

# Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией

Князева А.К., Комарова Е.Б., Блудова Н.Г.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск  
91045, Луганск, Квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г

Ревматоидный артрит (РА) и субклиническая гипотиреодная дисфункция (СГТД) имеют тесные патогенетические взаимосвязи, синергизм которых усугубляет клиническое течение и повышает риск развития висцеральных осложнений.

**Цель исследования** — изучить особенности ультразвуковых показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных РА с СГТД.

**Пациенты и методы.** 139 больных РА были разделены на группы: I группа — 48 пациентов с РА, II группа — 91 больной РА в сочетании с СГТД. Выявление ультразвуковых показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса проводилось с помощью УЗИ сосудов в соответствии с международным руководством на аппарате ESAOTE MyLAB40.

**Результаты и обсуждение.** Исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса установило наличие ЭД у всех обследованных больных РА, которая усиливалась с нарастанием степени активности РА и длительности заболевания. У больных РА с наличием СГТД отмечаются более значимые нарушения ультразвуковых показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и степени ЭД, нарастающие с увеличением длительности и активности заболевания. Раннее выявление и коррекция коморбидной патологии у пациентов с РА будут способствовать снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению качества жизни.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; эндотелиальная дисфункция; коморбидность; ультразвуковая доплерография.

**Контакты:** Антонина Константиновна Князева; [antonina-vifanskaya@yandex.ru](mailto:antonina-vifanskaya@yandex.ru)

**Для ссылки:** Князева АК, Комарова ЕБ, Блудова НГ. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией. Современная ревматология. 2017;11(4):25–29.

## *Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity*

*Knyazeva A.K., Komarova E.B., Bludova N.G.*

*Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk  
1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045*

Rheumatoid arthritis (RA) and subclinical hypothyroidism (SHT) have close pathogenetic relationships, the synergism of which worsens the clinical course and increases the risk of visceral complications.

**Objective:** to study the ultrasound parameters of endothelial dysfunction (ED) in patients with RA concurrent with SHT.

**Patients and methods:** 139 patients with RA were divided into two groups: 1) 48 patients with RA; 2) 91 patients with RA concurrent with SHT. The ultrasound parameters of endothelial regulation of vascular tone were determined by intravascular ultrasonography using an ESAOTE MyLAB40 apparatus in accordance with the international guideline.

**Results and discussion.** The study of endothelial regulation of vascular tone established that all the examinees with RA had ED that increased with the higher degree of activity and longer duration of RA. Patients with RA in the presence of SHT had more significant abnormalities in the ultrasound parameters of endothelial regulation of vascular tone and in the degree of ED, which increased with the longer duration and higher activity of the disease. The early detection and correction of comorbidity in patients with RA will reduce cardiovascular risk and improve quality of life.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; endothelial dysfunction; comorbidity; Doppler ultrasound.

**Contact:** Antonina Konstantinovna Knyazeva; [antonina-vifanskaya@yandex.ru](mailto:antonina-vifanskaya@yandex.ru)

**For reference:** Knyazeva AK, Komarova EB, Bludova NG. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):25–29.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-25-29>

В настоящее время очень актуальна проблема коморбидной патологии внутренних органов, что обусловлено высокой распространенностью самых разных заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. Синергизм повреждающего действия отдельных патологических состояний значительно изменяет клиническую картину каждого из них, осуществляя неблагоприятное воздействие на организм в целом. Все это создает трудности как при постановке клинического диагноза, так и при

проведении лечения и медицинской реабилитации таких пациентов [1].

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [2]. В настоящее время доказано, что ведущей причиной снижения ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с РА являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. Увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с РА

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика обследованных больных РА по группам сравнения

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)
Пол, n (%): женщины мужчины	41 (85) 7 (15)	82 (90) 9 (10)
Возраст, годы, M±δ	45,7±8,1	49,3±5,2
Длительность РА, годы, M±δ	9,42±4,7	8,09±3,6
Длительность РА, n (%): <2 лет 2–5 лет >5 лет	17 (35) 20 (42) 11 (23)	20 (22) 44 (48) 27 (30)
РФ-позитивность, n (%)	33 (68)	63 (70)
DAS28, M±δ	4,67±1,8	4,7±1,67
DAS28, n (%): высокий (DAS28 >5,1) умеренный (>3,2 DAS28 ≤5,1) низкий (DAS28 ≤3,2)	9 (19) 29 (60) 10 (21)	14 (15) 58 (64) 19 (21)
Метотрексат, n (%)	41 (85)	82 (90)
Лефлуномид, n (%)	8 (17)	21 (23)
Сульфасалазин, n (%)	2 (4)	4 (4)
НПВП, n (%)	21 (44)	56 (62)

