

**К.С. Узун<sup>1</sup>**  
**В.В. Батушкін<sup>1</sup>**  
**А.М. Гнилорибов<sup>2</sup>**  
**Д.Ю. Узун<sup>2</sup>**  
**М.В. Кузеванова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Київський медичний  
університет

<sup>2</sup>Національний інститут  
серцево-судинної хірургії  
НАМН України ім. М. Амосова

<sup>3</sup>Донецький національний  
медичний університет

#### Ключові слова:

ревматоїдний артрит,  
серцево-судинні  
захворювання, серцева  
недостатність, міокардит,  
дисфункція міокарда,  
ехокардіографія  
з відстеженням спеклів.

# ІШЕМІЧНІ ТА НЕІШЕМІЧНІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. І. КЛІНІЧНІ І СУБКЛІНІЧНІ ЗМІНИ У МІОКАРДІ, ПОШИРЕНІСТЬ ТА ТЯЖКІСТЬ АТЕРОСКЛЕРОЗУ, ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТРАДИЦІЙНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ, РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

У роботі наведено аналіз літератури про причини суттєвого (приблизно на 50%) підвищення ризиків серцево-судинних подій у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Показано, що поширеність та тяжкість коронарних бляшок більші при РА, а частота інфаркту міокарда на 70% вища, ніж у загальній популяції. У той же час за смертність у пацієнтів із РА відповідають інші механізми, а традиційні фактори ризику мають суттєво менше значення при цій патології. Ризик інфаркту міокарда при РА пов'язаний не з активністю захворювання, а з рівнями С-реактивного білка. Субклінічні зміни у міокарді хворих на РА включають зниження систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, високу частоту безсимптомного перикардиту, ранню дисфункцію міокарда. Ехокардіографія з відстеженням спеклів корелює з біомаркерами активності артриту. Роль системного запалення в розвитку неішемічної хвороби серця вивчено недостатньо, хоча в поодиноких роботах за допомогою магнітно-резонансної та позитронно-емісійної комп'ютерної томографії виявлено збільшення запалення міокарда та фіброзу. До останнього часу не визначено, який з неішемічних станів серцевої недостатності є більш поширеним у пацієнтів з РА.

#### ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) належить до аутоімунних захворювань суглобів, яке уражує 0,5–1,0% населення світу. РА не обмежується суглобами, але часто уражує внутрішні органи. Ці позасуглобові супутні захворювання відповідають за зменшення тривалості життя. У пацієнтів з РА відмічають приблизно на 50% підвищений ризик виникнення серцево-судинних подій [1] та серцево-судинної смерті [2].

Хвороби серця, які зазвичай виникають при РА, можна класифікувати на дві великі категорії. Одна категорія належить до ішемічних захворювань серця, що призводить до недостатнього кровопостачання серцевого м'яза коронарними артеріями, патогенний стан, який називають ішемічною хворобою серця. Механічно в процесі атеросклерозу атеросклеротичні бляшки звужують просвіт артерій, викликаючи зменшення кровотоку. Розрив атеросклеротичних бляшок може спричинити утворення тромбів, які можуть локально блокувати коронарні судини та при-

звести до гострого коронарного синдрому. Недостатне надходження кисню до міокарда може спричинити дисфункцію або загибель кардіоміоцитів, клітин, що відповідають за скорочувальну діяльність серцевого м'яза.

Клінічні прояви ішемічної хвороби серця пов'язані зі ступенем ішемії. У менш гострій формі зменшення кровопостачання може призвести до стенокардії, кардіоміопатії або аритмії. У більш гострій формі повна закупорка більших артерій може спричинити інфаркт міокарда та раптову серцеву смерть.

