруында қабыну маркерлерлері созылмалы аутоиммунды қабыну процесінің белсенділігін көрсетумен қатар, соның ішінде олардың көпшілігі ЖҚТ асқынуларының предикторлары болып қарастырылады [23]. РА және АС патогенезінің ұқсастығын ескеріп, осы санаттағы науқастарда атеросклероздың иммунологиялық маркерлері зерттелуде. Оларды атап айтсақ: қабынудың жедел фазалық белоктары (С реакциялық белогы (СРБ), сарысулық амилоидты А белогы), иммунитет белсенуінің көрсеткіштері (қабынуға қатысатын цитокиндермен олардың еритін рецепторлары), эндотелилік дисфункция (Виллебранд факторы, адгезия молекуласы), органспецификалық аутоантиденелер (фосфолипидтермен төмен тығыздықты тотыққан липопротеидке антиденелер) және иммунды комплекстер [24].

РА ЖҚТ асқынулардың дамуына аурудың ауырлығының маңызы бар, яғни зақымдалған буын санының көптігі, эритроциттердің тұну жылдамдығымен (ЭТЖ) және СРБ деңгейінің жоғарылауы, буыннан тыс өзгерістердің болуы, буын қызметі шамасыздығының көрсеткіштері. Сондықтан РА ауыратын науқастардың болжамын бағалау үшін осы белгілерді ескеру керек. Қан тамырлардың атеросклерозды зақымдалуының үдеуі – қабынуға қатысатын медиаторлармен аутоантиденелердің (ревматоидты фактор (РФ), цитрулинденген белоктарға қарсы антиденелер (ЦБҚА)) гиперпродукциясымен тығыз байланысы дәлелденді. Қабынулық медиаторлар аутоиммунды процестің айқындығын арттырып тұма және жүре дамыған иммунитеттің патологиялық белсенуін, эндотелийдің дисфункциясын шақырады. Осыған орай ЦБҚА патогенездік

маңызын зерттеуге көп зейін қойылды, себебі осы антидененің гиперпродукциясы протромбинді, қабынулық медиаторлардың синтезімен, тотығу күйзелісімен, ұйқы артериясының интима-медиа комплексінің қалыңдауымен, ЖҚТ өлім-жітімнің жоғарылауымен бірлеседі. РА ауыратын науқастарда аурудың бастапқы сатысында-ақ өлім-жітімнің қауіпі жоғарылауы және осы көрсеткіш ЖҚЖ ауруларының дәстүрлі ҚФ емес, РФ серопозитивтілігіне тікелей байланысы дәлелденген зерттеулер бар. С.А.Полякованың (2007 ж) зерттеу жұмысында тамырларда АС процесінің үдемелі дамуына қан сары суындағы РФ мөлшерімен тығыз байланысы туралы айтылған. Оның зерттеуінде ұйқы артериясының пиязшығында интима-медиа комплексінің қалыңдауы серонегативті РА қарағанда серопозитивті түрінде анық айқындалды ($0,98 \pm 0,03$ мм және $0,85 \pm 0,04$ мм) [25,26].

Мutowина З. Ю., Бочкова Ю.В. (2008 ж.) ғылыми жұмыстарында ЖҚТ патологиясының үдеуіне, қабыну белсенділігінің маркерлерінен әсіресе СРБ ықпалының маңызы айтылған. Тіпті дені сау және ЖИА бар адамдарда ЖҚТ асқынулардың қауіпі жоғары болуына, атерогенез және атеротромбоз процесінде СРБ патогенездік маңызы туралы жеке зерттеулер жарияланды. СРБ - төмен тығыздықты липопротеидтермен байланысып комплемент жүйесін белсендіреді, Т және В лимфоциттердің белсенділігін жоғарылатады, макрофагтарды белсендіріп моноциттердің тіндік факторларының өнімі жоғарылатады, макрофагтардан бос радикалдардың түзілуін күшейтеді, эндотелий жасушаларының адгезия молекулаларының экспрессиясын күшейтеді. СРБ транскрипцияға жауапты кВ ядролық факторын белсендіріп арнайы қабынуға қатысатын гендердермен апоптоз механизмін күшейтеді. Оның концентрациясының аздап жоғарылауы АС процесімен байланысты тамырлардың субклиникалық қабынуын тудырады [27-29]. Ультрадыбысты зерттеуде қан тамырлардың атеросклерозды зақымдалуы (интима-медиа комплексінің қалыңдауы), АС түймедақтардың болуы және СРБ концентрациясымен байланысы дәлелдеген жұмыстар бар [30,31].

