

Кардіоренальні взаємозв'язки у пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом

Л. Ф. Богмат^{1,А,С,D,F}, Н. С. Шевченко^{1,2,С,E}, Т. О. Головко^{1,2,В,D}, В. В. Ніконова^{1,В}

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків,

²Харківський університет імені В. Н. Каразіна, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Уже на ранніх етапах розвитку ревматичних захворювань у дітей відбувається низка патологічних змін із залученням до процесу багатьох органів і систем. При ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) в 17,0–20,0 % випадків виявляють зміни з боку серцево-судинної системи, зниження адаптивних можливостей серцево-судинної системи. У 36,9 % дітей з ЮІА відбуваються зміни з боку нирок. Отже, запалення лежить в основі взаємодії патологічних механізмів формування ниркової та серцевої недостатності у пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

Мета роботи – встановити особливості співвідношень основних морфофункціональних показників серцево-судинної системи та функції нирок у хворих на ЮІА дітей, а також фактори, що спричиняють формування та поглиблення порушень.

Матеріали і методи. Обстежили 152 пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом віком $13,42 \pm 0,22$ року. Дослідили функцію нирок, визначивши рівні креатиніну, сечовини, альбумінурії, щільності сечі, швидкості клубочкової фільтрації. Для визначення морфофункціональних параметрів серця (і лівого, і правого шлуночків) виконали ультразвукове дослідження.

Результати. У дітей із ЮІА функціональні показники нирок майже не відрізнялися від параметрів групи контролю, крім альбумінурії, що достовірно вища в дітей основної групи і зростала з посиленням активності ревматичного процесу. Аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА дав змогу встановити зниження ударного об'єму лівого шлуночка ($51,83 \pm 1,57$ мл проти $57,86 \pm 2,54$ мл, $p < 0,05$) зі збереженням нормальних показників його фракції викиду, а також достовірне збільшення об'ємів правого шлуночка серця – і діастолічного ($34,54 \pm 1,51$ мл проти $22,45 \pm 2,11$ мл, $p < 0,001$), і систолічного ($19,15 \pm 0,96$ мл проти $10,18 \pm 1,14$ мл, $p < 0,001$), й ударного ($15,39 \pm 0,84$ мл проти $12,21 \pm 1,05$ мл, $p < 0,01$) зі значним зниженням його фракції викиду ($45,04 \pm 1,44$ % проти $56,06 \pm 1,59$ %, $p < 0,001$).

Висновки. У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом функціональні показники нирок відповідають нормі, але рівень альбумінурії достовірно вищий і зростає з прогресуванням активності процесу. Морфофункціональні показники лівого шлуночка серця відповідають контрольним, але виявлено збільшення об'єму правого шлуночка серця зі значним зниженням його фракції викиду. У дітей із ЮІА зниження насосної функції міокарда правого шлуночка серця супроводжується зниженням кровозабезпечення нирок, що призводить до формування кардіоренального синдрому п'ятого типу.

Ключові слова:

ювенільний ідіопатичний артрит, кардіоренальний синдром, функція нирок, морфофункціональний стан серця, діти.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 371-378

*E-mail: golovko@karazin.ua

Cardiorenal interactions in patients with juvenile idiopathic arthritis

L. F. Bohmat, N. S. Shevchenko, T. O. Holovko, V. V. Nikonova

As early as the first stages of rheumatic diseases in children, a number of pathological changes occur with the involvement of many organs and systems in the process. In children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), decreased adaptability of the cardiovascular system is detected in 17.0–20.0 % of cases. 36.9 % of children with JIA develop renal lesions. Thus, inflammation underlies the interaction between pathological mechanisms of renal and heart failure in patients with rheumatic diseases.

The aim of the work is to identify the characteristics of the interaction between main morphofunctional parameters of the cardiovascular system and kidneys in children with JIA, and the factors that give rise to the formation and worsening of these disorders.

Materials and methods. 152 patients aged 13.42 ± 0.22 years with JIA were examined. Renal functions were examined based on the levels of creatinine, urea, albuminuria, urine specific gravity, glomerular filtration rate. To determine the morphofunctional parameters of the heart, ultrasound examinations of both left and right ventricles were performed.

Results. In children with JIA, the functional parameters of the kidneys almost do not differ from those of the control group, with the exception of albuminuria, which is significantly higher in children of the main group and increases with the process activity progression. Morphofunctional analysis of the cardiac parameters has shown a decrease in the stroke volume of the left ventricle (51.83 ± 1.57 ml against 57.86 ± 2.54 ml, $p < 0.05$) with preserved ejection fraction and a significant increase in the right ventricle volumes both diastolic (34.54 ± 1.51 ml against 22.45 ± 2.11 ml, $p < 0.001$) and systolic (19.15 ± 0.96 ml against 10.18 ± 1.14 ml, $p < 0.001$), as well as stroke volume (15.39 ± 0.84 ml against 12.21 ± 1.05 ml, $p < 0.01$), with a significant decrease in its ejection fraction (45.04 ± 1.44 % against 56.06 ± 1.59 %, $p < 0.001$).

Conclusions. Renal functional parameters are within normal values, but the level of albuminuria is significantly higher and increases with the process activity progression in children with JIA. The morphofunctional parameters of the left ventricle correspond to the control ones, but there is an increase in the right ventricle volume with a significant decrease in its ejection fraction. A decrease in the myocardial pumping function of the right ventricle is accompanied by a decrease in renal blood supply which leads to the development of cardiorenal syndrome type 5 in JIA children.

Keywords:

kidney function, morphofunctional indicators of the heart, cardiorenal syndrome, juvenile idiopathic arthritis, children.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):371-378

При ревматичних захворюваннях у дітей (ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак тощо) уже на ранніх етапах розвитку на тлі генералізованого імунотоксичного запалення та дисфункції ендотелію відбувається низка патологічних змін із залученням до процесу багатьох органів і систем [1,2,3,4]. Необхідність тривалого, безперервного приймання лікарських препаратів (нерідко агресивних) у різних комбінаціях створює додаткові умови для формування та поглиблення органних порушень із розвитком незворотних пошкоджень систем і органів, а також зниження їхніх функціональних можливостей [3,5].