Аномалії серця, що виникають за відсутності ішемічної хвороби, називають неішемічними захворюваннями серця. Як правило, неішемічні хвороби серця з часом розвиваються повільно і пов'язані зі змінами клітинного складу та архітектури серцевого м'яза. Кардіоміопатії є найпоширенішим типом неішемічної хвороби серця, при якій шлуночки стають збільшеними і жорсткими. У разі розширеної кардіоміопатії захворювання може бути спровоковано

внутрішньосерцевими або позасерцевими факторами. Дилатаційна кардіоміопатія часто прогресує і у підсумку потребує трансплантації серця на останній стадії захворювання. Фенотип дилатаційної кардіоміопатії може бути наслідком поточних запальних процесів у міокарді. Запалення в серці також може впливати на перикард (перикардит) і спричиняти надмірне накопичення рідини. Усі ці придбані патогенні умови серцево-судинної системи можуть виникнути у пацієнтів з РА.

### СУБКЛІНІЧНІ ЗМІНИ У МІОКАРДІ ХВОРИХ НА РА

У більшості пацієнтів з РА протягом багатьох років не відмічають серйозних серцевих проявів. Проте їхні серця можуть відчувати субклінічні та безсимптомні зміни. Різні неінвазивні засоби візуалізації забезпечують точне розуміння структури і функції серцево-судинної системи. Дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця та позитронно-емісійної томографії (ПЕТ-КТ) у пацієнтів з РА без діагнозу серцево-судинних захворювань продемонстрували, що у близько половини з них виявлено ознаки серцевого фіброзу або запалення [3, 4].

У пацієнтів з РА зазвичай відмічають порушення скорочувальної функції. Зниження систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка виявлено у 50% пацієнтів з РА без клінічних ознак серцевих захворювань [5]. Ехокардіографічні дослідження продемонстрували високу частоту безсимптомного перикардиту і залучення клапанів серця [6].

Рання дисфункція міокарда у хворих на РА може бути виявлена швидше за допомогою ехокардіографії з відстеженням спеклів. О. Venasca та співавторами [7] проведено дослідження, яке включало пацієнтів віком 25–55 років з принаймні 5-річною історією серопозитивного РА без відомих серцево-судинних захворювань. Стандартна ехокардіографічна оцінка функції міокарда у пацієнтів з РА без ознак серцево-судинних захворювань передбачає мінімальні зміни систолічної функції лівого шлуночка (за фракцією викиду за Teicholz) та діастолічної функції (за показником  $E/e'$ ). Метод відстеження спеклів (спекл-трекінг) міокарда дозволив виявити порушення параметрів поздовжнього стрейну, що корелює з біомаркерами та клінічними характеристиками РА [7]. Тому доцільно застосовувати у діагностиці дисфункції міокарда не тільки стандартну двовимірну ехокардіографію, а й метод спекл-трекінгу. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка відзначено достовірно менші величини поздовжньої та циркулярної систолічної деформації лівого шлуночка (в середньому на 22,7 та 26,9% відповідно) порівняно з такими у хворих без серцевої недостатності. При цьому у данних пацієнтів при фізичному навантаженні не відмічено прискорення поздовжньої систолічної та діастолічної деформації лівого шлуночка [8].

РА спричиняє субклінічні зміни також у коронарній мікроциркуляції [9]. Вимірювання резерву міокардіального потоку показали, що у третини пацієнтів з РА без клінічних серцево-судинних епізодів розвинула-

ся серцева мікросудинна дисфункція [10]. Крім того, за відсутності атеросклеротичного ураження артерій пацієнти з РА виявили вищі поширеність, ступінь та тяжкість усіх типів коронарних бляшок, вимірюючи за допомогою комп'ютерної ангіографії [11]. Слід зазначити, що пацієнти з РА вдвічі частіше переживають епізоди тихого (нерозпізаного) інфаркту міокарда [12]. Ці субклінічні зміни в міокарді та коронарній системі пацієнтів з РА можуть бути причиною серйозних ішемічних та неішемічних ускладнень під час спостереження.

### СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ РА

Клінічні прояви серцевої недостатності при РА відрізняються від таких у населення без РА. У випадках серцевої недостатності у пацієнтів з РА відмічається значно вища смертність, незважаючи на кращу серцеву функцію та нижчий артеріальний тиск [13]. Ішемічна хвороба серця є важливою причиною серцево-судинної смерті у хворих на РА. Ризик розвитку артеріальної (включаючи периферичну та коронарну) хвороби або інфаркту міокарда при РА порівнянний із ризиком цукрового діабету [14, 15]. Близько 70% усіх ризиків серцево-судинних захворювань можна віднести до традиційних факторів ризику та характеристик РА разом узятих. Зокрема, 49% випадків серцево-судинних захворювань пов'язані з факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, тоді як 30% — з клінічними змінами, характерними для РА [16].

Спостереження хворих на РА з інфарктом міокарда продемонстрували гірші довгострокові результати порівняно з особами без РА [17] і більш високий ризик смерті протягом 30 днів [18]. У пацієнтів з РА ризик раптової серцевої смерті в 2 рази підвищується, але вони рідше повідомляють про симптоми стенокардії [19]. У загальній популяції раптова серцева смерть зазвичай спричинена аритміями, що є результатом електрофізіологічних відхилень в роботі серця. У пацієнтів з раннім артритом не виявлено підвищення частоти подовженого інтервалу  $Q-Tc$ , що є показником аритмогенного фенотипу [20, 21]. Згодом у пацієнтів з РА поступово розвиваються пролонгації  $Q-Tc$ , однак це не пов'язано із їх серцево-судинною смертністю [22].

Існує припущення, що підвищена частота неішемічної серцевої недостатності головним чином відповідає за надмірну смертність у пацієнтів з РА [23]. Однак залишається визначити, які з неішемічних станів серцевої недостатності є більш поширеними у пацієнтів з РА.

### ФАКТОРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА РА

Розвиток серцево-судинної захворюваності та смертності залежить від традиційних факторів ризику, таких як вік, стать, гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія, куріння, ожиріння, гіподинамія, особистий анамнез та генетика. Традиційні серцево-судинні фактори ризику (крім тютюнопаління та фізичної активності), як правило, однаково поширені серед пацієнтів з РА та населення світу [24]. Діагностована гі-

пертензія або цукровий діабет 2-го типу асоціюються з майже вдвічі підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності у пацієнтів з РА [25]. Як не дивно, вплив деяких традиційних факторів ризику (наприклад чоловіча стать, куріння або низька фізична активність) суттєво менший при РА порівняно з когортами, що не мають РА [26, 27]. Крім того, повідомляється про підвищення серцево-судинної захворюваності у пацієнтів з РА навіть з факторами низького ризику, такими як низький рівень холестерину [28] або низький індекс маси тіла [29]. Ці парадоксальні спостереження свідчать про те, що різні патогенні механізми відповідають за серцево-судинну захворюваність та смертність у пацієнтів із РА порівняно із загальною популяцією.

### РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ В УРАЖЕННІ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РА

Поширена думка, що при РА запалення високого ступеня є ключовим пусковим механізмом каскаду патогенних подій, що призводять до загрозливих для життя серцево-судинних захворювань. Клінічні дані підтверджують, що системне запалення підвищеним рівнем сироваткового С-реактивного білка (СРБ) є незалежним прогностичним біомаркером серцево-судинної смерті у пацієнтів з РА [30]. Насправді кожен період підвищеної активності захворювання в суглобах підвищує серцево-судинний ризик на 7% [31], тоді як низька активність захворювання знижує ризик першої серцево-судинної події [32]. На молекулярному рівні прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-а), інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-17) були пов'язані із запаленням при РА і з патогенезом хвороби серця.

