

Ревматические заболевания и эндотелиальная функция

Контактная информация:

Марчук Варвара Леонидовна, ассистент кафедры педиатрии ОмГМА

Адрес: 644007, Омск, ул. Орджоникидзе, д. 58, тел.: +7 (3812) 23-01-84, e-mail: tigrara.82@mail.ru

Статья поступила: 01.02.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

В обзоре проанализирована роль хронических воспалительных заболеваний в индукции эндотелиальной дисфункции как фактора акселерации атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе. Обсуждается значение неинвазивных методов оценки дисфункции эндотелия для выявления доклинических атеросклеротических изменений у детей и подростков с ревматическими заболеваниями. Постулируется, что выявление ранних признаков эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с ревматическими заболеваниями наряду с традиционными факторами риска должно стать составной частью стратегии профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в последующие возрастные периоды.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, неинвазивные методы исследования.

(Для цитирования: Марчук В.Л., Соболюк Н.В., Бочанцев С.В. Ревматические заболевания и эндотелиальная функция. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 126–132. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1878)

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются самой распространенной причиной смерти населения во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от ССЗ умирает больше людей, чем от любой другой причины [1]. По данным исследования Global Burden of Disease (2013 г.), ССЗ были причиной 17,3 млн смертей по всему миру. В странах Европы в этом же году на долю ССЗ приходилось 31,5% всех случаев смерти, что более чем в два раза выше доли случаев смерти от злокачественных новообразований [2]. С сентября 2016 г. по инициативе ВОЗ, одобренной Генеральной Ассамблеей ООН, проводится программа Global Hearts [3], которая предусматривает преодоление глобальной угрозы ССЗ путем их профилактики со снижением бремени факторов риска, разработки эффективных и экономически целесообразных методов лечения, эпидемиологического мониторинга. Предполагается, что внедрение программы Global Hearts позволит к 2030 г. снизить преждевременную смертность от ССЗ на 1/3.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ПРИЧИНА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Семейная агрегация ССЗ, дислипидемия, гипертония и диабет, а также ожирение, малоподвижный образ жизни и курение табака являются значимыми факторами риска развития атеросклероза и связанного с ним повышения частоты сердечно-сосудистых событий и уровня смертности. Значимость этих факторов убедительно подтверждена в большом количестве популяционных исследований [4, 5]. В одном из последних метаанализов продемонстрировано 50% превышение риска кардиоваскулярной смертности у больных ревматоидным артритом (стандартизованный относительный риск составил 1,5; 95% доверительный интервал 1,39–1,61) [6]. Такой тренд не может быть объяснен распространенностью лишь традиционных факторов риска [7, 8].

У пациентов с ревматоидным артритом развитие атеросклероза лишь частично обусловлено увеличением распространенности традиционных факторов риска ССЗ, включая курение, сахарный диабет, гипертонию

Varvara L. Marchuk, Nikolai V. Sobotyuk, Sergei V. Bochantsev

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Rheumatic Diseases and Endothelial Function

The review analyzes the role of chronic inflammatory diseases in the induction of endothelial dysfunction as a factor in the acceleration of atherosclerotic changes in the cardiovascular system. The importance of non-invasive techniques for evaluating endothelial dysfunction to detect preclinical atherosclerotic changes in children and adolescents with rheumatic was discussed. It is postulated that the detection of early signs of endothelial dysfunction in children and adolescents with rheumatic diseases, along with traditional risk factors, should become an integral part of the strategy for preventing adverse cardiovascular events in subsequent age periods.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, endothelial dysfunction, atherosclerosis, non-invasive diagnostic techniques.

