

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕЛИЧИНЫ ИНТЕРВАЛА QT И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д.С. Новикова¹, Т.В. Попкова¹, А.Н. Герасимов², А.В. Волков¹, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва;

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Диана Сергеевна Новикова diananovikova75@yandex.ru

Цель исследования – изучение взаимосвязи величины интервала QT с кардиоваскулярными факторами риска у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследована 291 пациентка с достоверным диагнозом РА в возрасте до 60 лет. Контрольную группу составили 125 женщин без ревматических заболеваний. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА оценивали наличие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы, дуплексное сканирование общих сонных артерий, трансторакальное эхокардиографическое исследование и определение уровней сывороточных маркеров воспаления.

Результаты. Пациентки с РА отличаются от контрольной группы большей длительностью скорректированного интервала QT с поправкой на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основными факторами, ассоциирующимися с увеличением интервала QTc за сутки у женщин с РА, являются наличие артериальной гипертензии, уровень систолического, диастолического, пульсового артериального давления, индекс массы тела, субклиническое поражение органов-мишеней (атеросклероз сонных артерий, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия миокарда ЛЖ, ремоделирование миокарда ЛЖ) и длительность РА. Дополнительным фактором, ассоциирующимся с увеличением QTc в ночные часы, является терапия лефлуномидом.

Заключение. Больные РА с увеличением QTc, несмотря на отсутствие клинических признаков поражения сердца, нуждаются в более тщательном обследовании, направленном на выявление сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интервал QT, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

A RELATIONSHIP BETWEEN QT INTERVAL AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.S. Novikova¹, T.V. Popkova¹, A.N. Gerasimov², A.V. Volkov¹, Ye.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Objective: to study a relationship of QT interval to cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. 291 female patients aged less than 60 years with a valid diagnosis of RA were examined. A control group consisted of 125 women without rheumatic diseases. In addition to the clinical manifestations, activity, and severity of RA, the authors assessed traditional risk factors (TRF) of cardiovascular diseases (CVD), performed Holter ECG monitoring, common carotid artery duplex scanning, transthoracic echocardiographic study, and determined the levels of serum inflammatory markers.

Results. The patients with RA differ from the control group in a longer adjusted QT interval, corrected for TRF of CVD. The major factors associated with a daily prolonged QTc interval in the women with RA are arterial hypertension, systolic, diastolic, pulse blood pressure levels, body mass index, subclinical target organ damage (carotid artery atherosclerosis, left ventricular (LV) diastolic dysfunction, LV hypertrophy and remodeling), and the duration of RA. Leflunomide therapy is an additional factor associated with a prolonged nocturnal QT interval.

Conclusion. The RA patients with a prolonged QTc interval and no clinical signs of cardiac lesion need meticulous examination aimed to identify CVD.

Key words: rheumatoid arthritis, QT interval, cardiovascular risk factors

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [1]. Метаанализ 17 проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60 % по сравнению с общей популяцией [2]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) являются ускоренное прогрессирование атеросклероза (АС), в том числе ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти (ВСС). Риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 1,4–4 раза, мозгового инсульта — в 1,7–2,7 раза, ХСН — в 1,5–2,6 раза по сравнению с общей популяцией [2–4]. Увеличение кардиоваскулярной летальности при РА обусловлено накоплением тради-

ционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и т. д.; а также хроническим воспалением, аутоиммунными нарушениями, составляющими основу патогенеза этого заболевания; побочными эффектами противоревматической терапии и недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей и пациентов.

Поиск объективных предикторов развития ССО у больных РА остается актуальной задачей клинической кардиологии и ревматологии. По результатам проспективных исследований удлинение интервала QT является независимым предиктором развития ССЗ [5–12]. В последние годы возрастает интерес к изучению изменений интервала QT, происходящих в течение суток. Анализ и учет особенностей суточной динамики интервала QT может повысить выявляемость больных с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий и ВСС [13]. Ранее только в 2 работах проводилась оценка длительности интервала QT по данным 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ) при РА, и были получены противоречивые результаты [14, 15].