Доведено, що ревматоїдний артрит (РА) у дорослих, незалежно від традиційних факторів ризику, призводить до підвищення частоти серцево-судинних захворювань, пов'язаних передусім з атеросклерозом, як-от ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда, інсульту, а також хронічної серцевої недостатності, міокардиту, перикардиту, аритмій [6,7]. Показано, що у хворих на РА ризик розвитку хронічної серцевої недостатності досягає 75 % й у пацієнтів із хронічною ІХС, й осіб без неї, а також залежить від активності аутоімунного запалення, а не від наявності ІХС [8,9,10]. У багатьох наукових дослідженнях у пацієнтів із РА підтверджено більшу частоту виникнення інфаркту міокарда порівняно з хворими без РА [11,12,13].

Ураження нирок у дорослих хворих на РА діагностують з дуже високою частотою (36–73 %), але здебільшого їх виявляють за незначними неспецифічними змінами в аналізах сечі, що можуть відповідати вираженим структурним і функціональним нирковим порушенням. Поширеність хронічного захворювання нирок у таких пацієнтів істотно вища, ніж загалом у популяції [14,15].

Доведено, що маркерами ниркового пошкодження, які пов'язані з РА і серцево-судинними захворюваннями, є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і збільшення виведення протеїну з сечею. Крім того, особливу роль відіграє тубулоінтерстиціальна тканина, що при супутній патології серцево-судинної системи, як правило, залучається значно раніше, ніж клубочковий апарат нирки. Результатом ревматоїдної нефропатії є розвиток нефросклерозу, зменшення кількості нефронів, що функціонують, із формуванням хронічної ниркової недостатності [16,17].

Дослідження показали, що при РА хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику [18].

У п'ятирічному популяційному дослідженні вивчено поширеність ХХН і серцево-судинних захворювань, асоційованих із нирковою патологією, в пацієнтів із РА. Визначено істотно більшу поширеність ХХН у хворих на РА порівняно з контрольною групою. Виникнення ниркової недостатності не залежало від традиційних серцево-судинних факторів. Високий ризик ниркової патології залежав від активності та збереження запалення, використання агресивної терапії (нестероїдні протизапальні засоби, циклоsporин, глюкокортикостероїди). Крім того, хворі на РА і супутню ниркову патологію мали вірогідно вищий ризик розвитку ІХС та інсульту [19].

В іншому ретроспективному дослідженні М. Kochi et al. показано зв'язок між підвищенням рівня С-реактивного білка та розвитком ХХН, а також описано взаємозв'язок запалення та високого рівня С-реактивного білка з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Виявили, що супутня ХХН ще більше підвищувала цей ризик, хоча ізольований вплив ниркової недостатності на ризик розвитку кардіоваскулярної патології був відносно незначним. Ці дані підтверджують, що взаємодія патологічних механізмів ниркової та серцевої недостатності в пацієнтів із РА може ґрунтуватися на запаленні [18].

Відкриття механізмів впливу порушень ниркових функцій на стан і діяльність серцево-судинної системи і навпаки досить важливе. Тому в серпні 2004 року робоча група Інституту серця, легень та крові (м. Маклін, США) вперше запропонувала термін кардіоренальний синдром (КРС), що характеризує патологічний взаємозумовлений стан із залученням серця і нирок, який виникає внаслідок гострої або хронічної дисфункції одного з органів та наступної гострої або хронічної дисфункції іншого [20,21]. У вересні 2008 року у Венеції на погоджувальній конференції ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation), що зібрала провідних фахівців у галузі нефрології, кардіології, реаніматології, кардіохірургії та епідеміології, затверджено цей термін і запропоновано класифікацію, за якою розрізняють п'ять типів КРС залежно від патофізіологічних і часових термінів розвитку кардіальної та ниркової недостатності [22,23,24] (табл. 1).

У дітей із ЮІА в 17,0–20,0 % випадків уже в перші роки перебігу захворювання виявляють зміни з боку серцево-судинної системи: розширення порожнин серця (шлуночків, лівого передсердя), потовщення міокарда міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка, зниження адаптивних можливостей у пробах шестихвилинної ходьби. Частота порушень серцево-судинної системи збільшується в разі збереження активності ЮІА [3,25,26].

У 36,9 % дітей із ЮІА, у яких захворювання триває понад три роки, відбуваються зміни з боку нирок: зменшення швидкості клубочкової фільтрації (з 60,0 мл/хв до 80,0 мл/хв), протеїнурія (з 0,029 г/л до 44,73 мг/добу) та зниження концентраційної здатності нирок (гіпоізостенурія) [3,27,28,29].

Отже, запалення лежить в основі взаємодії патологічних механізмів формування ниркової та серцевої недостатності в пацієнтів із ревматичними захворюваннями, а на розвиток КРС, зокрема 5 типу, можуть впливати різні додаткові фактори, як-от гемодинамічна взаємодія, активація симпатико-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, продукти окиснювального стресу, анемія, дефіцит вітамінів, макро- і мікроелементів.

У педіатричній популяції найбільш дослідженим є КРС типу 1 у дітей із серцево-судинними захворюваннями [27]. КРС типів 2 і 3 досліджено менше; типи 4 і 5 майже не вивчено. Під час пошуку наукових джерел з порушеного питання виявлено кілька публікацій, де наведено результати дослідження розвитку КРС 5 типу в дітей із сепсисом і тяжкими інфекційними захворюваннями (вірус імунodefіциту людини, лептоспіроз, малярія тощо). У доступній фаховій літературі не ви-

Таблиця 1. Класифікація КСР відповідно до ADQI (2008 р.)

Тип КСР	Характеристика
Тип 1. Гострий кардіоренальний	Гостра серцева недостатність, що призводить до гострого ураження нирок
Тип 2. Хронічний кардіоренальний	Хронічна серцева недостатність, що спричиняє ниркову недостатність
Тип 3. Гострий ренокардіальний	Гостре ураження нирок, що зумовлює порушення серцевої діяльності
Тип 4. Хронічний ренокардіальний	Хронічне захворювання нирок, що призводить до порушень роботи серця
Тип 5. Вторинний кардіоренальний	Системні захворювання, що спричиняють порушення роботи серця та нирок (сепсис, аутозапальні процеси тощо)

явили праць, присвячених вивченню кардіоренальних взаємозв'язків і розвитку КСР у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом.