Атеросклероз асоціюється з місцевим запаленням у стінці судини і може посилюватися через системне запалення. У гомеостатичних умовах функція судин підтримується ендотелієм, виробляючи вазоактивні фактори, такі як оксид азоту. Запалення знижує біодоступність оксиду азоту та сприяє утворенню активних форм кисню. Крім того, різні медіатори запалення знижують ендотеліальну бар'єрну функцію та підвищують вироблення хемокінів та молекул адгезії, які активують циркулюючі лейкоцити та зумовлюють утворення атеросклеротичних бляшок. Вважається, що хронічне запалення причетне до розвитку атеросклерозу у хворих на РА. Вимірювання товщини каротидної інтими, що є сурогатним маркером атеросклерозу, продемонструвало, що рівні запальних маркерів у сироватці крові корелювали із субклінічним показником атеросклеротичної хвороби у пацієнтів з РА [33]. Більш детальний аналіз сонних артерій за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД) показав, що у пацієнтів з активним РА бляшки більш нестабільні [34]. КТ-ангіографічний аналіз підтвердив наявність більш вразливих бляшок у коронарних артеріях хворих на РА з більш активним захворюванням [35]. Крім того, виявлено підвищену ригідність аорти (що є наслідком дисфункції ендотелію) у пацієнтів з РА з підвищеним рівнем СРБ, що свідчить про системне запалення [36]. Клінічні дані додатково підтвердили, що підвищені запальні маркери, а також

підвищена активність захворювання пов'язані з підвищеним ризиком розвитку гострих коронарних подій у пацієнтів з РА [37]. Цікаво, що ризик інфаркту міокарда при РА пов'язаний не з активністю захворювання, а з рівнем СРБ [38]. У сукупності ці опубліковані дані свідчать про те, що хронічне запалення високого ступеня є ключовим фактором, що зумовлює розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця у хворих на РА.

### ЗАПАЛЕННЯ ТА НЕІШЕМІЧНІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ

На відміну від добре описаного внеску системного запалення в розвиток атеросклерозу, його роль у розвитку неішемічної хвороби серця менш вивчена. Активні запальні процеси в серці можуть призвести до надмірного фіброзу міокарда, що спричиняє жорсткість шлуночків і, таким чином, викликає систолічну та діастолічну дисфункцію та серцеву аритмію. Дані МРТ та ПЕТ-КТ серця підтвердили кореляцію між активністю захворювання РА та збільшенням вираженості запалення міокарда та фіброзу [39]. Структурні зміни міокарда, що виявлені при МРТ серця, також корелюють з діагностичними маркерами системного запалення. Крім того, висока активність захворювання та підвищений рівень СРБ були пов'язані із збільшенням поширеності діастолічної серцевої недостатності [40]. Велике когортне дослідження підтвердило, що висока активність захворювання та підвищений рівень запальних маркерів асоціюються з підвищеним ризиком неішемічної серцевої недостатності (у тому числі зі збереженою фракцією викиду) у пацієнтів з РА [41]. Відповідно до цих спостережень у пацієнтів з РА і низькою активністю захворювання виявляли незмінені структуру та функції серцевого м'яза [42, 43]. Можна було б очікувати, що системне запалення високого ступеня відповідає за кінцеву серцеву недостатність, неішемічну раптову серцеву смерть та загальну серцеву смертність при РА, проте підтверджувальні клінічні дані поки відсутні.

### РОЛЬ НОВИХ МЕТОДІВ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ РА

В останні роки роль фракції викиду лівого шлуночка (EF) як золотого стандартного параметра для оцінки систолічної функції була поставлена під сумнів, і багато зусиль було зосереджено у клінічній валідації нових неінвазивних інструментів для вивчення скоротливості міокарда. Покращення точності ехокардіографії з відстеженням спеклів зумовило проведення великого обсягу досліджень, що показують здатність двовимірного штаму долати обмеження EF при більшості первинних та вторинних захворювань серця. У даний час глобальний поздовжній штамп (GLS) вважається найбільш точним і чутливим параметром для оцінки ранньої дисфункції лівого шлуночка.

