

# БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д.С. Новикова<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, А.Н. Герасимов<sup>2</sup>, А.В. Волков<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Диана Сергеевна Новикова diananovikova75@yandex.ru

**Цель исследования** — оценить частоту безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и характер нарушений ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом (РА), их взаимосвязь с традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), субклиническими структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, активностью и тяжестью ревматоидного воспаления.

**Материалы и методы.** Обследована 291 пациентка с достоверным диагнозом РА без клинических признаков ССЗ в возрасте до 60 лет. Контрольную группу составили 125 женщин без ревматических заболеваний. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА оценивалось наличие основных ТФР ССЗ, проводилось холтеровское мониторирование электрокардиограммы, дуплексное сканирование общих сонных артерий, трансторакальное эхокардиографическое исследование сердца и определение уровней сывороточных маркеров воспаления.

**Результаты.** Женщины с РА отличаются большей частотой ББИМ, наджелудочковых аритмий (НЖА) и желудочковых экстрасистол высоких градаций по сравнению с контрольной группой. Больные РА с ББИМ характеризуются более высокой активностью заболевания (индекс DAS28, системные проявления), большей кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК) и более высоким процентом больных, получающих базисные противовоспалительные препараты, по сравнению с больными РА без ББИМ с поправкой на возраст. Факторами, ассоциирующимися с НЖА у женщин с РА, являются высокая активность заболевания (DAS28, уровень воспалительных маркеров), серопозитивность по ревматоидному фактору IgM и терапия ГК, а факторами, ассоциирующимися с желудочковой экстрасистолой (ЖЭС) высоких градаций, — большой конечно-диастолический размер левого желудочка и наличие серозита.

**Заключение.** У женщин с РА без клинических проявлений ССЗ регистрируется высокая частота ББИМ, НЖА и ЖЭС высоких градаций, что в первую очередь обусловлено активностью и тяжестью ревматоидного воспаления.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, холтеровское мониторирование, электрокардиограмма, безболевая ишемия миокарда, нарушения ритма сердца

## SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AND CARDIAC RHYTHM DISTURBANCES IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.S. Novikova<sup>1</sup>, T.V. Popkova<sup>1</sup>, A.N. Gerasimov<sup>2</sup>, A.V. Volkov<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

**Objective:** to assess the rate of silent myocardial ischemia (SMI) and the pattern of cardiac rhythm disturbances in women with rheumatoid arthritis (RA), their association with traditional risk factors (TRF) for cardiovascular diseases (CVD), with subclinical structural and functional changes in the heart and vessels, with the activity and severity of rheumatoid inflammation.

**Subjects and methods.** Two hundred and ninety-one female patients aged less than 60 years with a valid diagnosis of RA and no clinical signs 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 major TRFs for CVD, performed Holter ECG monitoring, common carotid artery duplex scanning, transthoracic echocardiographic study, and determined the levels of serum inflammatory markers.

**Results.** The women with RA differ from the control group in the higher incidence of SMI, supraventricular arrhythmias (SVA) and high-grade premature ventricular contractions (PVC). The patients with RA and SMI are characterized in terms of age-adjustment by higher disease activity (DAS28), systemic manifestations, cumulative larger-dose glucocorticoids (GC) and a higher percentage of patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs as compared with those with RA and no SMI with adjustment for age. High disease activity (DAS28, level of inflammatory markers), IgM rheumatoid arthritis seropositivity, and GC therapy are SVA-associated factors in women with RA; larger left ventricular end-diastolic dimension and serositis are factors associated with high-grade PVC.

**Conclusion.** The RA women without clinical manifestations of CVD are recorded to have high rates of SMI, SVA, and high-grade PVC, which is primarily due to the activity and severity of rheumatoid inflammation.

**Key words:** rheumatoid arthritis, Holter monitoring, electrocardiogram, silent myocardial ischemia, cardiac rhythm disturbances

**Введение**

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. В России РА страдают около 1,5 % всего взрослого населения. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 30–50 лет. Женщины заболевают в 5 раз чаще мужчин [1]. Основной причиной летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), внезапная сердечная смерть (ВСС)) [2, 3]. По данным метаанализа проспективных исследований, риск сердечно-сосудистой смертности при РА на 60 % выше, чем в общей популяции [4]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов, при РА имеют особенности, характеризующиеся множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ и высокой частотой «бессимптомного» ИМ (относительный риск (ОР) — 2,13) [5–9].