Мета роботи

Встановити особливості співвідношень основних морфофункціональних показників серцево-судинної системи та функції нирок у хворих на ЮІА дітей, а також фактори, що спричиняють формування та поглиблення їхніх порушень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 152 дітей віком від 10 до 18 років ($13,42 \pm 0,22$ року), хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. 3-поміж обстежених 68 хлопців і 84 дівчини. До групи контролю залучили 38 практично здорових дітей (9 хлопців і 29 дівчат) віком $14,72 \pm 0,28$ року.

Пацієнтів обстежили на базі відділення кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІОЗДП НАМН») протягом 2019–2022 років.

Клінічні діагнози встановлено на підставі критеріїв, що наведені в таких нормативних документах: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 року № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.10.2012 року № 832 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» для встановлення діагнозу ЮІА.

Активність хвороби оцінювали за анкетною Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27). Якщо бал, визначений за цією анкетною, становив понад 4,2 для олігоартриту та 8,5 для поліартриту, активність хвороби оцінили як високу (III ступінь), 2,1–4,2 бала 3,9–8,5 бала відповідно за нозологіями – як середню (II ступінь), менше за 2,0 та 3,8 бала відповідно – як низьку (I ступінь).

До дослідження залучили хворих на ЮІА віком від 10 до 18 років, які отримували лікування основного захворювання базисними препаратами протягом щонайменше 12 місяців.

Критерії виключення – діагностовані системний варіант ЮІА, інші захворювання суглобів (інфекційного, ендокринного чи деструктивного походження), системні захворювання сполучної тканини, системні васкуліти, гостра ревматична лихоманка; вік пацієнтів менше за 10 років; відсутність базисної терапії або її тривалість менше ніж рік.

Дизайн дослідження та використання біологічного матеріалу людини схвалені Етичною комісією ДУ «ІОЗДП НАМН». Від усіх батьків та пацієнтів, старших

за 14 років, одержали письмову інформовану згоду на участь, відповідно до Гельсінської декларації; ці документи зберігаються.

Функціональний стан нирок оцінили за результатами загального аналізу сечі, аналізу сечі за Зимницьким, біохімічного аналізу крові, а також вмістом альбумінів у добовій сечі. Аналізи сечі виконали в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «ІОЗДП НАМН». Загальний аналіз сечі передбачав оцінювання кольору, прозорості, визначення відносної щільності, рН, вмісту білка, концентрації глюкози та кетонів тіл, а також дослідження сечового осаду (кількість лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів і кристалів солей). За допомогою аналізу сечі за Зимницьким визначили концентраційну здатність нирок. Відносну щільність (питому вагу) вимірювали за допомогою ареометра в окремо взятих пробах сечі; визначали об'єм кожної порції сечі, потім обраховували денний, нічний і добовий діурез. За допомогою кінетичного методу та використання біохімічного фотометра загального призначення Cormey Multi (Польща) визначали концентрації креатиніну (за методом Яффе) та сечовини (за методом Urease-GLDH) у крові, а також розрахункову ШКФ. Для визначення ШКФ використали оригінальну формулу Schwartz для оцінювання ШКФ у дітей, що передбачала застосування даних щодо сироваткового креатиніну: $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = k \times зріст (см) / \text{креатинін сироватки (мг/дл)}$, де $k = 0,55$ для дітей віком 2–12 років обох статей і дівчат віком 13–18 років, $k = 0,70$ – для хлопців віком 13–18 років [28,30]. Альбумінурію вимірювали в добовій кількості сечі методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Rayto RT-2100С (Китай). Дослідження здійснили в лабораторії гормонально-метаболічних та імунологічних досліджень ДУ «ІОЗДП НАМН».

Для визначення морфофункціональних параметрів серця здійснили ультразвукове дослідження в М- і В-режимах, а також у режимі постійнохвильового та кольорового сканування конвексним датчиком із частотою 3,5–5,0 МГц і кутом розгортання 80° (апарат LOGIO V2 General Electric (США), датчик 3Sc-RS) за стандартною методикою, що рекомендована Асоціацією фахівців з ехокардіографії. Датчик розташовували ліворуч на передній поверхні грудної клітки в другому – третьому міжребір'ї у межах 2–3 см від нього – в ділянці акустичного вікна (парастернальна позиція). Параметри серця реєстрували в п'яти стандартних позиціях. Визначали такі структурні параметри лівого та правого шлуночків: кінцево-сistolічний розмір (КСРлш і КСРпш), кінцево-сistolічний об'єм (КСОлш і КСОпш), кінцево-діастолічний розмір (КДРлш і КДРпш), кінцево-діастолічний об'єм (КДОлш і КДОпш), виносний тракт правого шлуночка (ВТпш), а також діаметр лівого передсердя (ДЛП). Крім того, встановили функціональні показники обох шлуночків: фракцію викиду (ФВлш і

Таблиця 2. Розподіл дітей з ЮІА залежно від статі, віку, активності та тривалості процесу

Показник, одиниці вимірювання	n (%) / M ± m
Пацієнти з ЮІА	152 (100,0 %)
хлопці	68 (44,7 %)
дівчата	84 (55,3 %)
Вік, роки	13,42 ± 0,22
Варіанти ЮІА та активність процесу	
Олігоартикулярний варіант	
JADAS, бали	8,15 ± 0,93
I ст. активності, бали	1,08 ± 0,24
II ст. активності, бали	3,51 ± 0,11
III ст. активності, бали	11,67 ± 1,29
Поліартикулярний варіант	
JADAS, бали	103 (67,8 %)
I ст. активності, бали	9,26 ± 0,56
II ст. активності, бали	1,60 ± 0,40
III ст. активності, бали	5,87 ± 0,33
III ст. активності, бали	12,83 ± 0,65
Тривалість захворювання, місяці	
Олігоартикулярний варіант, місяці	72,14 ± 3,69
Поліартикулярний варіант, місяці	71,48 ± 6,06
Поліартикулярний варіант, місяці	72,44 ± 4,63

ФВпш), ударний об'єм (УОлш та УОпш), хвилинний об'єм крові (ХОКлш і ХОКпш), враховували частоту серцевих скорочень (ЧСС).