(For citation: Marchuk Varvara L., Sobotyuk Nikolai V., Bochantsev Sergei V. Rheumatic Diseases and Endothelial Function. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (2): 126–132. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1878)

[9, 10]. Дополнительными неблагоприятными факторами для больных ревматоидным артритом могут быть нежелательные эффекты широко используемых лекарственных препаратов [11, 12]. Кроме того, показано, что хроническое воспаление усиливает неблагоприятное воздействие традиционных факторов риска на сосудистую систему [13]. Метаанализ когортных исследований и исследований «случай-контроль» (более 40 тыс. пациентов) показал увеличение риска наступления сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения и застойную сердечную недостаточность, примерно на 50% у больных ревматоидным артритом [14]. Вместе с тем показано, что минимальная активность болезни в сравнении с высокой активностью сопряжена с существенно более низким риском наступления сердечно-сосудистых событий [15]. Более низкий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается при ранней иммуносупрессивной терапии (метотрексатом, ингибиторами фактора некроза опухоли α), что также подтверждает роль воспаления в их инициации [16]. В ряде исследований показано, что персистирующий воспалительный процесс при ревматоидном артрите является основным драйвером раннего развития атеросклероза и его осложнений [17, 18]. Более того, ревматоидный артрит предлагается рассматривать как независимый фактор сердечно-сосудистого риска наравне с диабетом второго типа [19, 20].

Исследователи пришли к выводу, что хронические воспалительные заболевания ассоциируются с ускоренным развитием атеросклероза [21], возникающим уже на ранних этапах патологического процесса. Это обстоятельство определяет последующий рост частоты жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий [22]. Эффективная медикаментозная реабилитация пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями может явиться одним из важнейших мероприятий по снижению выраженности атеросклеротических изменений в сосудистой системе и уменьшению числа неблагоприятных сосудистых событий. В этом убеждает проспективное наблюдение 813 пациентов с ревматоидным артритом и такого же количества лиц без него (средний возраст 56 лет) и анализ числа летальных исходов от ССЗ [23]. Авторы показали, что с 2000 по 2007 г. летальность от ССЗ при ревматоидном артрите была ниже в сравнении с периодом 1990–1999 гг. По их мнению, снижение смертности связано с улучшением схем медицинской реабилитации больных ревматоидным артритом. К такому же выводу пришли исследователи Бостонской медицинской школы (США) [24]. У пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами, снижение риска сердечно-сосудистых событий сопровождалось благоприятной динамикой изменений липидного спектра [25], положительной динамикой признаков структурных изменений сосудов, выявленных неинвазивными методами [26]. Признавая вклад хронического воспалительного процесса в ускорение развития атеросклеротических изменений в сосудах, исследователи справедливо подчеркивают, что при планировании терапии и реабилитации пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями не следует фокусироваться лишь на воспалении. В комплексе лечебно-профилактических мероприятий необходимо учитывать одинаково важные и потенциально обратимые традиционные факторы риска [27].

ИСТОКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА — В ДЕТСТВЕ

Признание роли факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) в развитии атеросклероза во взрослой популяции привело в 70-х годах прошлого столетия к пониманию того, что атеросклероз — это растянутое по времени заболевание, истоки которого следует искать в детском возрасте, а профилактика, следовательно, должна осуществляться с детства [28]. В ряде исследований [29–31] было продемонстрировано наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у детей и молодых людей. Аутопсийные исследования сосудистой системы практически здоровых детей и молодых людей, погибших в возрасте от 2 до 39 лет от внешних причин, показали, что отличительные признаки атеросклероза (микроскопические липидные отложения и воспалительные реакции) выявляются в интима артерий детей, а жировые прожилки и фиброзные бляшки видны в аорте и коронарных артериях большинства подростков. Все это свидетельствует об атеросклерозе как о патологическом процессе, начинающемся в раннем возрасте. Наличие таких изменений в аорте и коронарных артериях у детей определяет неблагоприятный прогноз относительно риска развития ССЗ в последующие возрастные периоды [32]. В исследовании Bogalusa Heart Study показано, что коронарные и аортальные жировые полосы у 35 вскрытых молодых субъектов (средний возраст 18 лет), погибших от внешних причин, положительно ассоциировались с холестерином липопротеинов низкой плотности, определяемым при жизни, а с холестерином липопротеинов высокой плотности проследивалась обратная корреляция [33]. Такие же результаты получены в исследовании PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) [32] при изучении материалов аутопсии лиц в возрасте 15–34 лет с оценкой морфологических данных и имевшихся прижизненных лабораторных исследований. Авторы пришли к выводу, что наличие общепризнанных факторов риска атеросклероза у детей и подростков определяет прогрессирующее течение заболевания в последующие возрастные периоды. Напротив, низкий сердечно-сосудистый риск в подростковом и юношеском возрасте ассоциирует с минимальными проявлениями атеросклероза в старших возрастных группах [34–36].

