

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В РЕВМАТОЛОГИИ

Член-корреспондент РАМН **МАЗУРОВ В. И., СТОЛОВ С. В.,**
ВОРОБЬЕВА О. А., ДОЛГИХ С. В., МАРТЫНОВ И. В.,
ПОБЕГАЙ О. В.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,
Санкт-Петербург

Мазуров В. И., Столов С. В., Воробьева О. А., Долгих С. В., Мартынов И. В., Побегай О. В. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 1. С. 59–64. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41.

Статья посвящена актуальным проблемам поражения сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях. Описаны особенности течения сердечно-сосудистой патологии при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и др. Проведена оценка безопасности применения препаратов актуальной и базисной терапии на течение ревматических заболеваний.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ревматоидный артрит, ИБС, артериальная гипертензия.

Mazurov V. I., Stolov S. V., Vorobyeva O. A., Dolgikh S. V., Martynov I. V., Pobeygai O. V. Cardiovascular problems in rheumatology // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 1. P. 59–64. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

The article deals with the actual problems of cardiovascular lesions in rheumatologic diseases. We describe the characteristic features of cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc. An assessment of the effect of actual and basic therapy on the course of rheumatologic diseases is presented.

Key words: Rheumatologic diseases, rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, arterial hypertension.

В последние годы в мире отмечается рост ревматических заболеваний (РЗ). Особое внимание обращает на себя частое сочетание ревматических заболеваний и сердечно-сосудистой патологии. По данным Р.Г. Оганова с соавт. (2004), наиболее значимыми причинами смерти в мире являются сердечно-сосудистые заболевания (54%). Распространенность артериальной гипертензии, которая является одним из основных факторов смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, колеблется от 16 до 62%. В России, по данным Н.А. Грацианского (1997), среди мужчин 35–64 лет количество смертей от ИБС составляет 56,6% общего числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, среди женщин того же возраста – 40,4%.

Известно, что РЗ, с одной стороны, характеризуются поражениями сердечно-сосудистой системы, которые являются их клиническими проявлениями или могут быть связаны с лекарственными средствами, используемыми при проведении комплексной терапии, с другой – многие системные аутоиммунные заболевания являются «ложем» для формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса или способны изменять течение наиболее распространенных форм патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия).

Частое сочетание ревматической патологии с ИБС не случайно, так как в патогенезе этих заболе-

ваний имеются общие иммуновоспалительные механизмы [1, 3, 4]. Подтверждением данного положения является тот факт, что у больных с ИБС и у пациентов ревматоидным артритом наблюдаются нарушения соотношения Т-хелперов I типа/Т-хелперов II в пользу преобладания Т-хелперов I типа, гиперпродукция провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и др.), TNF- α , молекул адгезий (VCAM-1, ICAM-1, E- и P-селектины), ростовых факторов (VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста, IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1, IGF2 – инсулиноподобный фактор роста 2, EGF – эпидермальный фактор роста), повышенная экспрессия металлопротеиназ и синтез острофазовых белков (СРБ, амилоид А). Активация целого ряда звеньев иммунной системы сопровождается, с одной стороны, формированием системного или локального иммуновоспалительного процесса, с другой – гипертрофией мышечного слоя сосудистой стенки и повреждением эндотелиального слоя сосудистого русла.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Поражение сердца у больных острой ревматической лихорадкой (ОРЗ) является наиболее характерным проявлением данного заболевания.