**Примечание.** РФ – ревматоидный фактор; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

связано с увеличением прогрессирующего атеросклеротического сосудистых поражений за счет аутоиммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза РА и атеросклероза [4]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) сегодня рассматривается как предиктор ССЗ и является одним из диагностических критериев раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов [5]. Аутоиммунный воспалительный процесс при РА влияет на сосудистый эндотелий, что способствует возникновению кардиоваскулярных осложнений и повышению смертности пациентов с РА, при этом атеросклеротические изменения и ЭД наблюдаются даже на ранних стадиях РА [6] и ухудшают течение основного заболевания. Для пациентов с тяжелым системным воспалительным процессом характерен повышенный риск кардиоваскулярной летальности. Предполагается, что одной из причин развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных РА является не активность заболевания на момент исследования, а уровень хронического ревматоидного воспаления, который повышен даже при «низкой» активности заболевания [7].

Субклиническая гипотиреодная дисфункция (СГТД) – это состояние, при котором выявляются повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальный уровень тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) [8]. Данная патология может дебютировать большим количеством синдромов, выраженность и сочетание которых варьируемы и неспецифичны, так как дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению скорости окислительно-восстановительных реакций, активности анаболических и катаболических процессов, накоплению продуктов обмена и как следствие – к функциональным и органическим нарушениям сердечно-

сосудистой, нервной, пищеварительной и других систем [9]. Особый интерес вызывает влияние СГТД на развитие и течение ССЗ. Повышение уровня ТТГ сопровождается ростом содержания атерогенных фракций липидов, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Выявлено, что риск ССЗ и смертности коррелировал с уровнем ТТГ [10].

У женщин с РА клинический гипотиреоз наблюдается в три раза чаще, чем у женщин в общей популяции, и связан с 4-кратно более высоким риском ССЗ независимо от традиционных факторов риска [11]. Также известно, что сопутствующая СГТД увеличивает уровни провоспалительных цитокинов и толщину комплекса интима–медиа (КИМ) у больных РА [12]. Наличие СГТД способствует прогрессирующему развитию ЭД, связанной с дислипидемией и хроническим системным воспалением, которая приводит к возникновению ССЗ у больных РА, и так имеющих высокий кардиоваскулярный риск.

В связи с этим выявление общих механизмов развития ЭД и ее особенностей у больных РА с СГТД является актуальной задачей современной медицины в целом и ревматологии в частности.

**Цель** исследования – изучить особенности ультразвуковых показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных РА с СГТД.

**Пациенты и методы.** В условиях ревматологического отделения Луганской республиканской клинической больницы было обследовано 139 больных РА (верификация диагноза согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR – 2010 г.), среди обследованных было выделено две группы: I группа состояла из 48 пациентов с РА, II группа – из 91 больного РА с наличием СГТД. Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, выделенные группы больных были однородны и ранжированы по основным клиническим показателям и базисной терапии ( $p>0,05$ ).

Выявление ЭД проводилось с помощью УЗИ сосудов в соответствии с международным руководством на аппарате ESAOTE MyLAB40 (Нидерланды, 2008), с использованием линейного датчика 7–14 МГц. Регистрировали следующие показатели: внутренний диаметр общей сонной артерии (ОСА) и плечевой артерии (ПА), толщину КИМ в миллиметрах, скоростные показатели кровотока в ПА в сантиметрах в секунду. Рассчитывали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД); эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД) после приема нитроглицерина по формулам. Прирост диаметра ПА в ответ на манжеточную пробу на 7,5–9,9% относится к I (легкой) степени ЭД, на 3,0–7,5% – к II (средней) степени тяжести ЭД, на 2,0–3,0% – к III (тяжелой) степени и вазоспазм – к IV степени тяжести [13].

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Для стандартизации результатов пробы ЭЗВД вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К). Этот коэффициент позволяет учитывать степень проявления реакции дилатации в зависимости от силы гемодинамического удара. Критериями вазомоторной ЭД считали отсутствие прироста диаметра ПА в ответ на реактивную гиперемиию более чем на 10% или появление парадоксальной вазоконстрикции; снижение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига  $<0,59$ .