Статистично результати опрацювали за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики, використали сертифіковані прикладні комп'ютерні програми SPSS17 (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17). Перед статистичним опрацюванням усі дані перевірили на нормальність розподілу. Показники хворих дітей порівнювали з відповідними параметрами підлітків із групи контролю. Показники швидкості клубочкової фільтрації поділили на три підгрупи відповідно до розподілу за квантилями. Порівняли морфофункціональні показники серця дітей із різними рівнями ШКФ між собою та з даними обстежених із групи контролю. Для визначення вірогідності відмінностей показників використали параметричні (t-критерій Стьюдента (p), кутового перетворення Фішера (φ)) і непараметричні (u-критерій Вілкоксона, Манна-Вітні) критерії. Розраховували середню арифметичну величину та стандартну похибку (M ± m). Оцінювали кореляційні зв'язки (за допомогою парної кореляції Пірсона) між окремими показниками діяльності серця і нирок, параметрами активності процесу. Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока, де значення 0,10–0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30–0,49 – помірний, 0,50–0,69 – значний, 0,70–0,89 – сильний, 0,90–0,99 – дуже сильний, 1,00 – функціональний зв'язок. Відмінності вважали вірогідними, якщо p < 0,05.

Результати

3-поміж пацієнтів із ЮІА поліартикулярний варіант діагностовано у 103 хворих, олігоартикулярний – у 49 осіб. Усі пацієнти одержували терапію метотрексатом (MTX), середня доза якого становила 11,73 ± 0,39 мг/м² на тиждень. У поєднанні з імунобіологічними препаратами MTX отримували 40 осіб (адалімуаб – 36 пацієнтів, тоцилізумаб – 4). Усі пацієнти з ЮІА додатково приймали фолієву кислоту в половинній дозі від дози MTX. Жоден

із пацієнтів на час обстеження не одержував гормональної терапії.

Тривалість перебігу хвороби становила 72,14 ± 3,69 місяця (поліартикулярний варіант – 72,44 ± 4,63 місяця, олігоартикулярний – 71,48 ± 6,06 місяця). Активність за шкалою JADAS27 у дітей з олігоартикулярним варіантом – на рівні 8,15 ± 0,93 бала, з поліартикулярним – 9,26 ± 0,56 бала. Висока активність визначена у 83 (54,6 %) дітей, середня – у 38 (25,0 %), низька – у 31 (20,4 %) випадку (табл. 2).

Оцінювання функції нирок у дітей із ЮІА показало: функціональні показники нирок майже не відрізнялися від параметрів групи контролю, крім протеїнурії (альбумінурії), що достовірно вища в дітей основної групи, істотно зростала зі збільшенням активності патологічного процесу (табл. 3). Порівняли концентраційну функцію нирок у дітей, враховуючи активність ЮІА, встановили більшу щільність сечі (і мінімального, й максимального значень) у пацієнтів із нижчим ступенем активності (табл. 3).

Аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА дав змогу встановити зниження ударного об'єму лівого шлуночка зі збереженням нормальних показників його фракції викиду (ФВлш – 66,81 ± 0,43 % проти 68,14 ± 0,91 % у контролі, p > 0,05), а також достовірне збільшення об'ємів правого шлуночка серця (і діастолічного, і систолічного, й ударного) зі значним зниженням ФВпш (45,04 ± 1,44 % проти 56,06 ± 1,59 %, p < 0,001). У дітей із низьким ступенем активності і систолічний, і діастолічний об'єми найбільші (табл. 4).

Порівняльний аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА, враховуючи функціональний стан нирок (ШКФ), показав: у пацієнтів зі значеннями ШКФ нижнього та середнього квантилів КДРлш, КДОлш та УОлш достовірно нижчі, ніж в осіб, яких класифіковано як високий квантиль (табл. 5). Найнижчими вони були у дітей із середніми значеннями ШКФ. При цьому у всіх пацієнтів значно підвищувалися КСРпш, КСОпш та КДОпш порівняно з контрольною групою; найбільшими вони були у дітей із значеннями ШКФ нижнього квантиля. Це супроводжувалося зниженням ФВпш у всіх пацієнтів з ЮІА, але найнижчою вона була у пацієнтів зі значеннями ШКФ верхнього квантиля. У пацієнтів із значеннями ШКФ нижнього квантиля також виявлено достовірно вищі УОпш та ХОпш (табл. 5).

У дітей із ШКФ у межах верхнього квантиля під час кореляційного аналізу методом парних кореляцій Пірсона встановлено сильний негативний зв'язок між ШКФ та ХОпш (r = -0,78, p = 0,007). Крім того, у пацієнтів з ЮІА визначили негативний кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну сироватки крові та ХОлш (r = -0,67, p = 0,05), ЧСС (r = -0,62, p = 0,05); позитивний – між ШКФ і ХОлш (r = 0,62, p = 0,05), ЧСС (r = 0,68, p = 0,04).

Обговорення

Останні дослідження хворих на РА довели, що ураження нирок при РА є клінічно значущим, оскільки вірогідно погіршує перебіг основного захворювання та підвищує смертність. Тому триває аналіз основних параметрів функціонального стану нирок, що можуть бути критеріями негативного прогнозу. Так, альбумінурію та