В основе формирования миокардита у больных ОРЗ лежит β -гемолитический стрептококк группы А. В ответ на этиологический фактор в миокарде больных ОРЗ формируются «Ашофф-Талалаевские гранулемы» – очаговое интерстициальное воспаление, характеризующееся скоплением фрагментированных коллагеновых волокон, фибрина и крупных клеток (миоциты Аничкова), иногда с многоядерными гигантскими клетками (клетки Ашоффа). Что касается ревматического эндокардита, то он обычно развивается в участках наибольшего гемодинамического напряжения – зонах смыкания клапанов и задней стенки левого предсердия. Митральный и аортальный клапаны, испытывающие максимальные давление и турбулентность тока крови, поражаются чаще, чем легочный и трехстворчатый клапаны. На ранней стадии клапанные листки выглядят красноватыми и отечными с крошечными бородавчатыми, эластичными вегетациями вдоль линии смыкания листков. Эти вегетации не являются источником периферической эмболизации. Процесс разрешается фиброзированием пораженных участков, приводя к утолщению, деформации и сращению клапанных листков, а также к утолщению и укорочению хордалных нитей. Часто обнаруживаются участки обызвествления (кальцификации). Поздние последствия, часто спустя много лет после эпизода ревматической лихорадки, группируются под термином «хроническая ревматическая болезнь сердца»: стеноз и/или недостаточность митрального и аортального клапанов.

Среди системных аутоиммунных заболеваний особое медико-социальное значение имеют ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ). Согласно данным эпидемиологических исследований, поражение сердечно-сосудистой системы оказывает наиболее существенное влияние на уровень смертности в данной группе больных. Частота поражения сердца у них, по данным инструментальных методов обследования, составляет 39–72%.

Поражение сердца у больных РА может быть представлено экссудативным перикардитом, миокардитом, асептическим ревматоидным эндокардитом, а также коронаритом. Повреждение кардиомиоцитов может быть в форме явного некроза, вакуолизации или нарушения непрерывности (целостности) мышечных волокон, что лучше определяется на продольных срезах. Гистологический диагноз миокардита подразумевает наличие воспалительного инфильтрата в сочетании с некрозом или дегенерацией кардиомиоцитов (рис. 1). Обычно клеточная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами (в основном, Т-клетками), часто в сочетании с гистиоцитами. Интерстициальный миокардит обычно бывает очаговым или диффузным, заканчивающимся мелкоочаговым кардиосклерозом. У больных ревматоидным арт-

ритом нередко развивается бурая атрофия миокарда с накоплением липофусцина в кардиомиоцитах (рис. 2). Эти изменения могут являться причиной формирования синдрома стенокардии.

У больных РА достаточно часто встречается фиброзный вариант перикардита. Он отличается тем, что в зоне воспаления обычно выявляются крупные базофильные гистиоциты, расположенные под зоной фибриновых наложений. Глубже формируется грануляционная ткань, содержащая лимфоциты и плазматические клетки (рис. 3). При эндокардите



Рис. 1. Интерстициальный миокардит, умеренный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 150$

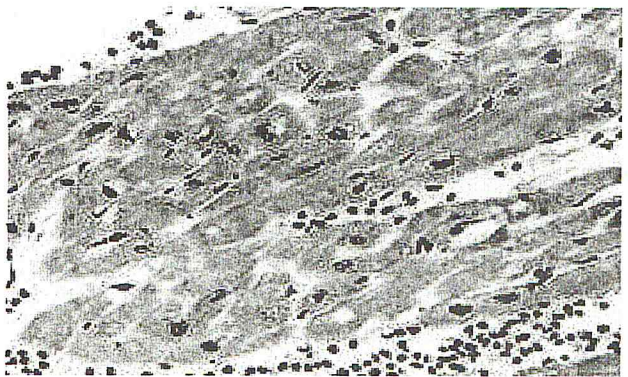


Рис. 2. Интерстициальный миокардит. Отложения липофусцина в перинуклеарных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$



Рис. 3. Утолщение перикарда. Склероз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 150$

в створках и клапанном кольце формируются неспецифические воспалительные изменения, а также гранулемы. У большинства больных РА вальвулит протекает благоприятно, не приводит к значительной деформации створок и не имеет ярких клинических проявлений. В некоторых случаях течение вальвулита может осложняться деформацией створок и сопровождаться формированием недостаточности клапана сердца, чаще митрального.

Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ встречается в 50–75% случаев. У больных СКВ встречаются экссудативный перикардит, миокардит или перикардит. Экссудативный перикардит протекает чаще с небольшим объемом экссудата и невыраженными клиническими проявлениями. Миокардит обычно носит очаговый характер. В инфильтратах выявляются гистиоциты, мононуклеары, плазматические клетки, иногда лейкоциты. Частым кардиологическим признаком СКВ с антифосфолипидным синдромом является поражение клапанов сердца с формированием пороков (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов). Эндокардит Либмана-Сакса у больных с СКВ, характеризующийся мелкими вегетациями на обеих поверхностях клапанных листков, относится к категории признаков высокой активности болезни и часто сочетается с высокими уровнями антинуклеарного фактора.

Следует отметить, что морфологические изменения при инфекционных и бактериальных миокардитах имеют свои особенности. Так, при бактериальных и грибковых миокардитах клеточная инфильтрация представлена лимфоцитами, гистиоцитами и нейтрофильными лейкоцитами, в ряде случаев с абсцедированием (септический бактериальный и грибковый миокардиты). Присутствие в клеточном инфильтрате большого количества эозинофильных лейкоцитов может быть связано с развитием аллергической реакции на целый ряд медикаментов, полученных больными, или с развитием реакции гиперчувствительности на фоне системного аутоиммунного заболевания. Проведенные в последнее время молекулярные исследования позволили идентифицировать вирусное поражение (энтеро- и аденовирусы) в высоком проценте случаев миокардитов у детей. Редкие формы гранулематозного миокардита могут быть связаны с туберкулезом и саркоидозом. Гигантоклеточный миокардит характеризуется мультицентрической деструкцией кардиомиоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами с многоядерными гигантскими клетками гистиоцитарного происхождения по периферии очага. В последнее время описана отдельная форма миокардита, характеризующаяся клеточной инфильтрацией, представленной экспрес-

сирующими гамма-дельта-рецепторы Т-лимфоцитами, и фульминантным течением болезни.

Следует отметить, что при инфекционном эндокардите (бактериальном, грибковом), в отличие от асептического ревматического эндокардита, характерными морфологическими проявлениями являются крупные, рыхлые, легко отделяющиеся вегетации, представленные фибрином в сочетании с воспалительным клеточным инфильтратом и колониями инфекционного возбудителя. Процесс может осложняться изъязвлением клапанных листков (часто с его перфорацией) и/или разрывом хорд.

Острый эндокардит чаще всего вызывается *Staphylococcus aureus* и, как правило, является вторичным, например, при стафилококковом сепсисе. Подострый эндокардит в основном вызывается *Streptococcus viridans* и имеет тенденцию развиваться у пациентов с врожденной или приобретенной патологией сердца (например, при ревматических пороках). При инфекционном эндокардите в патологический процесс чаще вовлекается митральный клапан, а сочетанное поражение митрального и аортального клапанов выявляется примерно в 40% случаев. В группе наркозависимых лиц трехстворчатый клапан вовлекается более чем в 50% случаев, а этиологическим фактором, как правило, является стафилококк.

Небактериальный тромботический эндокардит нередко диагностируется у истощенных больных на поздних стадиях онкологических заболеваний и характеризуется мелкими асептическими отложениями фибрина, беспорядочно расположенными вдоль линии смыкания клапанных листков.

Особая форма эндокардита при карциноидном синдроме связывается с секрецией опухолью биологически активных веществ (вазоактивные пептиды и амины, серотонин и др.). Процесс приводит к формированию эндокардиальных бляшковидных утолщений в эндокарде и створках трикуспидального клапана. Редкое вовлечение в процесс левых отделов сердца объясняется тем, что детоксикация серотонина и других биологически активных веществ, продуцируемых опухолевыми клетками, происходит в легких.