Візуалізація деформації міокарда — це вдосконалений метод ехокардіографії, що вимірює деформацію міокарда під час скорочення та розслаблення [44]. Вимірювання деформації виражається як процентна зміна розміру об'єкта від однієї часової точки до іншої і може бути виконане за допомогою методики, що на-

зивається ехокардіографією з відстеженням спеклів (speckle-tracking echocardiography — STE), яка використовує спеціалізоване програмне забезпечення для відстеження акустичних маркерів у стандартних двовимірних (2D) зображеннях масштабу сірого [45].

Аномалії деформації були охарактеризовані для широкого діапазону серцево-судинних захворювань [46], і виявлено, що візуалізація деформацій є чутливою для виявлення порушення систолічної функції при деяких захворюваннях, що викликають клінічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду шлуночків ( $\geq 50\%$ ). Тому порушена шлуночкова деформація може бути використана як маркер раннього та субклінічного серцево-судинного захворювання [47]. Візуалізація деформації міокарда може бути придатною для раннього виявлення серцево-судинного захворювання при РА [48].

Стандартна ехокардіографічна оцінка функції міокарда є методом, що залежить від дослідника та кута, зі значними обмеженнями для оцінки мінімальних субклінічних змін. Ехокардіографія з відстеженням спеклів значною мірою виявила початкову дисфункцію міокарда у хворих на РА без явних серцево-судинних захворювань. Це корелює з клінічними характеристиками РА та маркерами пошкодження серця [49].

Значна частина пацієнтів із безсимптомним РА без анамнезу серцевої патології має субклінічну систолічну дисфункцію лівого шлуночка, виявлену за допомогою спекл-ехокардіографії та визначену як низький глобальний поздовжній штамп (GLS) та/або низький глобальний окружний штамп (GCS).

У деяких дослідженнях у пацієнтів з РА без серцево-судинних захворювань відмічали порушення систолічної поздовжньої деформації лівого та правого шлуночка, виміряне за допомогою STE, порівняно з відповідними пацієнтами з нормальною серцевою функцією та без факторів ризику РА або серцево-судинних захворювань [50]. Аномалії деформації були пов'язані з маркерами тяжкості РА. Ці дані свідчать про те, що субклінічне захворювання міокарда може відмічатися у пацієнтів з РА до розвитку симптоматичного серцево-судинного захворювання. Візуалізація деформацій за допомогою STE може бути ефективним інструментом для виявлення субклінічного серцево-судинного захворювання та виявлення пацієнтів з РА із підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності. Але слід визнати, що таких робіт недостатньо для того, щоб визнати це аксіомою.

На різні структури серця може впливати запалення, пов'язане з РА, причому найбільш частими ураженнями є порушення провідності, а потім перикардит, кардіоміопатія та захворювання клапанів. У дослідженні F. Atzeni та співавторів (2019), в якому брали участь 30 хворих на РА, з використанням ехокардіографії з відстеженням спеклів продемонстровано порушення поздовжньої деформації міокарда лівого шлуночка у хворих на РА за відсутності будь-яких клінічних чи інших ехокардіографічних доказів серцево-судинних захворювань [51]. Результати свідчать про те, що запалення пов'язане зі змінами міокарда, оскільки воно повертається до здорового рівня контролю після терапії анти-ФНП препаратами. В ін-

шому дослідженні вивчено ранню дисфункцію міокарда у хворих на РА за допомогою ехокардіографії з відстеженням спеклів [52]. Було показано, що стандартна ехокардіографічна оцінка функції міокарда є методом, що залежить від дослідника та кута, зі значними обмеженнями для оцінки мінімальних субклінічних змін. Ехокардіографія з відстеженням спеклів виявила суттєву початкову дисфункцію міокарда у хворих на РА без явних серцево-судинних захворювань. Це корелювало з клінічними характеристиками РА та маркерами пошкодження серця.