Таблиця 3. Функціональні показники нирок у дітей із ЮІА, беручи до уваги активність процесу (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з ЮІА, n = 152	Пацієнти з ЮІА 0–I ст. активності, n = 31	Пацієнти з ЮІА II ст. активності, n = 38	Пацієнти з ЮІА III ст. активності, n = 83	Підлітки групи контролю, n = 38
Креатинін, ммоль/л	0,077 ± 0,010*	0,075 ± 0,003	0,077 ± 0,002	0,078 ± 0,002	0,084 ± 0,021
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	104,99 ± 1,72	99,69 ± 3,98	106,01 ± 2,77	106,54 ± 2,43	103,94 ± 2,29
Щільність добової сечі мінімальна, кг/м ³	1,008 ± 0,010	1,010 ± 0,010*‡	1,007 ± 0,010	1,008 ± 0,010	1,009 ± 0,020
Щільність добової сечі максимальна, кг/м ³	1,022 ± 0,010	1,025 ± 0,010#	1,020 ± 0,010	1,021 ± 0,010	1,022 ± 0,020
Діапазон щільності в добовій сечі, кг/м ³	14,09 ± 0,65	15,05 ± 1,43	13,44 ± 1,58	13,93 ± 0,81	13,36 ± 1,60
Альбумінурія, мг/добу	37,47 ± 9,31*	14,36 ± 4,29	20,52 ± 14,52	47,47 ± 12,33	13,30 ± 3,24

*: p < 0,01 – вірогідність відмінностей показників хворих на ЮІА та відповідних параметрів дітей із групи контролю;

#: p < 0,05 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів пацієнтів із II ступенем активності ЮІА;

‡: p < 0,05 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів обстежених із III ступенем активності ЮІА.

Таблиця 4. Морфологічно-функціональні показники серця у дітей із ЮІА, враховуючи активність процесу (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з ЮІА, n = 152	Пацієнти з ЮІА 0–I ст. активності, n = 31	Пацієнти з ЮІА II ст. активності, n = 38	Пацієнти з ЮІА III ст. активності, n = 83	Підлітки групи контролю, n = 38
КДРлш, см	4,11 ± 0,06*	3,99 ± 0,13	4,21 ± 0,12	4,12 ± 0,08	4,28 ± 0,07
КДОлш, мл	78,26 ± 2,75	74,61 ± 5,61	82,04 ± 5,77	78,09 ± 3,72	84,60 ± 3,40
КСРлш, см	2,67 ± 0,04	2,64 ± 0,09	2,71 ± 0,10	2,66 ± 0,05	2,68 ± 0,05
КСОлш, мл	27,27 ± 0,97	26,71 ± 2,07	27,96 ± 2,26	27,18 ± 1,18	26,69 ± 1,21
ФВлш, %	66,81 ± 0,43	66,23 ± 1,02	67,27 ± 0,84	66,80 ± 0,57	68,14 ± 0,91
УОлш, мл	51,83 ± 1,57*	50,99 ± 3,13	52,47 ± 2,91	51,94 ± 2,36	57,86 ± 2,54
ХОлш, л/хв	3,96 ± 0,16	3,96 ± 0,33	3,78 ± 0,29	4,07 ± 0,23	4,01 ± 0,21
ЧСС, уд./хв	77,69 ± 1,21***	77,04 ± 2,43	76,32 ± 2,47	78,88 ± 1,71	70,32 ± 2,40
ДЛП, см	2,43 ± 0,03	2,46 ± 0,06	2,48 ± 0,05	2,44 ± 0,04	2,46 ± 0,03
ВТлш, см	2,59 ± 0,22	2,38 ± 0,06	2,32 ± 0,06	2,86 ± 0,47	2,43 ± 0,04
КДРпш, см	2,13 ± 0,04	2,07 ± 0,08	2,07 ± 0,08	2,18 ± 0,05	2,11 ± 0,06
КДОпш, мл	34,54 ± 1,51***	38,28 ± 3,06‡	35,15 ± 2,70	32,71 ± 2,22	22,45 ± 2,11
КСРпш, см	1,95 ± 0,06***	2,23 ± 0,16#	1,81 ± 0,10	1,96 ± 0,08	1,57 ± 0,05
КСОпш, мл	19,15 ± 0,96***	22,02 ± 1,69‡	19,85 ± 2,26	17,62 ± 1,21	10,18 ± 1,14
ФВпш, %	45,04 ± 1,44***	40,54 ± 2,72	47,17 ± 2,50	45,70 ± 2,16	56,06 ± 1,59
УОпш, мл	15,39 ± 0,84*	16,26 ± 1,83	15,30 ± 1,03	15,09 ± 1,37	12,21 ± 1,05
ХОпш, л/хв	1,21 ± 0,07**	1,34 ± 0,16	1,19 ± 0,42	1,18 ± 0,11	0,88 ± 0,09

*: p < 0,05; **: p < 0,01; ***: p < 0,001 – вірогідність відмінностей показників хворих на ЮІА та відповідних параметрів обстежених із групи контролю;

#: p < 0,05 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів пацієнтів із II ступенем активності ЮІА;

‡: p < 0,01 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів обстежених із III ступенем активності ЮІА.

Таблиця 5. Морфологічно-функціональні показники серця в дітей, хворих на ЮІА, залежно від швидкості клубочкової фільтрації (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з нижнім квантилем ШКФ, <LQ ₂₅ , n = 41	Пацієнти з середніми значеннями ШКФ (LQ 25–75), n = 71	Пацієнти з верхнім квантилем ШКФ, >UQ ₇₅ , n = 40	Підлітки групи контролю, n = 38
КДРлш, см	4,03 ± 0,09*§	3,93 ± 0,09§§	4,33 ± 0,16*‡	4,28 ± 0,07
КДОлш, мл	73,10 ± 4,19§	72,36 ± 3,93§§	87,96 ± 7,93*‡	84,60 ± 3,40
КСРлш, см	2,61 ± 0,08	2,57 ± 0,06	2,77 ± 0,11#	2,68 ± 0,05
КСОлш, мл	24,66 ± 1,50	25,46 ± 1,28	29,86 ± 2,86*‡	26,69 ± 1,21
ФВлш, %	66,47 ± 0,93	66,62 ± 0,63	63,96 ± 2,43	68,14 ± 0,91
УОлш, мл	48,73 ± 2,43§§	49,39 ± 2,40§§	57,63 ± 5,85*‡	57,86 ± 2,54
ХОлш, л/хв	3,64 ± 0,20	3,76 ± 0,20	4,16 ± 0,35	4,01 ± 0,21
ЧСС, уд./хв	74,52 ± 2,19	76,42 ± 1,59	77,24 ± 3,19§§	70,32 ± 2,40
ДЛП, см	2,46 ± 0,04‡	2,42 ± 0,03	2,35 ± 0,06§	2,46 ± 0,03
ВТлш, см	2,34 ± 0,04	2,31 ± 0,04§§	3,76 ± 1,27*§	2,43 ± 0,04
КДРпш, см	2,19 ± 0,08*	2,03 ± 0,05	2,24 ± 0,08#	2,11 ± 0,06
КДОпш, мл	38,83 ± 2,57**§§§	30,61 ± 2,57§§	35,60 ± 4,58§§	22,45 ± 2,11
КСРпш, см	2,09 ± 0,13§§§	1,90 ± 0,11§§	2,00 ± 0,13§§	1,57 ± 0,05
КСОпш, мл	20,94 ± 1,67§§§	17,48 ± 1,73§§§	20,52 ± 2,71§§§	10,18 ± 1,14
ФВпш, %	46,64 ± 1,54§§§	44,68 ± 2,59§§§	41,34 ± 3,94§§§	56,06 ± 1,59
УОпш, мл	17,89 ± 1,14**§§§	13,13 ± 1,31	15,08 ± 2,74	12,21 ± 1,05
ХОпш, л/хв	1,41 ± 0,09**§§§	1,02 ± 0,11	1,23 ± 0,09	0,88 ± 0,09