Роль традиционных факторов риска (дислипидемия, повышенное артериальное давление, ожирение, курение табака и др.) у детей и подростков в развитии атеросклероза и связанным с ними развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в последующих возрастных периодах убедительно документирована работами исследователей, участников международного консорциума i3C (The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium) [37]. Консорциум объединил данные пяти когортных исследований с участием детей, проведенных в США (Bogalusa Heart Study; Muscatine Study; National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study; National Heart, Lung, and Blood Institute Princeton Lipid Research Clinics Study/Princeton Follow-up Study; Minneapolis Children's Studies), одного исследования из Финляндии (Young Finns Study) и одного из Австралии (Childhood Determinants of Adult Health Study). Во всех перечисленных исследованиях оценивалась роль основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с детства. К настоящему времени часть лиц, находящихся под наблюдением, достигла пятого десятилетия

жизни*. Длительное отслеживание большой международной когорты детей позволило исследователям прийти к важному для практики выводу: раннее выявление факторов риска развития атеросклероза, особенно модифицируемых, и проведение лечебно-профилактических мероприятий значительно снижают и даже устраняют опасность возникновения заболевания. Это убедительно продемонстрировано длительным проспективным исследованием когорты детей ($n = 4210$, средний срок наблюдения 23 года), имевших повышенное артериальное давление [38]. Проведение исследований по изучению функции/дисфункции эндотелия определило новую парадигму механизмов реализации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при наличии разнообразных факторов риска.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

В 70–80-х годах прошлого столетия в ряде исследований [39–41] было показано, что эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), который снижает тонус гладкомышечных клеток сосудов и тем самым способствует вазодилатации. За цикл работ по исследованию роли NO как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины. С этим открытием связан существенный прогресс в области сосудистых исследований и, в частности, в выяснении механизмов развития атеросклеротических изменений в сосудах. В практику исследователей пришло понятие эндотелиальной дисфункции — патологического состояния, характеризующегося дисбалансом между вазодилатирующими, антимитогенными, антитромботическими субстанциями эндотелиального происхождения и субстанциями с вазоконстрикторными, протромботическими, пролиферативными свойствами [42, 43]. С современных позиций, под эндотелиальной дисфункцией понимают сдвиг функции эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, нарастания провоспалительного состояния и протромботических свойств эндотелия [44].

Молекула NO способна стимулировать релаксацию гладкомышечных волокон [45], ингибировать агрегацию тромбоцитов [46], адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [47] и обеспечивать сохранение функции эндотелиальных клеток-предшественников [48]. Снижение уровня NO нарушает сосудистый гомеостаз, ведет к развитию гипертензии [49], появлению атеросклеротических и тромботических изменений в сосудах и связанных с этим неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [50]. Установлено, что нарушение мультипотентной функции эндотелия наблюдается не только у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ. Показано, что хронические воспалительные заболевания и иммунные механизмы развития атеросклероза опосредованы рядом общих воспалительных детерминант [51, 52]. По мнению P. Bonetti и соавт. [53], эндотелиальный статус можно рассматривать как «интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов».

В настоящее время роль традиционных факторов риска ССЗ (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение) рассматривается с позиции дисфункции эндотелия, при которой имеет место сдвиг в сторону уменьшения вазо-

дилатации, нарастания провоспалительного состояния и протромботических свойств эндотелия [44]. Системный характер эндотелиальной дисфункции подтвержден положительной динамикой функции эндотелия в ответ на применение статинов [54], ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов [55], антиоксидантной терапии [56] и улучшением физической активности пациентов [57].