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Результаты проспективных исследований показывают, что коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения в значительной степени определяют клиническое течение и исходы целого ряда системных аутоиммунных заболеваний [7, 8, 9]. Так, например, стандартизированный уровень смертности (Standardised mortality ratios) для пациентов с ревматоидным артритом, умерших от болезней орга-

нов кровообращения, по данным Mutru et al. (1989), колеблется в диапазоне от 1,13 до 5,25. Системные аутоиммунные заболевания могут способствовать формированию атеросклеротического процесса [7, 8, 9, 10]. Объективным тому подтверждением может быть более активное накопление кальция в сосудистой стенке у больных РА. Так, например, индекс Агатстона у них составляет соответственно 40,2 и 0,5 (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность атеросклеротического процесса в коронарном русле у больных РА (по кальциевому индексу Агатстона) (Chung C.P. Arthritis Rheum, 2005)

Показатель	Достоверный РА (n=71)	Ранний РА (n=70)	Группа контроля (n=86)
Кальциевый индекс по Агатстону	40,2*	0,9	0,5
Встречаемость коронарной кальцификации	60,6*	42,9	38,4

В проведенном нами исследовании было показано, что дислиппротеинемия у больных РА с ИБС встречается реже, чем у пациентов с ОА и ИБС (54% и 86% соответственно). Сравнение отдельных показателей липидного спектра не выявило достоверных различий между группой больных РА и ОА по уровню ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, апоА1 и апоВ, хотя уровень общего холестерина (ХС), отношение ХС/ЛПВП и коэффициент атерогенности были достоверно ниже у больных РА с ИБС, чем у пациентов ОА и ИБС.

Полученные результаты дают основание считать, что более значимый вклад в формирование атеросклеротического процесса у данной категории больных имеет иммуновоспалительный процесс, а не нарушения липидного обмена.

Хронический аутоиммунный процесс, лежащий в основе РА, в той или иной степени приводит к нарушению эндотелиальной функции, которая является предиктором неблагоприятного течения как ИБС, так и артериальной гипертензии (АГ) [2, 5, 6].

Факторами, способствующими возникновению АГ и ИБС у пациентов с ревматическими заболеваниями, являются:

- 1) эндотелиальная дисфункция, обусловленная длительной активацией эндотелия при хроническом воспалительном процессе:
 - дефицит L-аргинина – предшественника эндотелиального NO;
 - повышение активности ингибиторов NO-синтазы;
 - угнетение активности NO-синтазы;

- нарушение функции эндотелиальных рецепторов;
- повышение свободнорадикального окисления и инактивации (супероксид-анионами) NO;
- высокая активность вазоконстрикторов (эндотелина, ангиотензина-2 и др.).

Указанные факторы ведут к повышению базального тонуса и реактивности сосудов.

- 2) гиперфибриногенемия и гиперреактивность тромбоцитов, СРБ и гаптоглобина;
- 3) дислиппротеидемия: общий холестерин, ЛПНП, аполипопротеин В, липопротеин(а), ЛПВП, аполипопротеин А1;
- 4) гипергомоцистеинемия;
- 5) повышение продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, 6, 8, TNF-α и др.);
- 6) гиперпродукция молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E- и P-селектины).

У больных РА чаще наблюдается безболевая ишемия миокарда. У 27% больных РА и СКВ без клинических признаков ИБС выявлены нарушения перфузии миокарда при проведении стресс Эхо-КТ, сцинтиграфии миокарда и позитронно-эмиссионной томографии миокарда, а у пациентов с вторичным антифосфолипидным синдромом – в 30% случаев (Espinola Zavaleta N. et al., 2005). Одной из основных причин высокой частоты возникновения безболевого ишемии миокарда у пациентов с РА и ИБС может быть постоянное применение НПВП, которые наряду с противовоспалительным и антиагрегационным эффектами обладают выраженным анальгезирующим действием. Известно, что болеутоляющий эффект НПВП связан с ингибированием синтеза провоспалительных простагландинов, кроме того, НПВП могут влиять и на центральные механизмы боли [6].

Известно, что длительный прием НПВП сопровождается задержкой в организме натрия и воды и, как следствие, повышением артериального давления. При этом у больных с артериальной гипертензией существенно снижается эффективность проводимой гипотензивной терапии. Подобного рода изменения характерны для большинства неселективных ингибиторов ЦОГ.