Иммунды жүйенің созылмалы белсенуінде «қабынулық» (ісік некрозының α факторы (И α Ф), ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17) цитокиндердің гиперпродукциясы және «қабынуға қарсы» цитокиндердің (ИЛ4, ИЛ10, ИЛ11 рецепторының антогонисті, β қауіп факторының трансформациялаушы) салыстырмалы шамасыздығы болады. Цитокинді жүйенің дисбалансына АС негізін құрайтын қан тамырлық бұзылыстар болады: эндотелилік дисфункция, вазоконстрикция, липидтермен липопротеидтердің асқын тотықтануы, гиперкоагуляция, ең соңында АС түзілумен тұрақсыздануынан ЖҚТ асқынулардың дамуы [32-35].

РА бар науқастарда гипергомоцистеинемияның интима-медиа комплексінің қалыңдауымен коронарлық кальций жоғары деңгейімен бірлесуі анықталды. Сондай-ақ тұрақты түймедақтары бар науқастарда тұрақсызға қарағанда гомоцистеиннің концентрациясында айтарлықтай айырмашылығы болған [36].

Дені сау адамдармен салыстырғанда РА бар науқастарда гиперкоагуляция маркерлерінің (фибриноген, плазминогеннің тіндік активаторы, плазминоген-1 тіндік активаторының ингибиторы, Д-димер, фон Виллебранд факторы) концентрациясы жоғары болады, ал

эпидемиологиялық мәліметтерге сүйенсек, бұл маркерлер ЖҚТ асқынуларының дамуына жоғары қауіп тудырады. РА науқастарға АС үдеуімен (ұйқы артериясының ультрадыбысты зерттеуде) қанда несеп қышқылының жоғарылауымен, қалқанша бездің қызметінің төмендеуімен байланысы анықталған [37-39].

РА кезінде атеросклерозға байланысты ЖҚТ патологиясына: тәж артерияларының көптеген зақымдалуы, коронарлы синдромның ерте рецидивтері, МИ бірінші рет дамығанда өлім-жітіммен аяқталуы, «симптомсыз» МИ жиілеуі, РА клиникалық белгілері пайда болғанға дейін МИ («симптомсыз» түрінде қоса) даму қауіпінің жоғарылауы, ЖҚТ ауруларының қабыну белсенділігімен байланысы (ЭТЖ және СРБ тұрақты жоғарылауы, буыннан тыс белгілердің болуы), қан тамырлардың «субклиникалық» атеросклерозды зақымдалуы (эндотелий дисфункциясы, ұйқы артериясының интима-медиа комплексінің ені қалыңдауы, тәж артериясының кальцификациясы), тәж артерияларының патоморфологиялық зерттеуінде тамыр қуысының критикалық стенозынан бұрын атеросклерозды түймедақтардың тұрақсыздығымен тамырлардың айқын қабынуы сипатты [40-42].

Сондай-ақ РА болатын аурушандықпен өлім-жітімнің себебі болып, ЖҚЖ басқа ауруларының да өз үлесі бар, атап айтсақ олар – ишемиялық емес жүрек шамасыздығы, микроваскуляциялық дисфункция, кардийлік автономды нейропатия (Q-T интервалының ұзаруы, жүрек ырғағы түрленгіштігінің төмендеуі), жүрек ырғағының бұзылуы. РА болатын ЖСШ негізгі себебі ретінде миокардит, микроциркуляциялық арнаның патологиясымен тәж артерияларының васкулитін де кіргізуге болады [43-45]. Осы науқастарға ЖСШ аз симптомды ағымы тән. ЖСШ предикторы болып миокардтың дисфункциясы болып табылады: жиірек сол жақ қарынша миокардының диастолалық қызметінің бұзылуы, жүрек шығарымының фракциясы төмендеуімен сол қарынша миокардының ұлғаюымен көрінеді. РА бар науқастарда ЖСШ – АГ, темекі тарту, РА ұзақтығы және жүйелі белгілердің болуымен, қабыну маркерлерімен байланысы байқалды [46].