Исследователями установлено, что воспаление и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми механизмами в патогенезе атеросклероза при ревматических заболеваниях [58]. Выявлены схожие иммунные механизмы развития атеросклероза у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ, и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [49]. Сформировалась концепция, что хронический воспалительный процесс вносит значительный вклад в развитие ранних признаков атеросклероза. Эта концепция базируется на результатах больших когортных исследований пациентов с ревматоидным артритом. Системное воспаление усиливает и ускоряет формирование атеросклеротических изменений в сосудах [59], однако механизмы таких изменений остаются предметом научных дискуссий. Одни исследователи полагают, что такой эффект воспаления может быть обусловлен более высокой распространенностью и выраженностью среди больных ревматоидным артритом классических факторов риска ССЗ, таких как дислипидемия [60], ожирение [61], недостаточная физическая активность [62] и развитие метаболического синдрома [63]. По мнению других исследователей [64], ускорение развития атеросклероза является следствием сложного взаимодействия между системным воспалением, характерным для ревматоидного артрита, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушением эндотелиальной функции сосудов. За период проспективного наблюдения (в среднем 5,8 года; стандартное отклонение 4,4 года) большой международной группы пациентов с ревматоидным артритом ($n = 5638$) без предшествующих ССЗ у 389 пациентов (148 мужчин и 241 женщины) были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, из них 35 человек умерли от ССЗ и 147 от cerebrovasкулярных событий. В общей сложности 70% случаев сердечно-сосудистых заболеваний были связаны со всеми факторами риска ССЗ, включая ревматоидный артрит. Вместе с тем у 30% пациентов развитие сердечно-сосудистых заболеваний связывалось с особенностями клинического течения ревматоидного артрита [65]. Роль хронического воспаления в развитии и ускорении развития ранних признаков атеросклероза у взрослого населения при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при ревматоидном артрите, достаточно хорошо документирована исследованиями последних лет [66, 67].

Воздействие провоспалительных молекул (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкины 6 и 1) на эндотелий сопровождается уменьшением синтеза NO и развитием дисфункции эндотелиальных клеток. Кроме того, провоспалительные молекулы усиливают значимость традиционных факторов риска [68]. В ряде работ показано, что у пациентов с ревматоидным артритом в два раза выше риск инфаркта миокарда, а 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний на 60% выше, чем у населения в целом, что связано с эндотелиальной дисфункцией и акселерацией атеросклеротических изме-

* С публикациями последнего десятилетия можно познакомиться на сайте: <http://www.i3cconsortium.org>

нений [69]. Интенсивная терапия ревматоидного артрита с использованием генно-инженерных биологических препаратов снижает риск сердечно-сосудистых событий [70, 71], что подтверждается благоприятной динамикой структурно-функциональных характеристик сосудистого русла (уменьшением толщины интима-медиа сонных артерий) и параметров жесткости сосудистой стенки — инструментальных признаков эндотелиальной дисфункции [72, 73].

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И РИСК СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

По мнению исследователей, современный тренд увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у молодых взрослых с ревматическими заболеваниями обусловлен ускоренным развитием атеросклеротических изменений в сосудах, субклинические признаки которых отмечаются уже в детском возрасте [74]. Как известно, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), начинаясь в детском возрасте, отличается непрерывным или рецидивирующим течением и продолжается в последующие возрастные периоды [75, 76]. Закономерно предположить, что ЮИА, подобно ревматоидному артриту, является фактором риска развития ранних субклинических признаков атеросклероза [77]. По мнению E. Coulson и соавт. [78], величина риска обнаружения признаков субклинического атеросклероза при ЮИА может превосходить тот, который наблюдается у взрослых с воспалительными артритами. В обзоре Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA), одобренной Американской академией педиатрии [22], подчеркивается, что наличие традиционных факторов риска атеросклероза в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями ассоциируется с ускоренным развитием атеросклероза и появлением клинических коронарных событий в детском или молодом возрасте. Длительные популяционные исследования с использованием неинвазивных методов оценки функции эндотелия подтвердили связь структурных и функциональных изменений сосудов у детей и подростков с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в последующие возрастные периоды [79–81].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Неинвазивные методы исследования функции/дисфункции эндотелия явились основой объективизации доклинических атеросклеротических изменений сосудов у детей и подростков. Впервые роль дисфункции эндотелия в развитии атеросклеротических изменений в коронарных сосудах подтвердили P. Ludmer и соавт. [82], используя интракоронарную инфузию ацетилахолина и данные количественной коронарной ангиографии. В последующем было показано, что в генезе атеросклероза важную роль играют нарушения именно функции эндотелия [83], что привело к разработке и внедрению в клиническую практику неинвазивных методов оценки функции/дисфункции эндотелия [84].