Цель нашей работы — изучение взаимосвязи длительности интервала QT с кардиоваскулярными факторами риска у женщин с РА.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках программы НИИР РАМН «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при ревматических заболеваниях» и одобрена этическим комитетом НИИР РАМН. В исследование включена 291 женщина с достоверным диагнозом РА [16]. Обследование проведено по стандартам Ассоциации ревматологов России [1], клиническая характеристика пациенток с РА представлена в табл. 1. Контрольную группу составили 125 женщин без ревматических заболеваний, не попадающие под критерии исключения (сотрудники НИИР РАМН). В исследование не включались лица старше 60 лет, пациентки с ишемической болезнью сердца (стенокардия, перенесенный ИМ), клиническими проявлениями ХСН II–IV функционального класса, сахарным диабетом, клапанными пороками сердца, ожирением III–IV степени, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, онкологическими заболеваниями, клинически значимыми заболеваниями щитовидной железы, а также больные, перенесшие мозговой инсульт.

В случае если обследуемые получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины и седативные препараты, первичному обследованию предшествовал недельный период «вымывания препаратов». Проведено одномоментное исследование, включающее оценку анамнестических данных; антропометрическое исследование с измере-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика женщин с РА (n = 291)

Показатели	Характеристика
Возраст, годы	45,8 ± 0,6
Длительность болезни, мес	119,2 ± 6,4
DAS28, баллы	5,5 ± 0,1
Рентгенологическая стадия, %:	
I/II	40,8
III/IV	59,1
Индекс качества жизни HAQ, баллы	1,5 ± 0,04
Внесуставные проявления РА, %	29
Ревматоидный фактор, %:	
серопозитивный	76
серонегативный	24
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, %:	
серопозитивный	78
серонегативный	22
Применение глюкокортикостероидов, %	51
Использование базисных противовоспалительных препаратов, %:	
метотрексат	76
лефлуномид	59
плаквенил	21
сульфасалазин	7
другие	7
Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, %	6
Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, %	94,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,4 ± 0,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	344,6 ± 6,7
C-реактивный белок, мг/л	28,6 ± 1,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35,5 ± 1,3

Примечание. Данные представлены как M ± t, если не указано иное.

Таблица 2. Сравнение ТФР ССЗ у пациенток с РА и женщин контрольной группы

Показатели	РА (n = 291)	Контроль (n = 125)	p ¹	p ²
Средний возраст, годы	45,8 ± 0,6	41,8 ± 0,9	< 0,001	–
Общий ХС > 5 ммоль/л, %	68,9	73,0	> 0,05	< 0,05
ХС липопротеидов низкой плотности > 3 ммоль/л, %	74,3	77,2	> 0,05	< 0,05
ТГ > 1,7 ммоль/л, %	17,5	8,0	< 0,05	< 0,05
ХС липопротеидов высокой плотности < 1,2 ммоль/л, %	38,7	12,8	< 0,001	< 0,001
ИА > 4 усл. ед., %	57	41	0,001	< 0,005
Глюкоза крови > 6,0 ммоль/л, %	3,3	3,0	> 0,05	> 0,05
АГ, %	52	18	< 0,001	< 0,001
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , %	41	29	< 0,05	> 0,05
Курение, %	17	16	> 0,05	> 0,05
Менопауза, %	47	20	< 0,001	< 0,001
Семейный анамнез ССЗ, %	36	36	> 0,05	> 0,05
Гиподинамия, %	45	35	< 0,05	> 0,05

Примечание. Данные представлены как $M \pm m$, если не указано иное; p^1 – значимость различий средних величин (для дискретных – частот) между пациентками с РА и контрольной группой; p^2 – значимость частного коэффициента корреляции фактора риска с наличием РА под контролем возраста. ХС – холестерин; ТГ – триглицериды

нием роста, веса и вычислением индекса массы тела (ИМТ); измерение «офисного» артериального давления (АД) по стандартной методике, биохимическое исследование крови (липидный спектр с вычислением индекса атерогенности (ИА), глюкоза венозной крови натощак). Для определения суммарного риска развития ССО использована шкала SCORE [17]. Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием 3-канального монитора (Astrocard® Holtersystem, ЗАО «Медитек», Россия). Мониторирование ЭКГ начинали в утренний период (до 12.00). К рассмотрению не принимали записи, в которых количество артефактов превышало 5 % от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью менее 20 ч. Все необходимые параметры (значения средней длительности интервала QT в течение суток ($QT_{\text{сут}}$), в дневные ($QT_{\text{день}}$) и ночные часы ($QT_{\text{ночь}}$), средней длительности скорректированного интервала QT ($QT_{\text{сут}}$, $QT_{\text{день}}$, $QT_{\text{ночь}}$)) рассчитывались автоматически по данным, полученным при 24-часовом 3-канальном мониторинге ЭКГ. Для выявления субклинических форм АС проводили дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате Voluson 730 Expert (Австрия) с определением толщины комплекса интима-

медиа (ТИМ) [18]. Пациенткам с РА также выполняли трансторакальное эхокардиографическое исследование сердца в М-, В- и доплер-режимах с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [19] и изучением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [20].