Проведенный мета-анализ 50 рандомизированных исследований выявил, что на фоне приема НПВП больными РЗ повышается АД в среднем на 5,0 мм рт. ст. (1,2–8,7 мм рт. ст.), максимальное повышение АД наблюдается при применении пироксикама: 6,2 мм рт. ст. (1,1–11,4 мм рт. ст.). НПВП нивелируют действие β-адреноблокаторов: повышение АД на фоне их приема в среднем составляет 6,2 мм рт. ст. (0,8–11,5 мм рт. ст.). По данным J. Page (2000), прием НПВП (кроме аспирина в малых дозах) повышает риск первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности в 2,1 раза, при заболеваниях

сердца – в 10,5 раза, для больных без кардиальной патологии – в 1,6 раза.

В лечении болевого синдрома при РЗ, в том числе и при остеоартрозе (ОА), наиболее широкое применение имеет Диклофенак – производное фенилуксусной кислоты в виде натриевой соли, который оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие. Препарат обладает способностью угнетать активность ЦОГ – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, играющих важную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Анальгезирующее действие обусловлено двумя механизмами: периферическим (опосредованно, через подавление синтеза простагландинов) и центральным (за счет ингибирования синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе). При ревматических заболеваниях Диклофенак уменьшает боли в суставах, а также утреннюю скованность, что способствует увеличению объема движений.

В последние годы все больше применение находят селективные ингибиторы ЦОГ-2 – фермента, участвующего в синтезе простагландинов, которые, в свою очередь, индуцируют отек, воспаление и боль. Одним из таких препаратов является Найз (Нимесулид). Препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

В нашем исследовании оценивалось влияние Найза и Диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Было показано, что Найз обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ (рис. 4). Следует отметить, что основополагающие механизмы повышения АД у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (Диклофенак), связаны с задержкой в организме обследованных пациентов натрия и воды, нарушением прооксидантного баланса и метаболизма оксида азота (рис. 5).

Приведенные данные позволяют считать, что повышение АД в подгруппах больных ОА в сочетании с ЭАГ связаны и с нарушением эндотелиальной функции, что ведет к повышенной выработке вазоконстрикторов. Кроме того, удалось установить, что у пациентов, страдающих ОА в сочетании с ЭАГ и принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (Диклофенак), формируется не только задержка натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости, но и более значимая эндотелиальная дисфункция, способствующая повышению АД и, как следствие, ухудшению течения гипертонической болезни.

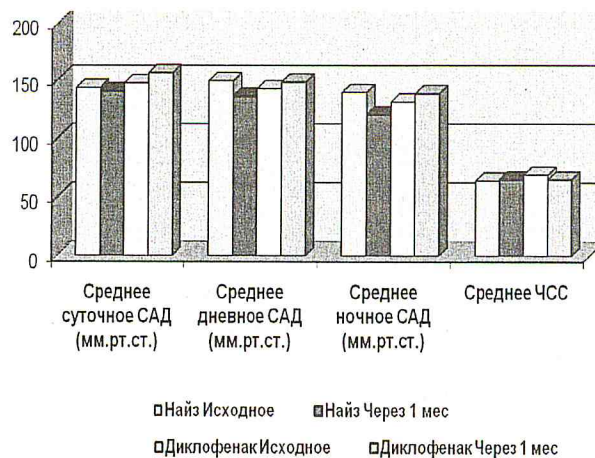


Рис. 4. Динамика основных показателей систолического АД у больных остеоартрозом в сочетании с АГ