При ревматоидном артрите неинвазивные методы оценки функции эндотелия и структурных изменений артериальной стенки доказали надежность в прогнозировании развития острых сердечно-сосудистых событий [85–87]. Установлено, что неинвазивные методы оценки функции/дисфункции эндотелия позволяют выявить атеросклеротические изменения сосудов задолго до появления клинических признаков заболевания. Такие индексы субклинического атеросклероза, как нарушение опосредованной

потоком дилатации в плечевой артерии (flow-mediated dilation, FMD) [88], артериальная жесткость [89] и увеличение толщины интима-медиа сонной артерии (intima-media thickness, IMT) [90], были связаны с ухудшением кардиоваскулярного прогноза у взрослых.

Появились исследования, показавшие наличие нарушений функции эндотелия у детей и молодых взрослых с ЮИА при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых расстройств [91]. При ЮИА уже в дебюте заболевания выявляют увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, обусловленное воздействием системного воспаления на сердечно-сосудистую систему [92]. При проспективном исследовании (средняя продолжительность 29 лет) пациентов с ЮИА, имевших признаки продолжающейся активности заболевания, выявлено сохранение увеличенной артериальной жесткости, оцениваемой по скорости распространения пульсовой волны (pulse wave velocity, PWV), и связанное с этим повышение уровня диастолического артериального давления. Повышенная жесткость артерий и осложнения, связанные с ней (гипертрофия левого желудочка, инсульт и инфаркт миокарда), наблюдаются в зрелом возрасте, тогда как истоки приходятся на детский/подростковый возрасты и характеризуются доклинической и бессимптомной фазой, которая длится несколько десятилетий [93].

Коррекция традиционных модифицируемых факторов риска атеросклероза, активная противовоспалительная терапия ревматических заболеваний в детском возрасте — важный компонент снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в молодом и последующих возрастных периодах. L. Breda и соавт. [94] показали, что у пациентов с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА толщина интимы-медиа сонных артерий значительно снижается после года активной противовоспалительной терапии с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, метотрексата, генно-инженерного биологического препарата. Это свидетельствует о сопряженности активного воспаления и выраженности эндотелиальной дисфункции, равно как и о возможности замедления риска развития атеросклеротических изменений сосудов в последующие возрастные периоды. В свете этих данных представляется весьма актуальным утверждение экспертов Американской ассоциации сердца (AHA), что выявление признаков дисфункции эндотелия у детей и подростков с помощью различных неинвазивных методов может значительно улучшить стратификацию риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий в последующие возрастные периоды, и это особенно важно, т.к. явные сердечно-сосудистые симптомы у них практически отсутствуют [95, 96]. Эксперты считают, что важнейшим условием профилактики сердечно-сосудистых событий является выявление лиц высокого риска за несколько десятилетий до появления явных клинических симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях эндотелиальной функции/дисфункции при ревматоидном артрите установлено, что активный воспалительный процесс сопровождается акселерацией атеросклеротических изменений в сосудах и повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подчеркивается, что для снижения неблагоприятного тренда необходима активная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита в сочетании с модификацией традиционных факторов риска. Относительно небольшое количество

исследований у детей и подростков с ювенильным идиопатическим артритом по оценке эндотелиальной функции при использовании неинвазивных методов подтвердили возможность выявления доклинических признаков атеросклероза. Требуется дальнейший научный поиск для оценки наиболее информативных методов исследования функции/дисфункции эндотелия у детей и подростков, разработка способов коррекции нарушений, что может явиться весомым вкладом в снижение глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. В. Соболюк <http://orcid.org/0000-0003-0006-1674>