*: p < 0,05; **: p < 0,01 – між середніми значеннями та нижнім квантилем; #: p < 0,05 – між середніми значеннями та верхнім квантилем;

‡: p < 0,05 – між значеннями нижнього і верхнього квантилів;

§: p < 0,05; §§: p < 0,01; §§§: p < 0,001 – з показниками обстежених контрольної групи.

протеїнурию вважають важливими показниками патофізіологічного фону, що лежить в основі прогресування хронічної хвороби нирок і пов'язаний із підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань у популяції загалом та в пацієнтів із РА зокрема [16,17,23,31]. У дослідженні, що здійснили, в пацієнтів дитячого віку з ЮІА встановлено достовірно вищий рівень альбумінурії, що підвищується зі збільшенням ступеня активності патологічного процесу. Рівень креатиніну крові в пацієнтів із РА майже не змінювався. Крім того, не встановили істотних відхилень цього показника, зважаючи на особливості перебігу захворювання.

Найбільш інформативним показником стану нирок є швидкість клубочкової фільтрації, тому саме його вивчають найчастіше. ШКФ, що менша за 60 мл/хв/1,73 м², визначили в 8,8 % і 57,0 % пацієнтів з РА, за даними британських та французьких дослідників відповідно [17,31]. У більшості цих пацієнтів діагностували кілька коморбідних станів: гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння. Доведено, що наявність у пацієнтів із РА цих традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, а також куріння та інших призводить до формування ендотеліальної дисфункції, надалі – до атеросклерозу та атеротромбозу, що є незалежними предикторами розвитку хронічного захворювання нирок [17,31,32,33].

До нашого дослідження залучені підлітки з нормальним індексом маси тіла (пацієнтів із надлишковою вагою виключено з дослідження), вони не мали підвищення артеріального тиску та рівня глюкози крові.

Фахівці Американської асоціації кардіологів 2019 року показали вплив роботи правих відділів серця на розвиток і ступінь ниркової недостатності. Доведено, що підвищення тиску в порожнині правого передсердя та збільшення діаметра правого шлуночка – незалежні фактори формування КРС. Скорочувальна функція правого шлуночка визначена як центральна детермінанта порушень гемодинаміки при кардіоренальному синдромі. Якщо функція лівого шлуночка збережена, функція нирок майже не знижується. Дилатація та дисфункція правого шлуночка можуть спричинити підвищення центрального венозного тиску та погіршити наповнення лівого шлуночка серця, що призводить до зниження серцевого викиду [21,34,35].

У разі підвищення центрального венозного тиску визначають формування ниркової венозної гіпертензії з підвищенням ниркового опору, що призводить до порушення внутрішньониркового кровотоку. При цьому ШКФ частіше зберігається на нормальному рівні [25,35]. Якщо серцева недостатність прогресує до тяжкої декомпенсованої стадії, внутрішньонирковий кровотік істотно знижується, центральний венозний тиск підвищується, спричиняючи зниження ШКФ і прогресування ниркової недостатності [21,35]. Отже, зниження фракції викиду лівого шлуночка, підвищення тиску в легеневій артерії та збільшення діаметра правого шлуночка визначені як незалежні фактори ризику збільшення частоти розвитку КРС [21,34,36].

У нашому дослідженні фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів із ЮІА відповідала нормі та не відрізнялася від відповідного показника здорових підлітків. Серцевий викид лівого шлуночка при цьому був значно

нижчим, ніж у здорових дітей (УОлш = 51,83 ± 1,57 мл проти 57,86 ± 2,54 мл групи контролю, $p < 0,05$). Найнижчим цей показник був у пацієнтів із 0–1 ступенем активності хвороби. Це супроводжувалось достовірним зменшенням кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка.

Аналіз показників нирок і серця показав негативний кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну сироватки крові та ХОлш, ЧСС; позитивний – між ШКФ і ХОлш, ЧСС. Це супроводжувалося вищою ЧСС у пацієнтів з ЮІА загалом. У дітей із ШКФ у межах верхнього квартиля встановлено сильний негативний взаємозв'язок між ШКФ і ХОлш. Ці зміни можуть свідчити про початок формування дисфункції міокарда переважно правого шлуночка на тлі субклінічного запалення та залучення нирок.

Аналіз змін лівого шлуночка дав змогу виявити зниження серцевого викиду на фоні зменшення кінцево-діастолічного розміру та об'єму. Найменші значення встановлені в пацієнтів із найнижчими рівнями ШКФ (УОлш = 48,73 ± 2,43 мл проти 57,86 ± 2,54 мл групи контролю, $p < 0,01$; КДРлш = 4,03 ± 0,09 см проти 4,28 ± 0,07 см групи контролю, $p < 0,01$; КДОлш = 73,10 ± 4,19 мл проти 84,60 ± 3,40 мл групи контролю, $p < 0,01$).

