

Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом

Мутовина З.Ю.¹, Загребнева А.И.², Галушко Е.А.³, Гордеев А.В.³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации», Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ²123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Термин «кардиоренальный синдром» (КРС) предложен в 2008 г. инициативной группой *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* для обозначения патологических взаимообусловленных состояний с вовлечением сердца и почек, развивающихся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого. Проблема КРС у больных ревматоидным артритом (РА) не изучалась. Наибольший интерес представляет КРС 5-го типа, или «вторичный» КРС, возникающий у пациентов с системными заболеваниями, в том числе с РА. В настоящее время не вызывает сомнений то, что у больных РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность неишемической и ишемической хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше, чем в общей популяции. Имеются данные о высокой распространенности хронической болезни почек (ХБП) и ассоциированных с почечной патологией сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) у пациентов с РА. Помимо традиционных ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек, аутоиммунное воспаление является независимым предиктором ХСН и ХБП. Изучение особенностей КРС при РА необходимо для выработки эффективной стратегии лечения этой категории пациентов.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; ревматоидный артрит; сердечно-сосудистый риск; хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; сердечно-сосудистые заболевания.

Контакты: Зинаида Юрьевна Мутовина; zmutovina@mail.ru

Для ссылки: Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):82–86.

Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis

Mutovina Z.Yu.¹, Zagrebneva A.I.², Galushko E.A.³, Gordeev A.V.³

¹Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹19, Marshal Timoshenko St., Build. 1A, Moscow 121359; ²3, Pekhotnaya St., Moscow 123182; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

In 2008, the term cardiorenal syndrome (CRS) was proposed by the *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* Group to denote pathological reciprocal conditions involving the heart and kidneys, which develop due to acute or chronic dysfunction of one of the organs, followed by acute or chronic dysfunction of the other one. The problem of CRS in patients with rheumatoid arthritis (RA) has not been studied. Of the greatest interest is CRS type 5 or secondary CRS that occurs in patients with systemic diseases, including in those with RA. Currently, there is no doubt that the risk of developing cardiovascular diseases in RA patients and the prevalence of non-ischemic and ischemic chronic heart failure (CHF) are higher than those in the general population. There is evidence that the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and renal pathology-associated cardiovascular risk factors (RF) is high in patients with RA. In addition to traditional RFs for cardiovascular and kidney diseases, autoimmune inflammation is an independent predictor for CHF and CKD. The characteristics of CRS in RA should be investigated to develop an effective treatment strategy for this category of patients.

Keywords: cardiorenal syndrome; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk; chronic kidney disease; chronic heart failure; cardiovascular disease.

Contact: Zinaida Yuryevna Mutovina; zmutovina@mail.ru

For reference: Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):82–86.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-82-86

В современном понимании кардиоренальный синдром (КРС) — патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого [1]. В 2008 г. инициативной группой ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) была утверждена классификация, которая выделяет пять типов КРС в зависимости от патофизиологи-

ческих и временных рамок развития кардиальной и почечной недостаточности (табл. 1) [2].

Типы КРС

КРС 1-го типа — тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ХСН), которое приводит к острому повреждению почек (ОПП). Развитие ОПП при

1-м типе КРС обусловлено прежде всего нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения центрального венозного давления. ОПП при остром коронарном синдроме встречается в 9–19% случаев [3], при острой декомпенсации ХСН – в 24–45% [4], при кардиогенном шоке – в 70% [5].

КРС 2-го типа характеризуется наличием у пациента ХСН, вызывающей развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Именно этот тип КРС является наиболее распространенным. Согласно данным С. Ronco и S.D. McCullough [6], а также J.T. Neuwald и соавт. [7], ХБП является неблагоприятным прогностическим фактором сердечно-сосудистой летальности, ее частота у пациентов с ХСН может достигать 63%. КРС 2-го типа развивается у таких больных, вероятно, из-за хронической почечной гипоперфузии, хотя точных данных о связи функции левого желудочка с уровнем клубочковой фильтрации в настоящее время нет [1].