## ВИСНОВКИ

1. Ризики серцево-судинних подій у хворих на РА суттєво підвищені (приблизно на 50%).
2. У хворих на РА більші поширеність та тяжкість коронарних бляшок та на 70% вища частота розвитку інфаркту міокарда, ніж в загальній популяції. Ризик інфаркту міокарда при РА пов'язаний не з активністю захворювання, а з рівнями СРБ.
3. За смертність у пацієнтів із РА відповідають інші механізми, ніж у загальній популяції, а традиційні фактори ризику мають суттєво менше значення при РА.
4. Ехокардіографія з відстеженням спеклів є одним із найкращих неінвазивних методів вивчення ураження міокарда у хворих на РА. Зміни показників ехокардіографії з відстеженням спеклів корелюють з біомаркерами активності РА.
5. Субклінічні зміни у міокарді хворих на РА включають зниження систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, високу частоту безсимптомного перикардиту, ранню дисфункцію міокарда.
6. До останнього часу не визначено, який з неішемічних станів серцевої недостатності є більш поширеним у пацієнтів з РА.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. (2012) Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* Vol. 71: 1524–9.
2. Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* Vol. 59: 1690–7.
3. Ntusi N.A.B., Piechnik S.K., Francis J.M. et al. (2015) Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: insights from CMR T1 mapping. *JACC Cardiovasc Imaging.* Vol. 8: 526–36.
4. Amigues I., Tugcu A., Russo C. et al. (2019) Myocardial inflammation, measured using 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography, is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Vol. 71: 496–506.
5. Aslam F., Bandeali S.J., Khan N.A. et al. (2013) Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res.* Vol. 65: 534–43.
6. Corrao S., Messina S., Pistone G. et al. (2013) Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* Vol. 167: 2031–8.
7. Benacka O., Benacka J., Blazicek P. et al. (2017) Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl. Med. J. Vol.* 118(1): 28–33.
8. Коваленко В.М., Несукай О.Г. (2015) Оптимізація діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом використання спекл-трекінг ехокардіографії. *Укр. кардіол. журн., Т. 5:* 43–49.