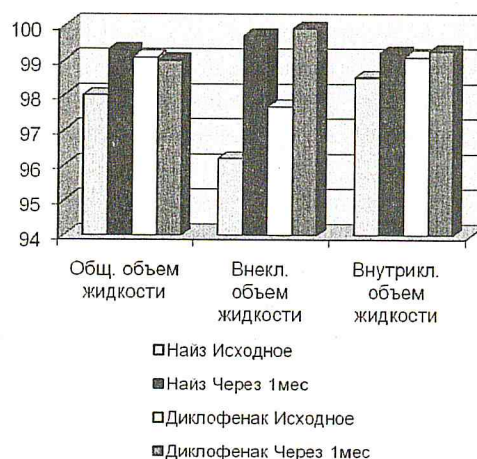


Рис. 5. Показатели жидкостных сред у больных остеоартрозом в сочетании с АГ

Длительный прием НПВП может вести к развитию тромбозов. В исследовании APPROVE был доказан высокий риск развития тромбозов и ОИМ у больных РА. В настоящее время обсуждается необходимость и безопасность совместного применения селективных ЦОГ-2 НПВП и малых доз ацетилсалициловой кислоты. Такое сочетание препаратов, по данным Ray W. A. (2002), снижает риск кардиоваскулярных осложнений.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АКТУАЛЬНОЙ И БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Применение базисных препаратов для лечения РЗ является необходимым и позволяет не только контролировать активность болезни, но и снизить риск поражения сердечно-сосудистой системы.

Suissa S. et al. (2004) показали, что применение метотрексата, лефлунамида и ингибиторов

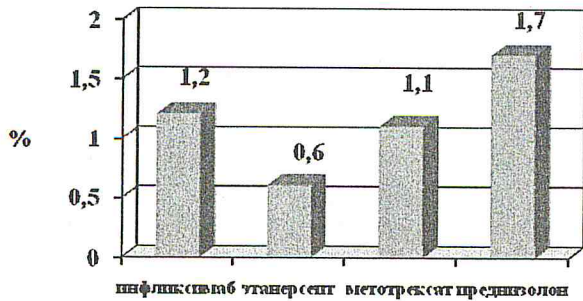


Рис. 6. Риск развития ОИМ у больных РА при применении базисных препаратов и ГКС

TNF- α приводит к снижению частоты ОИМ (RR 0,6), а применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиба) – к повышению риска ОИМ (RR 1,7). В целом же применение НПВП или ГКС не влияет на развитие ОИМ (RR 1,0) (рис. 6).

Особое внимание исследователей было уделено ингибиторам TNF- α в лечении РЗ, в частности РА. Известно, что при аутоиммунном процессе одну из ключевых ролей играет фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) (рис. 7).

Как показано в исследовании Jacobsson L.T. (2004), применение блокаторов TNF- α у больных РА снижает смертность и частоту первой госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии. У больных РА, применявших в лечении Инфликсимаб, смертность и частота первой госпитализации составляет 14 на 1000 пациентов/лет, в группе пациентов РА без лечения блокаторами TNF- α – 35 на 1000 пациентов/лет.

Инфликсимаб – моноклональное антитело к TNF- α , позволяет быстро снизить активность ревматоидного артрита и в целом ряде случаев достичь ремиссии РА. При этом он блокирует продукцию TNF и его взаимодействие с клеточными рецепторами, что, в свою очередь, подавляет секрецию других провоспалительных цитокинов (рис. 8, 9).

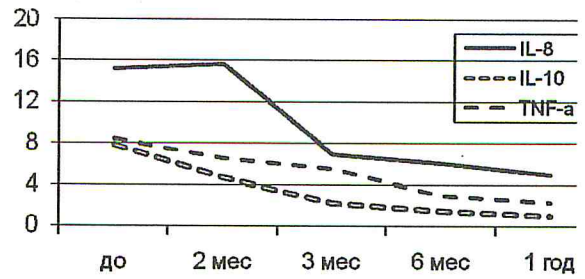


Рис. 8. Динамика уровней IL-8, IL-10, TNF- α у больных РА, получавших Инфликсимаб

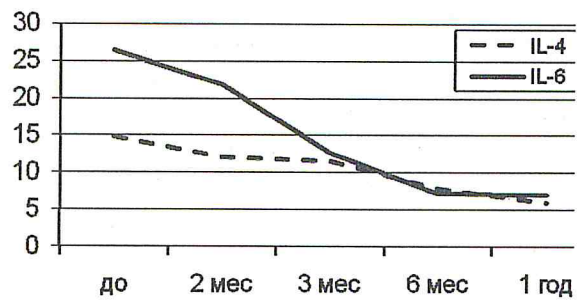


Рис. 9. Динамика уровней IL-4, IL-6 у больных РА, получавших Инфликсимаб

В заключение следует отметить, что данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о значимой роли ревматических заболеваний в развитии сердечно-сосудистой патологии. Системные аутоиммунные ревматические заболевания часто сопровождаются малосимптомным поражением сердечно-сосудистой системы, что требует углубленного обследования этой группы больных.