КРС 3-го типа, или острый ренокардиальный синдром, включает в себя первичное и острое нарушение функции почек, в результате которого развивается сердечная дисфункция (уремическая кардиомиопатия, аритмии, ишемия миокарда). ОПП часто наблюдается у госпитализированных больных и у пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии, – соответственно в 9 и 35% случаев [8]. Оценить распространенность этого подтипа сложно из-за разных способов диагностики ОПП, неодинаковых исходных рисков развития острой сердечной дисфункции и недостаточного количества исследований взаимосвязи ОПП и острой сердечной недостаточности.

КРС 4-го типа характеризуется формированием ХБП, которая приводит к ХСН. В настоящее время основными причинами ХБП являются сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и ожирение. У больных с додиализной ХБП риск развития и тяжесть сердечной патологии коррелируют с тяжестью почечной дисфункции [9]. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ХБП в 10–20 раз выше, чем у больных без ХБП [10, 11].

КРС 5-го типа (вторичный КРС) – сочетание почечной и кардиальной патологии, возникающей вследствие острых или хронических системных заболеваний, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот. Такими заболеваниями яв-

Таблица 1. *Классификация КРС [2]*

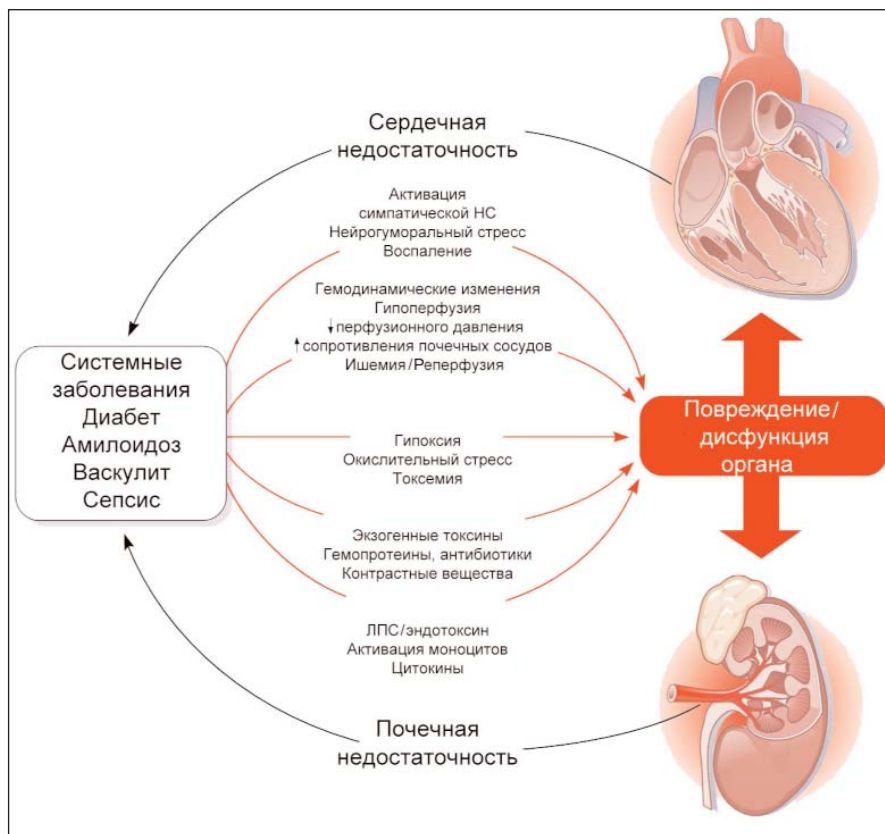
Тип КРС	Характеристика
Тип 1 (острый кардиоренальный)	Острая сердечная недостаточность, приводящая к острому повреждению почек
Тип 2 (хронический кардиоренальный)	ХСН, вызывающая почечную недостаточность
Тип 3 (острый ренокардиальный)	Острое повреждение почек, приводящее к нарушению сердечной деятельности
Тип 4 (хронический ренокардиальный)	ХБП, вызывающая нарушение работы сердца
Тип 5 (вторичный кардиоренальный)	Системное заболевание, приводящее к нарушению работы сердца и почек

ляются сепсис, СД, амилоидоз, системная красная волчанка (СКВ), саркоидоз, васкулиты и др.

Патогенез и распространенность КРС 5-го типа

Патофизиология КРС 5-го типа зависит от основного заболевания, временных рамок развития патологических процессов и особенностей поражения почек и миокарда при конкретной нозологии. Однако патогенетические механизмы «вторичного» КРС имеют схожие черты (см. рисунок) [1].