РА кезінде қолданылатын кейбір дәрімектер қан тамырларға теріс әсерін көрсетеді, яғни қан ұюына, артериялық қысымның реттелуіне де, мысалы стероидты емес қабынуға қарсы дәрімектер (СЕҚҚД) тромбоздың жиіленуін тудырады [47]. Ал ГКС ревматикалық аурулардың емінде өзектілігі кең және ЖҚЖ әсері бар екендігі белгілі. ГКС қабылдаған науқастарда жүрек шамасыздығымен жедел коронарлы синдромның жиілігі арттады. Сонымен қатар ГКС дәстүрлі ҚФ (глюкоза мен инсулиннің метаболизмін бұзады, артериялық қан қысымын жоғарылатады, дене салмағын көбейтеді) жинақталуын тудырады. Алайда ГКС төмен мөлшерінде (тәуілігінде 7,5 мг) базисті қабынуға қарсы дәрімектерімен (БҚҚД) қосарланған емінде аурудың белсенділігі төмендеуімен қатар эндотелилік қызметін жақсаруына, инсулинрезистенттіліктің төмендеуіне, атерогенді индекстің жақсаруына (антиатерогенді әсер) алып келеді [48,49].

РА аутоиммунды қабынумен ЖҚТ асқынуларын тудыратын атеросклерозды алдын алу үшін, ауруды модификациялаушы әрі ЖҚТ қауіпімен де күресетін тиімді қабынуға қарсы дәрімектерді тағайындау қажет. Ірі эпидемиологиялық зерттеуде РА жоғары белсенділігі ЖҚТ жоғары қауіпімен бірлесе, БҚҚД (метотрексат -

MT) және генді инженериялық биологиялық дәрмектерді (ГИБД- ИнаФ ингибиторлары) қабылдау үстінде ЖҚТ асқынуларының төмен көрсеткішімен бірлеседі. Соңғы 20 жылда РА емінің қағидаларында Treat to target-T2T (мақсатқа жеткенше емдеу) аурудың төмен белсенділігін қамтамасыз ету арқылы жалпы өлім-жітімнің саны азайды. Бұл емдік ереже - РА бастапқы сатысынан ремиссияға қол жеткізуді көздеуге негізделген. Осы қағида бойынша MT монотерапиясы жеткіліксіз болғанда, MT және ГИБД қосарлаған ем жүргізіледі. T2T қағидасын аурудың бастапқы сатысынан қолдануды клиникалық тәжірибеге енгізгеннен бастап, РА белсенділігімен ауырлығы азайды. Алайда T2T қағидасының ЖҚТ асқынуларға әсері қалай болатыны әлі толық зерттелмеді [50,51]. Бүгінгі таңда MT – РА клиникалық белсенділігін төмендетумен қатар ЖҚТ қауіпті де азайтатыны көрсетілген [52]. MT қабынумен атерогенездің маркерлері - қабынулық цитокиндерді - ИЛ1, ИЛ6, ИнаФ түзілуін азайтады [53]. Бірақ MT қанда гомоцистеиннің мөлшерін арттырады, ал оның әсер ету механизміне келсек, эндотелий жасушаларына токсиндік әсерін тигізеді, төмен тығыздықты липопротеидтердің (ТТЛП) тотығуын күшейтеді, қабынулық ТТЛП түзілуіне септігін тигізеді және коагуляциялық қасиетке ие. S. Morgan, A. van Ede және басқа авторлардың жұмыстарында MT фоль қышқылымен бірге қабылдағанда гомоцистеиннің деңгейі төмендеп қандағы концентрациясы реттеледі [54,55]. Сондықтан фоль қышқылының да ЖҚТ асқынуларымен күресуде маңызды орны бар.

Қорытынды

РА бар науқастарда ЖҚТ асқынуларды алдын алу өте күрделі мәселе болып саналады. Бұл мәселе ревматолог, кардиолог, терапевт, жалпы тәжірибелі дәрігерлер және т.б. мамандардың бірлесіп жұмыс жасауын талап етеді. Осыған орай Ресей, Ұлыбритания және басқа шетелдерде Европалық антиревматикалық лиганың нұсқауларын және жеке зерттеулерді ескеріп РА бар науқастарда ЖҚТ асқынулардың даму қауіпін төмендетуге бағытталған түрлі шаралар ұйымдастырылуда. Өкінішке орай біздің елімізде РА бар науқастарда ЖҚТ патологиясын диагностикалау, емдеу және алдын алу мәселелерін қамтитын ғылыми жұмыстар, бағдарламалар жеткіліксіз. Осыған орай, қауіпі өте жоғары дәлелденген басқа аурулар секілді (ҚД2 түрі, АГ), РА бар науқастарда ЖҚТ асқынуларына қарсы агрессивті шараларды ұйымдастыру қажет. Бұл сұрақтарды шешу - ең алғашқы орында РА бар науқастарда дәстүрлі ҚФ анықтау, жүрек-тамырлы жалпы қауіпін бағалау, аутоиммунды қабынуды мұқият бақылау, осы ауруда тағайындалатын аса қауіпті дәрілерді (ГКС, СЕҚҚД және т.б.) дұрыс тиімді қолданудан басталады. Сонымен қорыта келсек, РА бар науқастарда ЖҚТ патологиясын алдын алумен емдеу үшін, отандық ревматологияда теориялық және тәжірибелік маңызы бар көптеген әдістер жасалу қажет.