Статистический анализ результатов проводили при участии докт. физ.-мат. наук, зав. кафедрой медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.Н. Герасимова, с помощью программы SPSS 15.0. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность его определения [21]. Значимость различий между группами по количественным признакам оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности использовали аналогичные методы непараметрической статистики. При сравнении частот между группами использовали критерий χ^2 . Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). В том случае, когда нужно было проанализировать реальную значимость фактора риска по отношению к некоторому клиническому проявлению, вероятность которого существенно зависела от возраста (или наличия других факторов), рассчитывали и анализировали коэффициенты частной корреляции под контролем возраста (или наличия другого фактора) [22]. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки с РА по сравнению с контрольной группой были старше по возрасту, у них чаще регистрировались АГ, менопауза, гиподинамия, гипертриглицеридемия, гипоальфалипотеинемия, повышенные значения ИА, ИМТ (табл. 2). При поправке на возраст у пациенток с РА и женщин контрольной группы сохранились достоверные различия по частоте дислипидемии, АГ, менопаузы.

Сравнение интервала QT у женщин с РА и в контрольной группе представлено в табл. 3. Пациентки с РА отличаются от контрольной группы большей длительностью QTc, в том числе с поправкой на ТФР ССЗ. Частота интервала QTc > 440 мс в течение суток, в дневные и ночные часы также выше у женщин с РА, чем в контрольной группе (5; 4; 8 % против 0; 0; 0 %, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа у больных РА выявлена линейная ассоциация величины интервала QTc_{сут} со средней частотой сердечных сокращений ($r = 0,19$, $p < 0,005$), уровнем систолического АД (САД) ($r = 0,23$, $p < 0,005$), диастолического

Таблица 3. Сравнение интервала QT по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру у женщин с РА и в контрольной группе

Показатели	РА (n = 291)	Контроль (n = 125)	p ¹	p ²
QTend _{сут} , мс	364,8 ± 1,6	363,9 ± 1,9	> 0,05	> 0,05
QTend _{день} , мс	358,1 ± 1,5	362,5 ± 1,9	> 0,05	> 0,05
QTend _{ночь} , мс	380,9 ± 1,9	371,6 ± 2,5	< 0,005	< 0,005
QTc _{сут} , мс	405,0 ± 1,2	395,3 ± 1,7	< 0,001	< 0,005
QTc _{день} , мс	403,9 ± 1,2	395,1 ± 1,6	< 0,001	< 0,005
QTc _{ночь} , мс	407,9 ± 1,3	396,8 ± 1,9	< 0,001	< 0,005

Примечание. p¹ – значимость различий средних между пациентками с РА и контрольной группой; p² – значимость частного коэффициента корреляции фактора риска с наличием РА под контролем возраста, АГ, менопаузы, уровней общего ХС, ТГ, ХС, липопротеидов высокой плотности.

АД (ДАД) ($r = 0,17, p < 0,005$), пульсового АД (ПАД) ($r = 0,23, p < 0,005$), ИМТ ($r = 0,13, p < 0,005$), суммарным риском развития ССО по шкале SCORE ($r = 0,15, p < 0,005$), средней ТИМ левой общей сонной артерии ($r = 0,17, p < 0,005$), ИММЛЖ ($r = 0,15, p < 0,005$). Обнаружена обратная корреляция QTc с уровнем С-реактивного белка ($r = -0,13, p < 0,05$) и индексом активности заболевания DAS28 ($r = -0,18, p < 0,005$). У пациенток с длительностью РА более 12 мес интервал QTc был значимо выше, чем у женщин с ранним РА и в группе контроля (рисунок).