9. **Kerekes G., Soltész P., Nurmohamed M.T. et al.** (2012) Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* Vol. 8: 224–34.
10. **Amigues I., Russo C., Giles J.T. et al.** (2019) Myocardial microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis quantitation by  $^{13}\text{N}$ -ammonia positron emission tomography/computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging.* Vol. 12: e007495.
11. **Karpouzas G.A., Malpeso J., Choi T.-Y. et al.** (2014) Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 73: 1797–804.
12. **Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al.** (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* Vol. 52: 402–11.
13. **Davis J.M., Roger V.L., Crowson C.S. et al.** (2008) The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* Vol. 58: 2603–11.
14. **Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. et al.** (2011) The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 70: 929–34.
15. **Agca R., Hopman L.H.G.A., Laan K.J.C. et al.** (2020) Cardiovascular event risk in rheumatoid arthritis compared with type 2 diabetes: a 15-year longitudinal study. *J. Rheumatol.* Vol. 47(3): 316–324.
16. **Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. et al.** (2011) The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 70: 929–34.
17. **McCoy S.S., Crowson C.S., Maradit-Kremers H. et al.** (2013) Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* Vol. 40: 605–10.
18. **Van Doornum S., Brand C., King B. et al.** (2006) Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Vol. 54: 2061–8.
19. **Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al.** (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* Vol. 52: 402–11.
20. **Chauhan K., Ackerman M.J., Crowson C.S. et al.** (2015) Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 33: 84–9.
21. **Turk S.A., Heslinga S.C., Dekker J. et al.** (2017) The relationship between cardiac conduction times, cardiovascular risk factors, and inflammation in patients with early arthritis. *J. Rheumatol.* Vol. 44: 580–6.
22. **Chauhan K., Ackerman M.J., Crowson C.S. et al.** (2015) Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 33: 84–9.
23. **Nicola P.J., Crowson C.S., Maradit-Kremers H. et al.** (2006) Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Vol. 54: 60–7.
24. **Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S. et al.** (2008) Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 67: 64–9.
25. **Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M. et al.** (2015) The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* Vol. 10: e0117952.
26. **Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S. et al.** (2008) Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 67: 64–9.
27. **Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M. et al.** (2015) The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* Vol. 10: e0117952.
28. **Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al.** (2011) Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* Vol. 70: 482–7.
29. **Escalante A., Haas R.W., del Rincón I.** (2005) Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern. Med.* Vol. 165: 1624–9.
30. **Goodson N.J., Symmons D.P.M., Scott D.G.I. et al.** (2005) Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* Vol. 52: 2293–9.
31. **Myasoedova E., Chandran A., Ilhan B. et al.** (2016) The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 75: 560–5.
32. **Arts E.E.A., Fransen J., Den Broeder A.A. et al.** (2017) Low disease activity (DAS28<3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent COX regression analysis in a large cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 76: 1693–9.
33. **Vázquez-Del Mercado M., Nuñez-Atahualpa L., Figueroa-Sánchez M. et al.** (2015) Serum levels of anticyclic citrullinated peptide antibodies, interlum levels of anticyclic citrullinated peptide antibodies, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein are associated with increased carotid intima-media thickness: a cross sectional analysis of a cohort of rheumatoid arthritis patients without cardiovascular risk factors. *Biomed. Res. Int.* Vol. 1–10.
34. **Semb A.G., Rollefstad S., Provan S.A. et al.** (2013) Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* Vol. 40: 359–68.
35. **Karpouzas G.A., Malpeso J., Choi T.-Y. et al.** (2014) Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 73: 1797–804.
36. **Galarraga B., Khan F., Kumar P. et al.** (2009) Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* Vol. 48: 1418–23.
37. **Mantel Ängla, Holmqvist M., Nyberg F. et al.** (2015) Risk factors for the rapid increase in risk of acute coronary events in patients with new-onset rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Rheumatol.* Vol. 67: 2845–54.
38. **Meissner Y., Zink A., Kekow J. et al.** (2016) Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* Vol. 18: 183.
39. **Mavrogeni S., Karabela G., Stavropoulos E. et al.** (2013) Imaging patterns of heart failure in rheumatoid arthritis evaluated by cardiovascular magnetic resonance. *Int. J. Cardiol.* Vol. 168: 4333–5.
40. **Schau T., Gottwald M., Arbach O. et al.** (2015) Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *J. Rheumatol.* Vol. 42: 2029–37.
41. **Mantel Ängla, Holmqvist M., Andersson D.C. et al.** (2017) Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 69: 1275–85.
42. **Bradham W., Ormseth M.J., Elumogo C. et al.** (2018) Absence of fibrosis and inflammation by cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients with low to moderate disease activity. *J. Rheumatol.* Vol. 45: 1078–84.
43. **Targowska-Stępnik B., Biskup M., Biskup W. et al.** (2019) Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Rheumatol.* Vol. 38: 1131–7.
44. **Amundsen B.H., Helle-Valle T., Edvardsen T. et al.** (2006) Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 47: 789–93.
45. **Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S. et al.** (2004) Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Vol. 17: 1021–9.
46. **Marwick T.H.** (2006) Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 47: 1313–27.
47. **Liu Y.W., Tsai W.C., Su C.T. et al.** (2009) Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated ejection imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J. Card. Fail.* Vol. 15: 782–9.

48. Fine N.M., Crowson C.S., Lin G. et al. (2014) Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 73: 1833–1839.
49. Benacka O. et al. (2017) Speckle tracking – subclinical myocardial dysfunction in RA patients. *Bratisl. Med. J.* Vol. 118 (1): 28–33.
50. Fine N.M., Crowson C.S., Lin G. et al. (2014) Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 73: 1833–1839.
51. Atzeni F., Gianturco L., Boccassini L. et al. (2019) Noninvasive imaging methods for evaluating cardiovascular involvement in patients with rheumatoid arthritis before and after anti-TNF drug treatment. *Future Sci. OA.* Vol. 5(6): FSO396.
52. Benacka O., Benacka J., Blazicek P. et al. (2017) Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl. Med. J.* Vol. 118(1): 28–33.