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комите-

Таблица 2. Показатели состояния функции эндотелия в группах сравнения

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	p
D <sub>0</sub> , см	3,8 [3,7; 3,9]	3,9 [3,7; 4,2]	0,16
D <sub>1</sub> , см	4,3 [4,1; 4,5]	4,3 [4,0; 4,5]	0,83
D <sub>2</sub> , см	4,5 [4,3; 4,7]	4,5 [4,2; 4,7]	0,09
V <sub>0</sub> , см/с	55,6 [52,6; 61,1]	52,6 [44,2; 58,2]*	0,002
V <sub>1</sub> , см/с	76,1 [71,6; 79,6]	70,8 (62,6; 76,6)*	$<0,001$
ЭЗВД, %, M±δ	10,6±2,1	8,3±3,0*	$<0,001$
ЭНВД, %, M±δ	15,4±1,5	12,9±3,8*	$<0,001$
КИМ, мм	0,73 [0,71; 0,79]	0,97 [0,95; 1,0]*	$<0,001$
К	0,45 [0,34; 0,71]	0,26 [0,18; 0,46]*	0,002

**Примечание.** \* – различия между аналогичными показателями в группах сравнения достоверны. Данные представлены в виде: Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное.

Таблица 3. Распределение больных по степени ЭД, n (%)

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	Статистические различия	
			$\chi^2$	p
ЭД 0	9 (19)	12 (13)	0,07	0,79
ЭД I	24 (50)	31 (34)	2,7	0,1
ЭД II	13 (27)	43 (47)	4,51	0,03
ЭД III	2 (4)	5 (6)	0	0,9

том ГУ ЛГМУ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, США). Использовались непараметрические методы: медиана (Me) нижний и верхний квартили [25-й; 75-й перцентили], тест Манна–Уитни (Z), Краскела–Уоллисса (KW),  $\chi^2$ . Достоверным считался результат при  $p<0,05$ .

**Результаты.** При исследовании эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в обеих группах больных установлено наличие нарушений (табл. 2): уменьшение показателей ЭЗВД и ЭНВД, коэффициента К в отношении нормативных показателей, в соответствии с которыми ЭЗВД ПА  $\geq 10\%$ , а ЭНВД ПА  $\geq 15\%$ . Однако уменьшение показателей ЭЗВД и ЭНВД во 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й группе ( $Z=4,5$ ,  $p<0,001$  в обоих случаях).

Также увеличение показателя толщины КИМ во 2-й группе было больше чем в 1-й группе ( $Z=9,7$ ;  $p<0,001$ ). Отмечалось достоверное снижение коэффициента К у больных обеих групп по сравнению с КГ (1,1 [0,7; 3,3];  $p<0,001$ ), но более низким он был во 2-й группе ( $Z=3,6$ ;  $p<0,001$ ).

При распределении больных в зависимости от степени ЭД (табл. 3) было установлено, что ЭД отсутствовала у небольшого числа больных в обеих группах. ЭД легкой степени тяжести чаще встречалась в 1-й группе больных (50%), но разница со 2-й группой (34%) была статистически недостоверной. ЭД средней степени тяжести достоверно преобладала во 2-й группе больных ( $p<0,05$ ), а ЭД тяжелой степени одинаково редко встречалась в обеих группах наблюдения.

Следует отметить, что уменьшение показателей ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К по мере увеличения степени активности РА отмечалось в обеих группах сопоставления (табл. 4). При низкой степени активности различия были достоверны только по показателю ЭЗВД: он был ниже во 2-й группе ( $p<0,01$ ), чем в 1-й группе. При умеренной степени активности различия были достоверны по всем изучаемым показателям, с выраженным снижением их во 2-й группе ( $p<0,001$ ). При высокой степени активности также ухудшение показателей преобладало во 2-й группе больных, но с меньшей статистической достоверностью ( $p<0,05$ ).

Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в зависимости от длительности РА у обследованных больных представлены в табл. 5. Следует отметить, что с увеличением длительности РА отмечается ухудшение показателей в обеих группах сравнения. При длительности РА  $<2$  лет в обеих группах отмечалось снижение показателя ЭЗВД и коэффициента К, разница между группами была недостоверной. При длительности РА 2–5 лет показатели ЭЗВД и ЭНВД были достоверно ниже во 2-й группе ( $p<0,01$ ). При длительности РА  $>5$  лет достоверная разница зафиксирована только в снижении ЭНВД ( $p<0,05$ ), хотя наблюдалась тенденция к большему уменьшению показателей ЭЗВД и коэффициента К во 2-й группе, но различия были недостоверны.

Проведенный дисперсионный анализ выявил влияние наличия СГТД на ухудшение показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных РА. Коэффициент Краскела–Уоллисса (KW) составлял для показателя ЭЗВД –

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в группах сравнения в зависимости от степени активности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	Статистические различия	
			Z	p
Низкая	n=9	n=14		
ЭЗВД	13,9 [11,5; 14,1]	9,8 [7,9; 12,8]	2,83	0,004
ЭНВД	16,2 [16,1; 18,8]	15,9 [10,5; 16,7]	1,45	0,15
К	0,77 [0,44; 0,92]	0,48 [0,23; 0,88]	1,63	0,10
Умеренная	n=29	n=58		
ЭЗВД	10,5 [9,3; 11,3]	8,3 [6,7; 9,3]	3,37	<0,001
ЭНВД	15,3 [14,3; 15,7]	12,7 [10,5; 14,7]	3,38	<0,001
К	0,46 [0,33; 0,57]	0,27 [0,18; 0,44]	2,71	0,007
Высокая	n=10	n=19		
ЭЗВД	10,4 [8,1; 10,7]	6,4 [4,5; 9,3]	2,43	0,01
ЭНВД	15,1 [14,9; 16,3]	10,9 [7,5; 13,9]	2,43	0,01
К	0,36 [0,22; 0,62]	0,21 [0,12; 0,26]	2,02	0,04

Таблица 5. Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в группах сравнения в зависимости от длительности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	Статистические различия	
			Z	p
<2 лет	n=17	n=20		
ЭЗВД	10,8 [9,6; 13,1]	9,8 [9,3; 11,9]	1,32	0,19
ЭНВД	15,4 [15,0; 16,2]	15,9 [12,0; 16,7]	0,67	0,5
К	0,49 [0,43; 0,77]	0,53 [0,35; 0,76]	0,44	0,65
2–5 лет	n=20	n=44		
ЭЗВД	10,5 [9,4; 11,8]	8,1 [6,7; 10,7]	2,95	0,003
ЭНВД	15,3 [14,7; 16,3]	12,9 [10,9; 16,7]	2,71	0,007
К	0,45 [0,28; 0,71]	0,26 [0,20; 0,46]	1,7	0,08
>5 лет	n=11	n=27		
ЭЗВД	9,3 [6,8; 10,8]	6,8 [4,5; 9,1]	1,83	0,06
ЭНВД	14,3 [13,6; 15,9]	10,9 [7,9; 13,5]	2,19	0,03
К	0,31 [0,24; 0,45]	0,21 [0,13; 0,31]	1,65	0,09

13,8 (p<0,001), для ЭНВД – 14,5 (p<0,001), для коэффициента К – 10,2 (p=0,001).

**Обсуждение.** Таким образом, исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса установило у всех больных РА наличие ЭД, которая усиливалась с нарастанием степени активности РА и длительности заболевания, что подтверждает ряд других работ [3, 5–7]. Аутоиммунное воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и тем самым в развитии атеротромботических осложнений [14]. По данным патоморфологического исследования коронарных артерий больных РА отмечены низкий процент критических стенозов, но при этом высокая частота ранимых бляшек и более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [15].

По некоторым данным, раннее развитие атеросклероза при РА также связано с побочными эффектами противовоспалительной терапии, в основном применением глюкокортикоидов и НПВП [16]. В настоящее время доказан кардиопротективный эффект метотрексата, основанный на его противовоспалительном, антиатерогенном и цитопротективном действии [17]. Несмотря на терапию метотрексата в качестве базисного препарата, у обследованных пациентов ЭД нарастает с увеличением длительности РА. Возможно, это связано с негативным влиянием ряда других факторов,

таких как возраст, курение, неправильная тактика лечения, наличие коморбидной патологии.