Пациентки с РА были разделены на квартили согласно величине QTc_{сут} (табл. 4). Пациентки со значениями QTc_{сут} в пределах верхнего квартиля (≥ 418 мс) по сравнению с больными РА со значениями QTc_{сут} в пределах 1–3-го квартилей (< 418 мс) были несколько старше, имели более высокие значения САД, ДАД, ПАД, ИМТ и большую частоту АГ и повышенного ПАД (> 60 мм рт. ст.). Различий по средним уровням общего ХС, липопротеидов низкой плотности, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ТГ, глюкозы крови, суммарному риску развития ССО по шкале SCORE, окружности талии, частоте курения, менопаузы, семейного анамнеза ССЗ, гиподинамии выявлено не было.

У больных РА со значениями QTc_{сут} в пределах верхнего квартиля также зарегистрирована более высокая частота поражения органов-мишеней (АС сонных артерий, диастолическая дисфункция (ДДФ) ЛЖ, гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ), признаки ремоделирования миокарда) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭС). Так, при QTc_{сут} ≥ 418 мс частота АС сонных артерий превышала таковую при значениях QTc_{сут} < 418 мс в 1,5 раза, ДДФ ЛЖ – в 1,9 раза, ГЛЖ – в 2,1 раза, ЖЭС – в 1,9 раза соответственно. Кроме того, пациентки с РА и значениями QTc_{сут} в пределах верхнего квартиля отличались большей длительностью заболевания, но при этом меньшей активностью РА (DAS28, скорость оседания эритроцитов). Дополни-

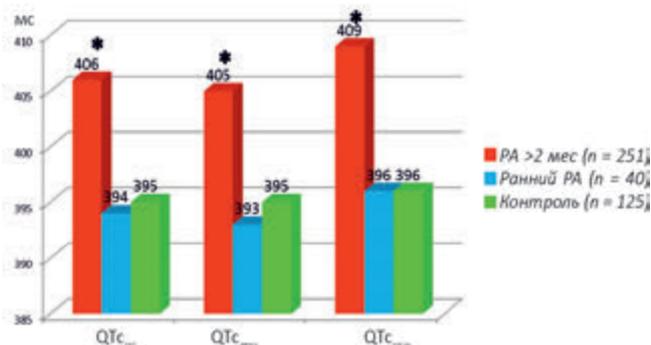
тельным фактором, ассоциирующимся с увеличением QTc в ночные часы, является терапия лефлуномидом. У больных РА, принимающих лефлуномид, вероятность выявления QTc_{ночь} > 440 мс была почти в 3 раза выше, чем у больных, принимающих другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) или не получающих БПВП (17 % (8 из 47) против 6 % (15 из 244), $p = 0,034$).

Обсуждение

В последние годы в клинической кардиологии проблема увеличения интервала QT привлекает к себе пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к ВСС не только при врожденных формах синдрома удлиненного интервала QT, но и при многих заболеваниях и клинических состояниях, ведущих к его удлинению (ИМ, ХСН, метаболический синдром, побочное действие лекарственных препаратов и т. д.) [5–12, 23, 24]. Так, по данным 9-летнего проспективного наблюдения ($n = 1720$) величина интервала QTc > 440 мс в 2 раза повышает риск сердечно-сосудистой смертности в общей популяции (55–74 года), а у больных сахарным диа-

Таблица 4. Факторы, ассоциирующиеся с увеличением интервала QTc у женщин с РА

Показатели	QTc _{сут} < 418 мс (1–3-й квартиль), n = 222	QTc _{сут} ≥ 418 мс (4-й квартиль), n = 69	p
Возраст, годы	45,1 ± 0,8	48,1 ± 1,1	–
АГ, %	47	71	< 0,005
САД, мм рт. ст.	121,5 ± 2,3	134,1 ± 2,7	< 0,005
ДАД, мм рт. ст.	75,1 ± 1,5	81,0 ± 1,6	< 0,005
ПАД, мм рт. ст.	45,9 ± 1,4	53,1 ± 1,6	< 0,005
ПАД > 60 мм рт. ст., %	19	39	< 0,005
ИМТ, кг/м ²	24,9 ± 0,7	26,6 ± 0,7	< 0,05
АС сонных артерий, %	36	56	< 0,005
Средняя ТИМ слева, мм	0,72 ± 0,01	0,80 ± 0,02	< 0,005
ДДФ ЛЖ, %	27	50	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	89,5 ± 1,9	106,9 ± 4,9	< 0,001
ГЛЖ, %	17	36	< 0,05
Ремоделирование ЛЖ, %:			
нет	67	43	
эксцентрическая ГЛЖ	4	19	
концентрическое ремоделирование ЛЖ	16	21	
концентрическая ГЛЖ	13	17	< 0,05
ЖЭС, %	12	23	< 0,05
Длительность РА > 12 мес, %	89	97	< 0,05
DAS28, баллы	5,62 ± 0,2	5,0 ± 0,2	< 0,005