Полагают, что у больных, первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) у которых явились ИМ или ВСС, в течение определенного времени имелась безболевая ишемия миокарда (ББИМ). Бессимптомное течение атеросклероза (АС) коронарных артерий подтверждается при коронароангиографии и морфологически [10–12]. В настоящее время существуют немногочисленные и противоречивые данные о частоте ББИМ при РА. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют о том, что у 45–48 % пациентов с РА без клинических проявлений ИБС по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) выявляется ББИМ, отмечена ее связь с высокой активностью и тяжестью РА [13–16]. Напротив, другие авторы не выявили ББИМ у больных РА без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17]. Работы, посвященные изучению частоты нарушений ритма сердца (НРС) при РА, также единичны, а результаты их противоречивы. По данным одних авторов, желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) высоких градаций встречается у 45–66 % больных РА и ассоциирована с активностью заболевания, что иллюстрирует воспалительный характер поражения сердца и может отражать субклиническое течение ревматоидного кардита [15, 17]. По данным Г.Б. Колотовой и соавт. [18], желудочковые и наджелудочковые аритмии (НЖА) чаще регистрируются у больных, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ), и ассоциируются с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Другими авторами [16, 19] не выявлено увеличения частоты НРС при РА по сравнению с контрольной группой и не отмечено связи аритмии с активностью и тяжестью заболевания.

**Цель исследования** — оценка частоты ББИМ и характера НРС у женщин с РА, их взаимосвязи с традиционными факторами риска (ТФР) ССЗ, субклиническими структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, активностью и тяжестью ревматоидного воспаления.

**Материалы и методы**

Работа выполнялась в рамках программы НИИР РАМН «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при ревматических заболеваниях» и была одобрена этическим комитетом НИИР РАМН. В исследование включена 291 женщина с достоверным диагнозом РА [20]. Все пациентки подписывали информированное согласие. 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, пациенты с ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ), клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов, перенесшие МИ, больные, страдающие сахарным диабетом, клапанными пороками сердца, ожирением III–IV степени, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическими заболеваниями, клинически значимыми заболеваниями щитовидной железы.

Первичному обследованию больных РА и лиц контрольной группы на первом этапе предшествовал недельный период «вымывания» препаратов в случае, если обследуемые получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины и седативные препараты. Проведено одномоментное исследование, включающее оценку анамнестических данных; антропометрическое исследование с измерением 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 оценки суммарного риска развития ССО использована шкала SCORE [21]. ХМ ЭКГ проводилось с использованием 3-канального монитора (Astrocard® — Hолtersystem, ЗАО «Медитек», Россия). К рассмотрению не принимали записи, в которых количество артефактов превышало 5 % от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью < 20 ч. Записи анализировали в полуавтоматическом режиме с ручной обработкой результатов морфологической классификации комплексов QRS и артефактов и ручной настройкой критериев преждевременности для наджелудочковых эктопических сокращений. В качестве кри-

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

| Показатели                                                                            | Значение        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Возраст, годы                                                                         | $45,8 \pm 0,6$  |
| Длительность болезни, мес                                                             | $119,2 \pm 6,4$ |
| Индекс активности заболевания (DAS28), баллы                                          | $5,5 \pm 0,1$   |
| Рентгенологическая стадия: I/II; III/IV, %                                            | 40,8; 59,1      |
| Индекс качества жизни HAQ, баллы                                                      | $1,5 \pm 0,04$  |
| Внесуставные проявления РА, %                                                         | 29              |
| РФ: серопозитивный/серонегативный, %                                                  | 76/24           |
| Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду: серопозитивный/серонегативный, % | 78/22           |
| Применение глюкокортикостероидов (ГК), %                                              | 51              |
| Возраст начала терапии ГК, годы                                                       | $43,2 \pm 0,9$  |
| Кумулятивная доза ГК, г                                                               | $12,7 \pm 1,0$  |
| Доза ГК на момент обследования, г                                                     | $8,2 \pm 0,3$   |
| Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), %                     | 76              |
| метотрексат/лефлуномид/плаквенил/сульфасалазин, %                                     | 59/21/7/7       |
| другие БПВП, %                                                                        | 6               |
| Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, %                           | 94,2            |
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$                                                            | $8,4 \pm 0,2$   |
| Тромбоциты, $10^9/\text{л}$                                                           | $344,6 \pm 6,7$ |
| С-реактивный белок (СРБ), мг/л                                                        | $28,6 \pm 1,7$  |
| Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч                                             | $35,5 \pm 1,3$  |

**Примечание.** Данные представлены как  $M \pm m$ , если не указано иначе.

териев ББИМ рассматривали наличие горизонтальной/косонисходящей депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм или косовосходящей медленной депрессии сегмента ST  $\geq 2$  мм или элевации сегмента ST  $\geq 1$  мм на расстоянии не менее 80 мс от точки j, длительностью  $\geq 1$  мин, с интервалом между приступами  $\geq 1$  мин; а также формирование глубоких отрицательных зубцов Т при физической нагрузке, длительностью более 1 мин. Для выявления субклинических форм атеросклероза проводилось дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате Voluson 730 Expert (Австрия) с измерением толщины комплекса интима—медиа (ТИМ) с двух сторон на трех участках сонных артерий (правой и левой общей, внутренней и луковиче сонных артерий) с вычислением средней ТИМ слева и справа. Измерения проводили по задней стенке артерии вне зоны локализации атеросклеротической бляшки (АСБ). Нормальной считали ТИМ  $< 0,9$  мм. За АСБ принимали увеличение ТИМ  $\geq 1,2$  мм [22]. Пациенткам с РА также выполняли стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование в М-, В- и доплер-режимах с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [23] и изучением диастолической функции ЛЖ [24].