В развитии КРС 5-го типа участвуют гемодинамические нарушения, нейрогуморальный стресс, активация симпатической нервной системы, воспаление, окислительный



Патофизиологическое взаимодействие сердца и почки при КРС 5-го типа (системное заболевание, например СД, сепсис, вызывающее как сердечную, так и почечную дисфункцию). ЛПС – липополисахарид (эндотоксин) [1]

Таблица 2. Кардиоваскулярные ФР при аутоиммунных ревматических заболеваниях [32]

ФР	Характеристика
Традиционные	Возраст, пол, метаболический синдром, курение, дислипидемия, инсулинорезистентность или СД, ожирение, АГ, гиподинамия, семейный анамнез ССЗ
Обусловленные системным воспалением	Клетки воспаления, медиаторы воспаления (цитокины, хемокины, протеазы), молекулы адгезии, аутоантитела, адипокины
Ассоциированные с лечением	НПВП, ГК, циклоспорин А

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды.

стресс, гипоксия, экзогенные токсины, токсемия, различные цитокины и др. [1].

Данные о распространенности КРС 5-го типа весьма скудны вследствие множества острых и хронических предрасполагающих состояний. Наиболее часто КРС 5-го типа встречается при сепсисе, реже – при циррозе печени [12–14]. КСР у пациентов с аутоиммунными ревматическими болезнями описан в единичных обзорах и клинических наблюдениях, в которых в основном рассматриваются системная склеродермия и СКВ [15, 16]. Эпидемиология, клинические особенности КРС и частота летальных исходов у больных РА не изучались.

Сердечно-сосудистая патология и ревматоидный артрит

Наиболее хорошо изучены распространенность и риск возникновения ССЗ при ревматоидном артрите (РА). Высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС) при РА был продемонстрирован во многих популяционных и сравнительных исследованиях [17–23]. Так, N. Maradit-Kremers и соавт. [23] у 603 пациентов с РА в течение 2 лет наблюдали значимо более высокую частоту инфаркта миокарда при сравнении с сопоставимой группой контроля.

Во многих зарубежных исследованиях показано, что у больных РА риск развития ИБС повышен до 40–100% [17, 20, 24]. A. Mantel и соавт. [25] изучали риск развития ХСН как в целом, так и при отсутствии ИБС, в дебюте артрита и у пациентов с уже установленным диагнозом РА. При сравнении 45 982 пациентов с развернутой и поздней стадиями РА, 12 943 больных с дебютом РА и 385 551 лиц контрольной группы, включенных в шведский регистр, исследователи пришли к выводу, что риск развития ХСН не зависел от наличия ИБС и был прямо пропорционален активности аутоиммунного заболевания. До начала РА риск развития ишемической и неишемической ХСН не отличался от общепопуляционного, по мере увеличения длительности заболевания в течение года нарастал риск неишемической ХСН, в течение 1–5 лет – риск ишемической ХСН.

В работах других авторов показано, что риск развития ХСН усугубляется при наличии внесуставных проявлений РА, повышения СОЭ, позитивности по ревматоидному фактору, в то же время при продолжительной терапии метотрексатом этот риск снижается [26]. N. Udayakumar и соавт. [27] продемонстрировали корреляцию между длительностью и тяжестью РА и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных РА

Метаанализ проспективных исследований свидетельствует о повышении риска сердечно-сосудистой летальности при РА на 48% по сравнению с таковым в общей популяции [28]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых событий у больных РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие ХСН [29, 30]. В формировании ССЗ важная роль принадлежит традиционным факторам риска (ФР). Однако в многочисленных ис-

следованиях показано, что при РА развитие ССЗ обусловлено не только традиционными ФР, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе этого заболевания [31]. Совокупность всех кардиоваскулярных ФР при аутоиммунных ревматических заболеваниях отражена в табл. 2 [32].