У дітей із ЮІА істотніші зміни зафіксовано з боку правого шлуночка серця. У групі загалом встановили значне зниження ФВпш (45,04 ± 1,44 % проти 56,06 ± 1,59 % групи контролю, $p < 0,001$). Найнижча ФВпш визначена в хворих на ЮІА 0–1 ступенів активності. Це супроводжувалося істотним підвищенням УОпш і ХОпш, що найвищі і при мінімальному запаленні. Проаналізувавши структурні параметри правого шлуночка, визначили збільшення кінцево-сistolічних і кінцево-діастолічних розміру та об'єму. Такі зміни можуть свідчити про підвищення сили скорочення міокарда правого шлуночка у відповідь на формування початкової дисфункції.

У хворих на ЮІА встановили значне зниження ФВлш (46,64 ± 1,54 %, $p < 0,001$; 44,68 ± 2,59 %, $p < 0,001$; 41,34 ± 3,94 %, $p < 0,001$ проти 56,06 ± 1,59 % групи контролю) та збільшення УОпш (17,89 ± 1,14 мл; 13,13 ± 1,31 мл; 15,08 ± 2,74 мл проти 12,21 ± 1,05 мл групи контролю). У результаті аналізу морфофункціональних показників правого шлуночка, враховуючи рівень ШКФ, найнижчу ФВпш зафіксовано в пацієнтів із гіперфункцією нирок, а УОпш найвищим був при зниженні ШКФ. Водночас відбувалося підвищення ХОпш (1,41 ± 0,09 л/хв у пацієнтів із ЮІА проти 0,88 ± 0,09 л/хв групи контролю, $p < 0,001$) у хворих із найнижчою ШКФ. Зміни функціонального стану правого шлуночка поєднувалися зі збільшенням і систолічних, і діастолічних розміру та об'єму цієї камери серця (табл. 5).

Отже, в дітей із ЮІА відбуваються зміни гемодинаміки залежно від характеру функціонального стану нирок, зокрема рівня ШКФ, який, своєю чергою, залежить від активності запального процесу. У дітей із ЮІА насосна функція міокарда лівого шлуночка (ФВлш) відповідає параметрам, що встановлені в контрольній групі; при цьому змінюються нормальні гемодинамічні співвідношення, зокрема збільшуються КДОлш і КСОлш для досягнення нормальних значень ФВлш на фоні високих значень ШКФ (UQ₇₅). Одночасно зменшується функція міокарда правого шлуночка (ФВпш) зі збільшенням діастолічного та систолічного об'єму.

Отже, у дітей із ЮІА формується вторинний кардіоренальний синдром 5 типу. Уже в підлітковому віці на фоні тривалого захворювання навіть незначне зниження функції нирок суттєво впливає на стан серцево-судинної системи, збільшуючи частоту формування порушень морфофункціональних показників серця, а зниження скорочувальної здатності міокарда негативно впливає на функцію нирок. У дітей із ЮІА поступове зниження насосної функції міокарда правого шлуночка серця спричиняє розвиток порушень у системі великого кола кровообігу та зниження кровозабезпечення нирок. Саме тому доцільним є раннє виявлення порушень функції нирок в поєднанні з серцево-судинними змінами у дітей із ЮІА для своєчасної діагностики, оцінювання ризику та розроблення стратегії, тактики запобігання їх прогресуванню.

Висновки

1. У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом функціональні показники нирок (ШКФ, рівень креатиніну, питома вага) відповідають нормі, але рівень альбумінурії достовірно вищий і зростає з прогресуванням активності процесу.

2. Морфофункціональні показники лівого шлуночка серця (ФВ, КДО, КСО) у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом відповідають контрольним, але відбувається збільшення об'ємів правого шлуночка серця зі значним зниженням його фракції викиду (45,04 % проти 56,06 %, $p < 0,001$).

3. У дітей із ЮІА навіть незначне зниження насосної функції міокарда правого шлуночка серця супроводжується зниженням кровозабезпечення нирок, що призводить до формування кардіоренального синдрому п'ятого типу.

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні біомаркерів запалення та функції легень у пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»: «Розробити комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей із ревматичними захворюваннями» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державна реєстрація № 0121U114420 (2022–2023).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 26.08.2024

Відомості про авторів:

Богмат Л. Ф., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-5144-3686

Шевченко Н. С., д-р мед. наук, зав. каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна; провідний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-4407-6050

Головко Т. О., канд. мед. наук, зав. відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; доцент каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3815-7874

Ніконова В. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-8269-6176

Information about the authors:

Bogmat L. F., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Shevchenko N. S., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Holovko T. O., MD, PhD, Head of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv; Associate Professor of the Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Nikonova V. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

References

- Thomas KN, Aggarwal A. Childhood rheumatic diseases: bites not only the joint, but also the heart. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2703-15. doi: 10.1007/s10067-023-06621-9
- López-Villanueva RF, Valencia-Pacheco G, Zapata-Vázquez R, López-Suárez R, Castro-Sansores C. Follow-up of clinical activity and accumulated organic damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus from the Yucatán Peninsula, Mexico (1995-2016). *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2023;19(2):106-13. doi: 10.1016/j.reuma.2021.12.002
- Bogmat LF, Shevchenko NS, Holovko TO, Nikonova VV, Bessonova IN, Akhnazariants EL, et al. [Comorbidity in children with rheumatic diseases: literature review and 10-year experience of own research]. *Child's health.* 2023;18(4):297-304. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1603
- DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0
- Samar Tharwat, El-Gazzar II, Rawhya El Shereef, Ismail F, Ali F, Taha H, et al. Damage in rheumatic diseases: Contemporary international standpoint and scores emerging from clinical, radiological and machine learning. *Egypt Rheumatol.* 2024;46(1):12-8. doi: 10.1016/j.ejr.2023.11.002
- Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: The Role of Inflammation. *Cells.* 2021;10(4):881. doi: 10.3390/cells10040881
- Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT. Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Anno 2022. *J Clin Med.* 2022;11(10):2704. doi: 10.3390/jcm11102704
- Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Breznen B, Crocket G, Pourrahmat MM, et al. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Risk Factors, Autoantibodies, and the Effect of Antirheumatic Therapies. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2021;14:11795441211028751. doi: 10.1177/11795441211028751
- Popescu D, Rezus E, Badescu MC, Dima N, Seritean Isac PN, Dragoi I-T, et al. Cardiovascular Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis: Accelerated Atherosclerosis, New Biomarkers, and the Effects of Biological Therapy. *Life.* 2023;13(2):319. doi: 10.3390/life1302031910
- Hannawi SM, Hannawi H, Al Salmi I. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Literature Review. *Oman Med J.* 2021;36(3):e262. doi: 10.5001/omj.2021.25