Disclosures: There is no conflict of interest for all authors.

Әдебиеттер тізімі

1. Nasonov E.L. *Revmatologija: nacional'noe ruvodstvo* (Rheumatology: National guide) [in Russian]. Moscow: Geotar-Media; 2008. 720 p.
2. Mazurov V.I. *Klinicheskaja revmatologija: rukovodstvo dlja prakticheskix vrachej* (Clinical rheumatology: a guide for practitioners) [in Russian]. Saint-Peterburg: Foliant; 2011. 520 p.
3. Togizbaev G.A., Shamitekov I.M., Bermagambetova G.N. *Rasprostranennost' i social'naja znachimost' revmatoidnogo artrita v Respublike Kazahstan* (Prevalence and social significance of rheumatoid arthritis in the Republic of Kazakhstan) [in Russian]. *Materialy I Evrazijskogo kongressa revmatologov*. Almaty; 2012, pp.102-104.
4. Parodi M. et al. Comorbidities in rheumatoid arthritis: analysis of hospital discharge records. *Reumatismo*. 2005;57:154-160.
5. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2010. 162 p.
6. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2013. 163 p.
7. Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., et al. *Rasprostranennost' faktorov riska osnovnyh SSZ sredi zhitelej JuKO* (Prevalence of risk factors for major cardiovascular diseases among residents of the South Kazakhstan region) [in Russian]. *Vestnik KAZNMU*. 2011; 2:76-80.
8. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:607-613.
9. Kaplan M.J. Is rheumatoid arthritis a risk factor for cardiovascular disease? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007;3:260-261.
10. Nurmohamed M. T., et al. Rheumatic diseases as risk factors for cardiovascular disease. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2006;150:1921-1924.
11. Gonzalez A., et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann. of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:64-69.
12. Gabriel S. E. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann. of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69:61-64.
13. Peters M. J., et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61:1571-1579.
14. Van Halm V. P., et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann. of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:1395-1400.
15. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. *Ateroskleroz pri revmaticheskix zabolovanijah*. V kn.: *Revmatologija: klinicheskie rekomendacii* (Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Rheumatology: clinical guidelines) Moscow: Geotar-Media; 2010. p. 678-702.
16. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-31.
17. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48(10):1309-13.