Величина интервала QTc у больных ранним РА, при длительности РА > 12 мес и в контрольной группе; * $p < 0,01$ с поправкой на возраст, АГ, менопаузу, дислипидемию

бетом – в 3 раза [10]. В исследовании Н. Elming, которое длилось 11 лет и включало 3455 человек, обнаружено, что наличие интервала QTc > 440 мс указывало на повышение риска смертности от ССО в 8 раз [11]. По результатам нашего исследования пациентки с РА отличаются от женщин контрольной группы большей длительностью интервала QTc в течение суток, в дневные и ночные часы с поправкой на ТФР ССЗ. Ранее только в 2 работах проводилась оценка интервала QTc по данным 12-канальной ЭКГ при РА, и были получены противоречивые результаты. Так, О. Göldeli et al. не выявили достоверных различий по величине интервалов QT и QTc между больными РА и контрольной группой [14]. В то же время А. López de Guzmán et al. продемонстрировали увеличение интервала QTc у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой больных остеоартрозом [15]. Противоположность полученных данных можно объяснить малым числом больных, включенных в исследование, разными критериями включения (в исследовании А. López de Guzmán et al. не исключали больных с ИМ в анамнезе) и различными методами определения длительности интервала QTc.

Оценивая удлинение интервала QT при мониторинге ЭКГ по Холтеру, следует помнить об отсутствии общепринятых количественных критериев этой оценки. Поэтому мы разделили пациенток с РА на квантили согласно значениям интервала QTc_{сут}. По нашим данным, у больных РА значение QTc_{сут} ≥ 418 мс ассоциируется с такими факторами риска, как АГ, повышение уровня САД, ДАД, ПАД, ИМТ. В общей популяции женщин увеличение QTc также ассоциируется с такими факторами риска, как АГ, повышенное ПАД, абдоминальное ожирение, отягощенная наследственность по ССЗ, ГЛЖ [25]. Самостоятельное значение для пролонгирования интервала QTc может иметь повышение ПАД, отражающее степень эластичности аорты и магистральных артерий, а также наличие ДДФ ЛЖ и ГЛЖ. Как известно, снижение эластичности крупных артерий играет важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой

системы [26]. Важными последствиями повышения артериальной ригидности являются увеличение постнагрузки на ЛЖ, формирование ГЛЖ, ухудшение диастолической функции ЛЖ и коронарной перфузии, что объясняется изменением характеристик АД – повышением САД и снижением ДАД, т. е. увеличением ПАД. При РА отмечены большая распространенность АГ (до 63 %), чем в популяции (42 %), частое и раннее формирование изолированной систолической АГ, что свидетельствует о раннем нарушении эластических свойств аорты [27]. Для больных РА характерно значительное снижение эластичности мелких и крупных сосудов по сравнению с лицами без ревматических заболеваний. На развитие артериальной ригидности при РА влияют как болезнь-специфические факторы (длительность и тяжесть заболевания, уровень воспалительных маркеров), так и ТФР (возраст, АГ, гиперлипидемия, суммарный риск ССО по шкале SCORE, висцеральное ожирение) [28].

Как известно, системное воспаление приводит к развитию дислипидемии, нарушению углеводного обмена, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердечно-сосудистой системы, повышению протромбогенного потенциала, что может негативно влиять на работу автономной нервной системы, способствуя развитию автономной кардиальной нейропатии, характеризующейся, в частности, удлинением интервала QT. Это, в свою очередь, может способствовать развитию ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и приводить к ВСС. По нашим данным, длительность РА также является важным фактором, ассоциирующимся с увеличением интервала QTc у женщин с РА, что может способствовать раскрытию механизмов взаимосвязи длительности РА и увеличения вероятности ССО. На первый взгляд кажется парадоксальной обратная корреляция величины QTc и активности РА (DAS28, скорость оседания эритроцитов). Однако, учитывая связь величины QTc с длительностью болезни, можно предположить, что при лечении РА достигаемое снижение активности основного заболевания недостаточно для уменьшения кардиоваскулярного риска.