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 5.0, рекомендованного для использования в медико-биоло-

гических приложениях, при участии А.Н. Герасимова. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты встречаемости для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $m$  — статистическая погрешность его определения [25]. Значимость различий между группами по количественным признакам оценивалась 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 частоты встречаемости показателей между группами использовали критерий  $\chi^2$ . Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. 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) [26]. 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 артериальная гипертензия (АГ), менопауза, гиподинамия, гипертриглицеридемия, гипоальфалиппротеинемия, повышенные значения ИА, ИМТ (табл. 2). При поправке на возраст у больных РА и женщин контрольной группы сохранялись достоверные различия по частоте дислипидемии, АГ, менопаузы. Частота АС сонных артерий, величины средней ТИМ слева и справа у больных РА и женщин контрольной группы при поправке на возраст статистически значимо не различались.

При РА отмечена более высокая частота нарушений процессов реполяризации миокарда ЛЖ в виде депрессии сегмента ST или появления отрицательных зубцов T, соответствующих критериям ББИМ, по сравнению с таковой в контроле (ОР 5,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,1–16,7;  $p < 0,001$ ) (табл. 3). Элевации сегмента ST у больных РА и в контрольной группе зарегистрировано не было. Частота встречаемости наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС), парных НЖЭС и пробежек наджелудочковой тахикардии (НЖТ) у больных РА была также значимо выше по сравнению с контрольной группой. ОР развития НЖЭС при РА по сравнению с таковым в контроле составил 2,1 (95 % ДИ 1,3–3,2), парных НЖЭС – 2,8 (5 % ДИ 91,6–4,9), пробежек НЖТ – 1,98 (95 %

ДИ 91,1–3,6),  $p < 0,005$  во всех случаях. Кроме того, у женщин с РА отмечен больший процент выявления ЖЭС высоких градаций (ОР 5,2; 95 % ДИ 1,2–22,1;  $p = 0,005$ ). Статистически значимых различий по частоте нарушений проводимости сердца не выявлено. В связи с различиями по ряду ТФР ССЗ между больными РА и женщинами контрольной группы проведено сравнение показателей ХМ ЭКГ с учетом поправки на эти факторы. При поправке на возраст, АГ, менопаузу, уровень холестерина (ХС), общего ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛВП) у больных РА по сравнению с женщинами контрольной группы сохранились достоверные различия по частоте ББИМ, НЖЭС, парных НЖЭС, пробежек НЖТ и ЖЭС высоких градаций (табл. 3).

Пациентки с РА и ББИМ по сравнению с больными РА без ББИМ отличались более молодым возрастом, низкой частотой АС сонных артерий, АГ, менопаузы, меньшими значениями ИМТ, но более высокими уровнем ТГ, индексом активности DAS28, кумулятивной дозой ГК (табл. 4). Отмечен больший процент выявления дефицита/нормы массы тела и меньший процент повышенной массы тела/ожирения в группе больных с ББИМ. Частота серозита и доля лиц, находящихся на терапии БПВП, были выше среди больных с ББИМ. При поправке на возраст у женщин с РА и ББИМ по сравнению с пациентками без ББИМ сохранились различия по уровню ТГ, ИМТ, индексу ак-

**Таблица 2.** Традиционные факторы риска ССЗ и ТИМ сонных артерий у больных РА и женщин контрольной группы

| Показатели                     | Пациентки с РА<br>(n = 291) | Контрольная<br>группа (n = 125) | $p^1$   | $p^2$   |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------|---------|
| Средний возраст, годы          | 45,8 ± 0,6                  | 41,8 ± 0,9                      | < 0,001 | —       |
| ОХС > 5 ммоль/л, %             | 68,9                        | 73,0                            | > 0,05  | < 0,05  |
| ХС ЛНП > 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 ЛВП < 1,2 ммоль/л           | 38,7                        | 12,8                            | < 0,001 | < 0,001 |
| ИА > 4 усл. ед., %             | 57                          | 41                              | 0,001   | < 0,005 |
| Глюкоза > 6,0 ммоль/л          | 3,3                         | 3,0                             | > 0,05  | > 0,05  |
| АГ, %                          | 52                          | 18                              | < 0,001 | < 0,001 |
| ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , % | 41                          | 29                              | < 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  |
| АС сонных артерий, %           | 40,5                        | 28,8                            | < 0,05  | > 0,05  |
| ТИМ средняя слева, мм          | 0,74 ± 0,02                 | 0,72 ± 0,01                     | < 0,05  | > 0,05  |
| ТИМ средняя справа, мм         | 0,73 ± 0,02                 | 0,73 ± 0,02                     | > 0,05  | > 0,05  |