11. Yazdani K, Xie H, Avina-Zubieta JA, Zheng Yu, Abrahamowicz M, Lacaille D. Has the excess risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis relative to the general population declined? A population study of trends over time. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):442-9. doi: [10.1016/j.semarthrit.2021.03.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.003)
12. Mal K, Kumar R, Mansoor F, Kaur N, Kumar A, Memon S, et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2020;12(12):e12246. doi: [10.7759/cureus.12246](https://doi.org/10.7759/cureus.12246)
13. Rostami S, Hoff M, Dalen H, Hveem K, Videm V. Genetic risk score associations for myocardial infarction are comparable in persons with and without rheumatoid arthritis: the population-based HUNT study. *Sci Rep*. 2020;10(1):20416. doi: [10.1038/s41598-020-77432-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77432-0)
14. Hanaoka H, Kikuchi J, Hiramoto K, Saito S, Kondo Y, Kaneko Y. Decreased chronic kidney disease in rheumatoid arthritis in the era of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Kidney J*. 2022;15(7):1373-8. doi: [10.1093/ckj/sfac036](https://doi.org/10.1093/ckj/sfac036)
15. Oweis AO, Alawneh KM, Alshelleh SA, Alnaimat F, Alawneh D, Zahran DJ. Renal dysfunction among rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:280-4. doi: [10.1016/j.amsu.2020.11.011](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.011)
16. Tyczyńska KM, Augustyniak-Bartosik H, Świerkot J. Rheumatoid arthritis – medication dosage in chronic kidney disease. *Reumatologia*. 2023;61(6):481-91. doi: [10.5114/reum/177005](https://doi.org/10.5114/reum/177005)
17. Monova DV, Todorov T, Monov S. Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(1):gfad063c_2776. doi: [10.1093/ndt/gfad063c_2776](https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c_2776)
18. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *J Cardiol*. 2018;71(3):277-83. doi: [10.1016/j.jicc.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jicc.2017.08.008)
19. Petra E, Zoidakis J, Vlahou A. Protein biomarkers for cardiorenal syndrome. *Expert Rev Proteomics*. 2019;16(4):325-36. doi: [10.1080/14789450.2019.1592682](https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1592682)
20. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39. doi: [10.1016/j.jacc.2008.07.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051)
21. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878. doi: [10.1161/CIR.0000000000000664](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664)
22. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease [Internet]. NHLBI, NIH. 2004 [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://internet-prod.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>
23. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, Boekels M, Khan A, Eldawy M, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens-From a Cardiologist's View. *J Clin Med*. 2022;11(23):7041. doi: [10.3390/jcm11237041](https://doi.org/10.3390/jcm11237041)
24. Georgopoulou T, Petrakis I, Dermitzaki K, Pleros C, Drosataki E, Aletras G, et al. Cardiorenal Syndrome: Challenges in Everyday Clinical Practice and Key Points towards a Better Management. *J Clin Med*. 2023;12:4121. doi: [10.3390/jcm12124121](https://doi.org/10.3390/jcm12124121)
25. Ceravolo G, Macchia T, Cuppari C, Dipasquale V, Gambadauro A, Casto C, et al. Update on the Classification and Pathophysiological Mechanisms of Pediatric Cardiorenal Syndromes. *Children (Basel)*. 2021;8(7):528. doi: [10.3390/children8070528](https://doi.org/10.3390/children8070528)
26. Shevchenko NS, Bohmat LF, Holovko TO, Demianenko MV. [Adaptive capacity of the cardiovascular system in children with rheumatic diseases and comorbid conditions]. *Pathologia*. 2019;16(1):99-105. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2019.1.166395](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166395)
27. Pradhan SK, Adnani H, Safadi R, Yerigeri K, Nayak S, Raina R, et al. Cardiorenal syndrome in the pediatric population: A systematic review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2022;15(5-6):493-510. doi: [10.4103/apc.apc_50_22](https://doi.org/10.4103/apc.apc_50_22)
28. Borysova TP, Samsonenko, SV. [Glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis]. *Child's health*. 2022;17(1):1-6. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484)
29. Bogmat L, Shevchenko N, Nikonova V, Holovko T, Bessonova I, Fadeeva A. [Dynamics of kidney disorders in children with juvenile idiopathic arthritis taking into account therapy resume]. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2022;44:35-43. doi: [10.26565/2313-6693-2022-44-02](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-44-02)
30. Song P, Wang M, Chang X, Wang J, Wei W, An L. Prevalence and associated factors of impaired renal function in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(2):195-201. doi: [10.1111/nep.13178](https://doi.org/10.1111/nep.13178)
31. Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, Soladoye E, Sike CG, Odoma VA, et al. Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(7):e41252. doi: [10.7759/cureus.41252](https://doi.org/10.7759/cureus.41252)
32. Buliga-Finis ON, Oatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics*. 2022;12(4):773. doi: [10.3390/diagnostics12040773](https://doi.org/10.3390/diagnostics12040773)
33. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi: [10.1016/j.autrev.2021.102776](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776)
34. Ik Dahl E, Stensrud MJ. Re-evaluating the mythical divide between traditional and novel cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10:e003954. doi: [10.1136/rmdopen-2023-003954](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003954)
35. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11(2):76-88. doi: [10.14740/cr955](https://doi.org/10.14740/cr955)
36. Bedeković D, Bošnjak I, Bilić-Čurčić I, Kirner D, Šarić S, Novak S. Risk for cardiovascular disease development in rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):291. doi: [10.1186/s12872-024-03963-3](https://doi.org/10.1186/s12872-024-03963-3)