На основании изложенных выше данных можно сделать следующие выводы:

1. Системные аутоиммунные ревматические заболевания часто сопровождаются малосимптомным

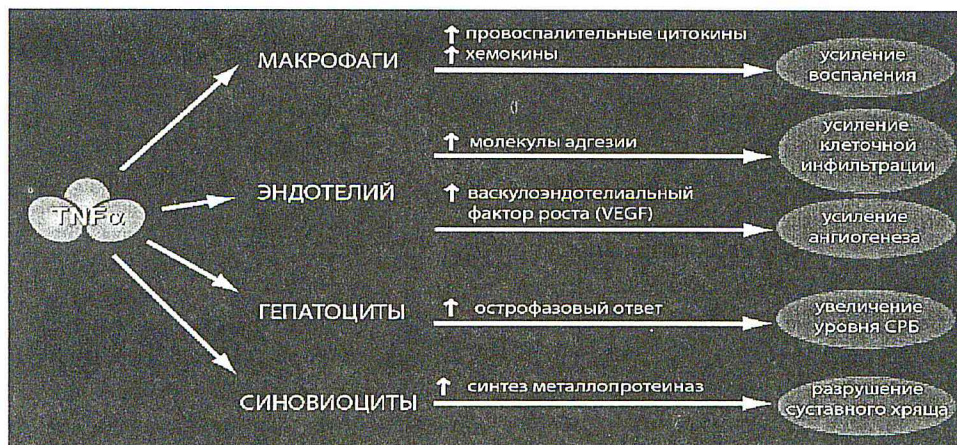


Рис. 7. Ключевые эффекты фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α)

поражением сердечно-сосудистой системы, что требует углубленного обследования этой группы больных.

2. Иммуновоспалительный процесс при системных аутоиммунных заболеваниях является «ложем» для формирования и прогрессирования ИБС, а также повышает риск развития ее осложнений.

3. НПВП, применяемые в лечении ревматических заболеваний, обладают способностью повышать АД и увеличивать риск развития осложнений ИБС.

4. Моноклональные анти-TNF- α антитела и базисные препараты, применяемые при лечении ревматоидного артрита, обладают способностью снижать риск развития осложнений ИБС.

5. Комплексная терапия ревматоидного артрита и ИБС с высоким риском осложнений должна включать селективные ингибиторы ЦОГ-2 и малые дозы аспирина.

Литература

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер Пресс, 1995. 304 с.
2. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза // Терапевтический архив. 1998. № 9. С. 92–95.

3. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терапевтический архив. 2002. № 5. С. 80–85.
4. Тутов Н.В. Лабораторные методы исследования в кардиологии. Болезни сердца и сосудов/ Под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992. Т. 1. С. 464–481.
5. Цурко В.В., Котельникова Г.Н., Раденска-Лоповок С.Г. Поражение сердца и сосудов при ревматоидном артрите. // Лечащий врач. 2001. № 3. С.76–80.
6. Jones A.K.P. The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 1999. Vol. 25. № 1. P. 123–152.
7. Kitas G., Banks M.J., Bacon P.A. Cardiac involvement in rheumatoid disease // Clin. Med. 2001. Vol. 1. № 1. P. 18–21.
8. Myllykangas-Luosujarvi R.A., Aho K., Isomaki H.A. Mortality in rheumatoid arthritis // Semin. Arthritis Rheum. 1995. Vol. 25. № 3. P. 193–202.
9. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1994. Vol. 37. № 4. P. 481–494.
10. Jonsson S.W., Backman C., Johnson O. et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 12. P. 2597–2602.