Наши результаты, свидетельствующие об увеличении интервала QTc в ночные часы на фоне терапии лефлуномидом, способствуют раскрытию механизмов высокого риска ССО при лечении данным препаратом. Известно, что использование лефлуномида при РА ассоциируется с 2-кратным увеличением вероятности ССО по сравнению с метотрексатом [29]. По данным 10-летнего проспективного наблюдения, использование лефлуномида также является независимым предиктором ССО (ОР – 1,02 на каждый год применения препарата) [30], что может быть обусловлено увеличением симпатической активации и способностью препарата вызывать АГ [31, 32].

Заключение

Таким образом, у пациенток с РА регистрируется удлинение интервала QTc по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Основными факторами, ассоциирующимися с увеличением интервала QTc у женщин с РА, являются АГ, уровень САД, ДАД, ПАД, ИМТ, субклиническое поражение органов-мишеней и длительность течения РА. Дополнительным фактором, ассоциирующимся с увеличением QTc в ночные

часы при РА, является терапия лефлуномидом. Пациентки с РА и увеличением длительности QTc, несмотря на отсутствие клинических признаков поражения сердца, нуждаются в более тщательном обследовании, направленном на выявление патологии сердечно-сосудистой системы. Полученные нами данные диктуют необходимость проведения проспективных исследований для определения значимости удлинения интервала QT как фактора риска развития ССЗ и ССО при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Meune C., Touze E., Trinquart L., Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48(10):1309–13.
3. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–31.
4. van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1395–400.
5. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К. и др. Прогностическое значение длительности и дисперсии интервалов Q–T и R–R в общей популяции Новосибирска. *Кардиология* 2002;42(2):76–83.
6. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W. et al. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995;73(1):32–6.
7. Dobson C.P., Larovere M.T., Olsen C. et al. 24-Hour QT variability in heart failure. *J Electrocardiol* 2009;42(6):500–4.
8. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T. et al. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm* 2007;4(8):999–1005.
9. Padmanabhan S., Silvet H., Amin J., Pai R.G. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* 2003;145(1):132–8.
10. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S. et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31(3):556–61.
11. Elming H., Holm E., Jun L. et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19(9):1391–400.
12. De Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A. et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. *Eur Heart J* 1999;20(4):278–84.
13. Макаров Л.М. Оценка интервала QT при холтеровском мониторинге (лекция). www.medass.ru/news/con_2003/p345_356.doc.
14. Göldeli O., Dursun E., Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(3):447–50.
15. López de Guzmán A., de D García Díaz J., Díez-Pérez de la Vacas M.I. et al. Coronary calcification and subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rev Clin Esp* 2009;209(9):428–32.
16. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.
17. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003;171(1):145–55.
18. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24(9):1297–304.
19. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации: Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е изд. М.: Силицей-Полиграф, 2009. С. 292–332.
20. Российские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). *Сердечн недостат* 2010;11(1):69–160.
21. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: Медицинское информационное агентство, 2007.
22. Крамер Г. Математические методы статистики. Пер. с англ. 2-е изд. М.: Мир, 1975.
23. Рябыкина Г.В., Шишова Т.А., Лаптев Д.Н. и др. Динамика артериального давления, вариабельности ритма сердца и QTc у больных с метаболическим синдромом при лечении селективным β -блокатором и бигуанидами. *Системные гипертензии* 2009;(3):38–56.
24. Soyuncu S., Davutoglu V., Akcaay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11(4):313–7.
25. Пшеничников И., Шипилова Т., Карай Д. и др. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56–65 лет города Таллин. *Кардиология* 2009;49(4):46–51.
26. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588–605.
27. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Тер архив* 2011;83(5):24–33.
28. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Науч-практ ревматол* 2009;(5):38–48.
29. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3790–8.
30. Serelis J., Panagiotakos D.B., Mavrommati M., Skopouli F.N. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with RA: a greek cohort study. *J Rheumatol* 2011;38(2):236–41.
31. Rozman B., Praprotnik S., Logar D. et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):567–69.
32. Alcorn N., Saunders S., Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009;32(12):1123–34.