С. В. Бочанцев <http://orcid.org/0000-0003-2369-9080>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. www.who.int [Internet]. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [cited 2018 Mar 12]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
3. Collaborators GBD. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
4. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
5. Laitinen TT, Pakkala K, Magnussen CG, et al. Lifetime measures of ideal cardiovascular health and their association with subclinical atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Cardiol*. 2015;185:186–191. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.051.
6. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092.
7. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–2745.
8. Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM*. 2010;104(1):13–26. doi: 10.1093/qjmed/hcq203.
9. Brady SR, de Courten B, Reid CM, et al. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(1):34–40. doi: 10.3899/jrheum.080404.
10. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):535–544. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.004.
11. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9458):475–481. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70270-1.
12. Solomon DH, Avorn J, Sturmer T, et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1378–1389. doi: 10.1002/art.21887.
13. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(11):2231–2238. doi: 10.1097/01.hjh.0000249701.49854.21.
14. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
15. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1449–1455. doi: 10.1002/art.39098.
16. Rongen GA, van Ingen I, Kok M, et al. Vasodilator function worsens after cessation of tumour necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis only if a flare occurs. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):909–916. doi: 10.1007/s10067-017-3961-6.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
18. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, et al. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):377–382. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.035.
19. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395–1400. doi: 10.1136/ard.2008.094151.
20. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
21. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337–3347. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996.
22. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114(24):2710–2738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568.
23. Myasoedova E, Gabriel SE, Matteson EL, et al. Decreased cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis (RA) in recent years: dawn of a new era in cardiovascular disease in RA? *J Rheumatol*. 2017;44(6):732–739. doi: 10.3899/jrheum.161154.
24. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
25. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117–127. doi: 10.1002/art.38894.

26. Ferrante A, Giardina AR, Ciccio F, et al. Long-term anti-tumour necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):193–198. doi: 10.1007/s00296-009-0935-2.
27. del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1118–1123. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
28. Holman RL. Atherosclerosis — a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr*. 1961;9:565–569. doi: 10.1093/ajcn/9.5.565.
29. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;70(9):851–858. doi: 10.1016/0002-9149(92)90726-F.
30. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1023–1033. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65647-7.
31. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(5 Suppl):1307S–1315S. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1307s.
32. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117(9): 1216–1227. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033.
33. Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986; 314(3):138–144. doi: 10.1056/NEJM198601163140302.
34. Wissler RW. USA Multicenter Study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;623(1):26–39. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb43716.x.
35. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, et al. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr*. 1975;86(5):697–706.
36. Akerblom HK, Viikari J, Uhari M, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. I. General description of the cross-sectional study of 1980, and an account of the children's and families' state of health. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1985;318: 49–63. doi: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb10082.x.
37. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, et al. Cohort Profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):86–96. doi: 10.1093/ije/dys004.
38. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2013;128(3):217–224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001614.
39. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(8):3203–3207. doi: 10.1073/pnas.74.8.3203.
40. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–376. doi: 10.1038/288373a0.
41. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9265–9269. doi: 10.1073/pnas.84.24.9265.
42. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1005–1013. doi: 10.1007/s00424-010-0822-4.
43. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1015–1023. doi: 10.1007/s00424-009-0783-7.
44. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10): 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
45. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann Med*. 2012;44(7): 694–716. doi: 10.3109/07853890.2011.585658.
46. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88(8):756–762. doi: 10.1161/hh0801.089861.
47. Hossain M, Qadri SM, Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9(1):28. doi: 10.1186/1476-9255-9-28.
48. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003;9(11):1370–1376. doi: 10.1038/nm948.
49. Vecchione C, Carnevale D, Di Pardo A, et al. Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/betaPIX/Rac-1 pathway. *Hypertension*. 2009;54(5):1028–1034. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136572.
50. Walsh T, Donnelly T, Lyons D. Impaired endothelial nitric oxide bioavailability: a common link between aging, hypertension, and atherogenesis? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):140–145. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02051.x.
51. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(7):1–24. doi: 10.1017/S1462399405009154.
52. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(1):11–22. doi: 10.1093/rheumatology/ken395.
53. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168–175. doi: 10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC.
54. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332(8):481–487. doi: 10.1056/NEJM199502233320801.
55. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation*. 1996;94(3):258–265. doi: 10.1161/01.cir.94.3.258.
56. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;95(12): 2617–2622. doi: 10.1161/01.CIR.95.12.2617.
57. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(7):454–460. doi: 10.1056/NEJM200002173420702.
58. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224(2): 309–317. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013.
59. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: a model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J*. 2009;73(6):977–985. doi: 10.1253/circ.j.09-0274.
60. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under-treatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):683–688. doi: 10.1136/ard.2009.115717.
61. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):439–444. doi: 10.1007/s10067-008-1073-z.
62. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. The role of exercise in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(10):1121–1130. doi: 10.1586/1744666X.2015.1067606.
63. Toms TE, Panoulas VF, John H, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an antiinflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R110. doi: 10.1186/ar2765.

64. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3413–3423. doi: 10.1002/art.21397.
65. Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda E, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
66. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* — 2009. — Т. 47. — № 3 — С. 4–11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):4–11. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2009-1306.
67. Kristensen SL, Ahlehoj O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death — a Danish nationwide cohort study. *PLOS One.* 2013;8(2):e56944. doi: 10.1371/journal.pone.0056944.
68. Clapp BR, Hingorani AD, Kharbada RK, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res.* 2004;64(1):172–178. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.06.020.
69. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau TM, et al. High ten-year risk of cardio-vascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2268–2274. doi: 10.1002/art.23650.
70. Barbhuiya M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):317–324. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835fd7f8.
71. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
72. Волков А.В., Линева О.Г., Кузикянц К.К., и др. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология.* — 2010. — Т. 48. — № 6 — С. 31–36. [Volkov AV, Lineva OG, Kuzikyants KK, et al. Impact of rituximab therapy on endothelial function and other markers of atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):31–36. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2010-820.
73. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии // *Научно-практическая ревматология.* — 2017. — Т. 55. — № 5 — С. 465–473. [Nasonova EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):465–473. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473.
74. Smith EM, Foster HE, Beresford MW. Adding to complexity: comorbidity in paediatric rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):22–33. doi: 10.1093/rheumatology/kes256.
75. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2809–2818. doi: 10.1002/art.30426.
76. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flato B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
77. Bohr A, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, et al. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):3. doi: 10.1186/s12969-015-0061-5.
78. Coulson EJ, Ng WF, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1163–1171. doi: 10.1093/rheumatology/ket106.
79. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003;290(17):2271–2276. doi: 10.1001/jama.290.17.2271.
80. Krebs A, Schmidt-Trucksass A, Alt J, et al. Synergistic effect of elevated systolic blood pressure and hypercholesterolaemia on carotid intima-media thickness in children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(8):1131–1136. doi: 10.1007/s00246-009-9510-6.
81. Magnussen C, Smith K, Juonala M. What the long term cohort studies that began in childhood have taught us about the origins of coronary heart disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2014;8(2):1–10. doi: 10.1007/s12170-014-0373-x.
82. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046–1051. doi: 10.1056/NEJM198610233151702.
83. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
84. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459–467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
85. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, et al. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: a meta-analysis. *Hypertension.* 2014;63(2):376–382. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044.
86. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):162–167. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051.
87. de Groot L, Posthumus MD, Kallenberg CG, Bijl M. Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(9):835–842. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02333.x.
88. Green DJ, Jones H, Thijssen D, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* 2011;57(3):363–369. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015.
89. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
90. Satija M, Yadav TP, Sachdev N, et al. Endothelial function, arterial wall mechanics and intima media thickness in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):432–439.
91. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):98–105. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.081.
92. Ilisson J, Zagura M, Zilmer K, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and myeloperoxidase level in children with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:180. doi: 10.1186/s13075-015-0699-x.
93. Aulie HA, Selvaag AM, Gunther A, et al. Arterial haemodynamics and coronary artery calcification in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;74(8):1515–1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204804.
94. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(1):63–71. doi: 10.1007/s00392-012-0496-3.
95. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension.* 2009;54(5):919–950. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639.
96. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1396–1404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275.