ХБП и РА

Имеется лишь небольшое число крупных популяционных исследований, посвященных изучению распространенности и особенностей ХБП у больных РА. Как правило, поражение почек при РА ассоциируется с развитием вторичной амилоидоза, лекарственной нефропатии вследствие использования НПВП и базисных противовоспалительных препаратов [33, 34]. Распространенность ХБП у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [34–36]. Многие исследователи подчеркивают роль аутоиммунного воспаления в развитии почечной патологии по аналогии с сердечной недостаточностью [37–39]. Так, в ретроспективном исследовании M. Kochi и соавт. [39] изучали связь между уровнем СРБ и частотой ХБП у больных РА. В течение 89 мес наблюдения хроническая почечная недостаточность возникла у 14% пациентов. Как показал многофакторный анализ, включавший классические ФР развития ХБП, стабильно высокий уровень СРБ был независимым предиктором развития хронической почечной патологии. По данным K. Sumida и соавт. [40], у больных РА на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами зафиксированы достоверное замедление снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации и, следовательно, торможение прогрессирования ХБП.

ХБП и риск развития ССЗ

Недавние исследования показали, что при РА ХБП ассоциирована с высоким риском возникновения ССЗ, независимо от традиционных сердечно-сосудистых ФР [41, 42]. H.Y. Chiu и соавт. [43] в 5-летнем наблюдательном популяционном исследовании изучали распространенность ХБП и ассоциированных с почечной патологией ССЗ у пациентов с РА. Встречаемость ХБП у больных РА оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе. Возникновение почечной недостаточности не зависело от традиционных сердечно-сосудистых ФР. Высокий риск почечной патологии был связан с «ревматоидным» воспалением, применением НПВП, циклоспорина, ГК, микофенолата мо-

О Б З О Р Ы

фетила и циклофосамида. Кроме того, больные РА с сопутствующей почечной патологией имели достоверно более высокий риск развития ИБС и инсульта. В другом ретроспективном исследовании М. Koshi и соавт. [41] продемонстрировали связь между повышением сывороточного уровня СРБ и развитием ХБП. К тому же воспаление, характеризующееся высоким уровнем СРБ, было связано с повышенным риском ССЗ, и сопутствующая ХБП еще больше увеличивала этот риск, хотя изолированное влияние почечной недостаточности на риск развития сердечно-сосудистой патологии было незначительным. Таким образом, воспаление может лежать в основе взаимодействия патологических механизмов почечной и сердечной недостаточности у пациентов с РА. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния терапии, направленной на подавление воспаления у больных РА с ХБП, и анализ исходов ССЗ у таких пациентов.

КРС и РА

В настоящее время очевидно, что у больных РА по сравнению с общей популяцией повышена частота как ССЗ, так и ХБП [44–47]. При этом ХБП является независимым ФР развития сердечно-сосудистой патологии [48, 49]. Было бы логичным предположить, что у пациентов с РА должен часто развиваться КРС, причем не только 5-го типа. Старение населения и совершенствование методов лечения заболеваний, имевших ранее неблагоприятный исход, привели к увеличению числа пациентов с сочетанной сердечной и по-

чечной недостаточностью [50]. КРС, преимущественно 1-го типа, распространен в основном у пожилых пациентов. Так, F. Fabbian и соавт. [51] при анализе данных 2998 пациентов обнаружили КРС у 438 (14,6%) из них, наиболее частым оказался КРС 1-го типа, средний возраст больных составлял 80 ± 8 лет.