18. Gorbunova Ju.N, Novikova D.S, Popkova T.V i dr. Kardiovaskuljarnyj risk u bol'nyh rannim revmatoidnym artritom do naznachenija bazisnoj protivovospalitel'noj terapii (predvaritel'nye dannye issledovanija REMARKA) (Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study) [in Russian]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2014;52(4):381-386.
19. 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):1-18.
20. Nasonov E.L. Problema aterotromboza v revmatologii (The problem of atherothrombosis in rheumatology) [in Russian]. *Vestnik RAMN*. 2003;7:6-10.
21. Teir J, Koduri G, Meadows A., et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology*, 2008;1-3.
22. Giles J, Post W, Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nature lin. Pract. Rheumatology*. 2006;2,6:320-329.
23. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Serdechno-sosudistye patologii pri revmatoidnom artrite: novye dannye (Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data) [in Russian]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2016;54(2):122-128.
24. Mazurov V.I., Stolov C.B., Jakusheva V.A., et al. Kardiovaskuljarnye problemy v revmatologii (Cardiovascular problems in rheumatology) [in Russian]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2006;4:28-34.
25. Barbarroja N., Perez-Sanchez C., Ouiz-Limon P., et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2706-2716.
26. Del 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;44:2737-2745.
27. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
28. Liuzzo G., Colussi C., Ginnetti F., et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFκB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? *Eur.Heart J*. 2001;22:372.
29. Nasonov. E. L. Immunologicheskie markery ateroskleroza. Antifosfolipidnyj sindrom (Immunological markers of atherosclerosis. Antiphospholipid syndrome) [in Russian]. Moscow: Littera; 2004. 278 –298p.
30. Abou-Raya A., Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5(5):331 – 337.
31. Chung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein, C.M. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol*. 2007;26(8):1228 –1233.
32. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:11-22.
33. Sattar N., McInnes I.B. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:286-292.
34. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*. 2001;11:877-87.
35. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118:3537-3545.
36. Sarwar A.B, Sarwar A., Rosen B.D., Nasir K. Measuring subclinical atherosclerosis: is homocysteine relevant? *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1667-1677.
37. Hurlimann D., Enseleit F., Ruschitzka F. Rheumatoid arthritis, inflammation and atherosclerosis. *Rheumatol*. 2004;29(8):760 – 768.
38. Desseign P.H, Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):634 – 643.
39. Desseign P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J. et al. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2007;34(5):943 – 991.
40. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722-732.
41. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. i dr. Bezbolevaja ishemija miokarda i narusheniya ritma serdca u zhenshhin s revmatoidnym artritom (Silent myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in women with rheumatoid arthritis) [in Russian]. *Klinicist*. 2013;3-4:31-40.
42. Novikova D.S., Popkova T.V., Mach Je.S., Nasonov E.L. Opredelenie kal'cija v koronarnykh arterijah: novye vozmozhnosti stratifikacii riska razvitiya serdechno-sosudistykh oslozhnenij u pacientov s autoimmunnymi zabelevanijami (Calcium evaluation in coronary arteries: new possibilities of cardiovascular complications risk stratification in patients with autoimmune diseases) [in Russian]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2009;47(3):60-66.
43. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. et al. Vzaimosvjaz' kardiovaskuljarnykh faktorov riska s rigidnost'ju arterial'noj stenki u zhenshhin s vysokoj aktivnost'ju revmatoidnogo artrita (Calcium evaluation in coronary arteries: new possibilities of cardiovascular complications risk stratification in patients with autoimmune diseases) [in Russian]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2012;8(6):756-765.
44. Voskuyl A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl. 4:iv4-7.
45. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. i dr. Vzaimosvjaz' velichiny intervala QT i kardiovaskuljarnykh faktorov riska u zhenshhin s revmatoidnym artritom. (The correlation between QT interval and cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis) [in Russian]. *Klinicist*. 2013;(1):30-6.

46. Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V. i dr. Diastolicheseskaja disfunkcija levogo i pravogo zheludochkov u bol'nyh rannim revmatoidnym artritom do naznachenija bazisnoj protivovospalitel'noj terapii (Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of the basic anti-inflammatory therapy) [in Russian]. *Terapevticheskij arhiv*. 2015;87(5):16-23.
47. Nasonov E.L. Ciklooksigenaza2 i kardiovaskuljarnaja patologija (Cyclooxygenase 2 and cardiovascular pathology) [in Russian]. *Serdce*. 2004;4:209–212.
48. Roubille C., Richer V., Startino T. et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-489.
49. Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman, CJA et al. Influence glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:842 – 845.
50. Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. i dr. Proekt rekomendacij po lecheniju revmatoidnogo artrita. Obshherossijskoj obshhestvennoj organizacii. Associacija revmatologov Rossii 2014 (Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All Russian Public organization. Association of Rheumatologists of Russia) [in Russian]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2014(chast' 1);52(5):477-494.
51. Humphreys J.H., Warner A., Chipping J. et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1296-1301.
52. Popkova T.V., Novikova D.S., Gasparyan A.Y., Nasonov E.L. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-1910.
53. Nasonov E.L. Metotreksat:perspektivy primeneniya v revmatologii. (Methotrexate: prospects of application in rheumatology) [in Russian]. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p.
54. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):658–665.
55. Morgan S.L., Baggott J.E., Refsum H., Ueland P.M. Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. *Clin.Pharmacol.Ther*. 1991;50(5Pt1):547–556.

How to cite this article: Saule Abisheva, Nurlan Batpenov, Zhadra Amangeldiyeva, Kanagat Abdiramasheva. Rheumatoid arthritis and cardiovascular pathology [in Kazakh]. *J Clin Med Kaz*. 2018; 1(47):8-13