У больных РА с наличием СГТД выявлено более значимое снижение ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К, нарастающее при увеличении длительности и активности РА. Это может быть следствием нарушения секреции тиреоидных гормонов при СГТД, так как доказано, что даже незначительные изменения в концентрациях гормонов щитовидной железы отрицательно влияют на сердечно-сосудистую систему посредством дислипидемии, ЭД, изменения артериального давления и прямого действия тиреоидных гормонов на миокард [18]. С помощью инструментальных методов обследования больных СГТД выявлена корреляция повышенного уровня ТТГ и диастолической дисфункции, уменьшенного напряжения левого желудочка в систолу, увеличения периферического сопротивления сосудов, ЭД [8].

Развитие ССЗ при СГТД связано не только с дислипидемией, оно может быть опосредовано хроническим воспалением. Тиреоидные гормоны могут стимулировать продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  [19], С-реактивного белка (СРБ) и факторов роста [20], у пациентов с СГТД были обнаружены повышенная СОЭ и высокие уровни СРБ в крови [11]. Также установлено, что при длительно существующей СГТД отмечаются биохимические и иммунологические признаки вялотекущего сосудистого воспаления [21], что, безусловно, является фактором риска развития атероскле-

роза и усиления тяжести ЭД. Непосредственно дефицит гормонов щитовидной железы увеличивает окислительный стресс, уменьшает продукцию оксида азота и увеличивает активацию тромбоцитов, что приводит к ЭД и развитию атеросклероза [11].

Таким образом, наличие СГТД у пациентов с РА усиливает активность заболевания, ухудшает ЭД и повышает кардиоваскулярный риск. Раннее выявление и коррекция СГТД у пациентов с РА будут способствовать улучшению прогноза и качества жизни.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365.
2. Насонов ЕЛ. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 345с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical recommendations]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 345p.].
3. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):1-10. doi: 10.1186/ar2383
4. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. 2010;4(1):7-11 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Recommendations for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis (based on the recommendations of the EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-579.
5. Глазун ЛО, Оттева ЭН, Зеленева НВ. Особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом, взаимосвязь изменений с функциональным состоянием эндотелия. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009;2:102-10 [Glazun LO, Otteva EN, Zeleneva NV. Features of changes in the vascular bed in patients with rheumatoid arthritis, the relationship of changes with the functional state of the endothelium. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2009;2:102-10 (In Russ.)].
6. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31.
7. Aubry MC, Kremers MH, Reinalda MC, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:937-42.
8. Шестакова ТП. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2016;24(1):6-8 [Shestakova TP. Subclinical hypothyroidism – a modern view of the problem. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;24(1):6-8 (In Russ.)].
9. Теплова ЛВ, Еремеева АВ, Байкова ОА, Суворова НА. Ревматические проявления гипотиреоза. Современная ревматология. 2017;11(2):47-53. [Teplova LV, Ereemeeva AV, Baykova OA, Suvorova NA. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):47-53 (In Russ.)].
10. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361
11. Raterman HG. Rheumatoid Arthritis: The link between thyroid dysfunction, cardiovascular disease and B cell targeting. Netherlands: Monnickendam; 2013. 198 p.
12. Türemen EE, Cetinarslan B, Sahin T, et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58(5):349-54. doi: 10.1507/endocrj.K10E-333
13. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патологии. Методическое руководство. Москва; 2005. 40 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya otsenka sostoyaniya perifericheskoi arterial'noi sistemy v norme i pri patologii. Metodicheskoe rukovodstvo* [Ultrasonic assessment of the peripheral arterial system in normal and pathological conditions. Methodical guidance]. Moscow; 2005. 40 p.].
14. Teir J, Koduri G, Meadows A. 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 (Oxford)*. 2008;47(8):1252-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken232.
15. Dhingra S, Bansal MP. Attenuation of LDL receptor gene expression by selenium deficiency during hypercholesterolemia. *Mol Cell Biochem*. 2006;282:75-82. doi: 10.1007/s11010-006-1266-1.
16. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:764-70. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
17. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433.
18. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
19. Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNF- $\alpha$  mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *PNAS*. 2006;103(34):12849-54. doi: 10.1073/pnas.0600427103.
20. Arpacı D, Karakece E, Tocoglu AG, et al. Endocan, TGF-beta, and ADMA as Risk Factors for Endothelial Dysfunction and Possible Vascular Disease in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46(6):601-7.
21. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050.

Поступила 31.07.2017

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.