Заключение

КРС – это больше чем ассоциация сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. АГ, атеросклероз и СД являются значимыми ФР как сердечной, так и почечной недостаточности. У пациентов с КРС действуют нейрогуморальные, гемодинамические и другие механизмы. Возникновение КРС нельзя объяснить только гемодинамическими нарушениями. Следует учитывать также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы, роль окислительного стресса, анемии, а у больных РА – аутоиммунного воспаления. Мы не встретили публикаций, посвященных изучению КРС у больных РА. Имеются малочисленные когортные исследования распространенности ХБП и взаимосвязи почечной патологии с ССЗ и сердечно-сосудистыми ФР у данных пациентов [36, 41, 42, 52]. Летальность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, по-прежнему является доминирующей в структуре смертности больных РА. Без понимания механизмов взаимного влияния коморбидных состояний и системного воспаления невозможно сформулировать верную стратегию лечения таких пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527–39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- Ronco C. Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs*. 2008 Jan;31(1):1–2.
- Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Oct;17(10):2886–91. Epub 2006 Aug 23.
- Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1216–22. Epub 2006 Apr 19.
- Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;1(1):8–18. Epub 2005 Dec 22.
- Ronco C, McCullough SD. Cardiorenal syndromes: reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):703–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507. Epub 2009 Dec 25.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007 Aug;13(6):422–30.
- Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Dec;12(6):561–6.
- Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4(12):1914–9. doi: 10.2215/CJN.01690309. Epub 2009 Nov 25.
- Coresh IJ, Stevens L, Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1122–5. doi: 10.1093/ndt/gfn117.
- McClellan W. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1461–4.
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):871–81. doi: 10.1007/s00134-008-1367-2. Epub 2008 Dec 9.
- Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, et al. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:122–127. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.044. Epub 2017 Sep 1.
- Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses*. 2012 Jul;79(1):53–5. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.032. Epub 2012 Apr 24.
- Gigante A, Barilaro G, Barbano B, et al. Left Ventricular Mass and Intrarenal Arterial Stiffness as Early Diagnostic Markers in Cardiorenal Syndrome Type 5 due to Systemic Sclerosis. *Cardiorenal Med*. 2016 Feb;6(2):135–42. doi: 10.1159/000442996. Epub 2016 Jan 23.
- Ребров АП, Оксеньчук АН, Карпова ОГ. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных с системной красной волчанкой. Современные проблемы науки и образования. 2013;(3):130. [Rebrov AP, Oksen'chuk AN, Karпова OG. Incidence of chronic kidney disease and its structure in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(3):130. (InRuss.)].
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2475–9.
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2737–45.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303–7.
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascu-

- lar disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):36-40.
21. Watson D, Rhodes T, Guess H. All-cause mortality and vascular events among patients with RA, OA, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1196-202.
 22. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):198-200.
 23. 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 Feb;52(2):402-11.
 24. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):412-20.
 25. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, et al. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 14;69(10):1275-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033.
 26. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979. Epub 2011 May 15.
 27. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J*. 2007 Jun;48(6):537-42.
 28. Szekanesz Z, Kerekes G, Kordos G, et al. Mechanisms of inflammatory atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Curr Immunol Rev*. 2016;12(1):35-46. doi: 10.2174/1573395511666150706181454.
 29. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013. Epub 2013 Mar 27.
 30. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 4:iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/ke1313/31.
 31. Szekanesz Z, Kerekes G, Sandor Z, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:349-58.
 32. Szekanesz Z, Kerekes G, Vègh E, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):756-69. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.014. Epub 2016 Mar 12.
 33. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998 Sep;50(3):154-60.
 34. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Feb;38(2):242-7.
 35. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem370. Epub 2008 Jan 31.
 36. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010. Epub 2013 Oct 4.
 37. Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1231-8. doi: 10.1038/ki.2011.283. Epub 2011 Aug 24.
 38. Hiramoto JS, Katz R, Peralta CA, et al. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2012 Aug;60(2):225-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.335. Epub 2012 May 4.
 39. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, et al. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8):e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225. eCollection 2016.
 40. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1207-1216. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.025. Epub 2018 Mar 2.
 41. Kochi M, Kogahura K, Shiohira Y, et al. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *J Cardiol*. 2018 Mar;71(3):277-283. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.08.008. Epub 2017 Sep 30.
 42. Van Sijl AM, van den Oever IA, Peters MJ, et al. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRE Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):341-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200051. Epub 2011 Sep 27.
 43. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508. eCollection 2015.
 44. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1309-13. doi: 10.1093/rheumatology/kep252. Epub 2009 Aug 20.
 45. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226. Epub 2010 May 5.
 46. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem370. Epub 2008 Jan 31.
 47. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2089-2095. doi: 10.1007/s10067-007-0625-y. Epub 2007 May 10.
 48. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-1305.
 49. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-63.
 50. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):11-7. Epub 2004 Nov 30.
 51. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, et al. Features of Cardio-Renal Syndrome in a Cohort of Consecutive Patients Admitted to an Internal Medicine Ward. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:220-5. doi: 10.2174/1874192401105010220. Epub 2011 Nov 18.
 52. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, et al. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2011 Aug;14(3):255-60. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01594.x. Epub 2011 Apr 4.

Поступила 3.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.