**ИШЕМИЧЕСКИЕ И НЕИШЕМИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. I. КЛИНИЧЕСКИЕ И СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

**Е.С. Узун<sup>1</sup>, В.В. Батушкин<sup>1</sup>,  
А.М. Гнилорыбов<sup>2</sup>, Д.Ю. Узун<sup>2</sup>,  
М.В. Кузеванова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Киевский медицинский университет

<sup>2</sup>Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии НАМН Украины им. Н. Амосова

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет

**Резюме.** В работе представлен анализ литературы о причинах существенного повышения (примерно на 50%) рисков сердечно-сосудистых событий у больных ревматоидным артритом. Показано, что распространенность и тяжесть коронарных бляшек выше при ревматоидном артрите, а частота инфаркта миокарда на 70% выше, чем в общей популяции. В то же время за смертность среди пациентов с ревматоидным артритом отвечают другие механизмы, а традиционные факторы риска имеют существенно меньшее значение. Риск инфаркта миокарда при ревматоидном артрите связан не с активностью заболевания, а с уровнями С-реактивного белка. Субклинические изменения в миокарде больных включают снижение систолической и диастолической функции левого желудочка, высокую частоту бессимптомного перикардита, раннюю дисфункцию миокарда. Эхокардиография с отслеживанием спеклов коррелирует с биомаркерами активности артрита. Роль системного воспаления в развитии неишемической болезни сердца пока изучена недостаточно, хотя в отдельных работах с помощью магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии выявлено повышение частоты миокардитов и фиброза. До последнего времени не определе-

но, какой из неишемических механизмов сердечной недостаточности является более распространенным у пациентов с ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, миокардит, дисфункция миокарда, эхокардиография с отслеживанием спеклов

**ISCHEMIC AND NON-ISCHEMIC HEART LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. I. CLINICAL AND SUBCLINICAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM, PREVALENCE AND SEVERE OF ATHEROSCLEROSIS, PECULIARITIES OF INFLUENCE OF TRADITIONAL FACTORS OF RISK, ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION**

**K.S. Uzun<sup>1</sup>, V.V. Batushkin<sup>1</sup>, A.M. Gnylorybov<sup>2</sup>,  
D.Yu. Uzun<sup>2</sup>, M.V. Kuzevanova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Kyiv Medical University

<sup>2</sup>National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine named after M. Amosova

<sup>3</sup>Donetsk National Medical University

**Abstract.** The paper analyzes the literature on the reasons for a significant increase (by about 50%) in the risks of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. It has been shown that the prevalence and severity of coronary plaques is higher in rheumatoid arthritis, and the incidence of myocardial infarction is 70% higher than in the general population. At the same time, other mechanisms are responsible for mortality among patients with rheumatoid arthritis, and traditional risk factors are significantly less important. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis is not related to disease activity, but to C-reactive protein levels. Subclinical changes in the myocardium of patients include a decrease in systolic and diastolic functions of the left ventricle, a high incidence of asymptomatic pericarditis, and early myocardial dysfunction. Speckle-tracking echocardiography correlates with biomarkers of arthritis activity. The role of systemic inflammation in the development of non-ischemic heart disease has not yet been adequately studied, although in some studies using MRI and PET-CT, an increase in myocarditis and fibrosis has been revealed. It has not been determined which of the non-ischemic mechanisms of heart failure is more common in patients with rheumatoid arthritis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, heart failure, myocarditis, myocardial dysfunction, speckle tracking echocardiography

**Адреса для листування**

Гнилорыбов Андрій Михайлович  
E-mail: andriy.gnylorybov@gmail.com