**Примечание.** Данные представлены как  $M \pm t$ , если не указано иначе;  $p^1$  — значимость различия средних (для дискретных — частот) между пациентками с РА и контрольной группой;  $p^2$  — значимость частного коэффициента корреляции фактора риска с наличием РА под контролем возраста. ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Таблица 3. Данные суточного мониторирования ЭКГ у больных РА и женщин контрольной группы

| Показатели                                       | Пациентки с РА<br>(n = 291) | Контрольная группа<br>(n = 125) | $p^1$   | $p^2$   |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------|---------|
| ББИМ, %                                          | 18,9                        | 3,2                             | < 0,001 | < 0,001 |
| Максимальная депрессия сегмента ST, мм           | 1,41 ± 0,08                 | 1,42 ± 0,31                     | > 0,05  | > 0,05  |
| Длительность депрессии сегмента ST, мин          | 54,4 ± 21,9                 | 9,0 ± 2,8                       | > 0,05  | > 0,05  |
| Количество НЖЭС/сут                              | 291 ± 165                   | 162 ± 79                        | < 0,001 | > 0,05  |
| НЖЭС, %                                          | 58                          | 28                              | < 0,001 | < 0,001 |
| Парные НЖЭС, %                                   | 38                          | 14                              | < 0,001 | < 0,001 |
| НЖТ, %                                           | 24                          | 12                              | < 0,001 | < 0,001 |
| Количество ЖЭС/сут                               | 261 ± 117                   | 71 ± 35                         | < 0,001 | > 0,05  |
| ЖЭС, %                                           | 15                          | 10                              | > 0,05  | > 0,05  |
| Парные ЖЭС, %                                    | 4                           | 1,6                             | > 0,05  | > 0,05  |
| Желудочковая тахикардия, %                       | 1                           | 0                               | > 0,05  | > 0,05  |
| ЖЭС ≥ 3 град. по В. Lowп, %                      | 8                           | 1,6                             | 0,005   | < 0,05  |
| Атриовентрикулярная блокада 1-й и 2-й степени, % | 1,3                         | 0,8                             | > 0,05  | > 0,05  |
| Паузы > 2 с, %                                   | 0,3                         | 0,8                             | > 0,05  | > 0,05  |

**Примечание.** Данные представлены как  $M \pm m$ , если не указано иначе;  $p^1$  — значимость различий средних (для дискретных — частот) между пациентками с РА и контрольной группой;  $p^2$  — значимость частного коэффициента корреляции показателя ХМ ЭКГ с наличием РА под контролем возраста, АГ, менопаузы, уровня ОХС, ТГ, ХС ЛВП.

Таблица 4. Сравнительная характеристика женщин с РА с ББИМ/без ББИМ

| Показатели                                             | ББИМ+<br>(n = 55) | ББИМ—<br>(n = 236) | $p^1$   | $p^2$   |
|--------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------|---------|
| Возраст, годы                                          | 41,0 ± 1,5        | 46,9 ± 0,7         | < 0,001 | —       |
| АС сонных артерий, %                                   | 24                | 45                 | < 0,001 | > 0,05  |
| ТГ, ммоль/л                                            | 1,41 ± 0,16       | 1,1 ± 0,04         | < 0,001 | < 0,005 |
| АГ, %                                                  | 33                | 57                 | < 0,001 | > 0,05  |
| Менопауза, %                                           | 26                | 52                 | 0,001   | > 0,05  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | 22,8 ± 0,6        | 25,5 ± 0,4         | 0,001   | < 0,05  |
| ИМТ < 20/20–24,9/25–29,9/30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , % | 27/52/14/7        | 16/38/24/22        | < 0,05  | < 0,05  |
| ЖЭС, %                                                 | 23                | 13                 | < 0,05  | < 0,05  |
| Парные ЖЭС, %                                          | 9                 | 2,5                | < 0,05  | < 0,05  |
| Серозит, %                                             | 9                 | 2                  | < 0,05  | < 0,05  |
| Индекс DAS28, баллы                                    | 5,9 ± 0,2         | 5,4 ± 0,1          | < 0,05  | < 0,05  |
| Кумулятивная доза ГК, г                                | 16,3 ± 2,4        | 10,6 ± 1,1         | < 0,05  | < 0,05  |
| Использование БПВП, %                                  | 87                | 75                 | < 0,05  | < 0,05  |

**Примечание.**  $p^1$  — значимость различия средних (для дискретных — частот) между пациентками с ББИМ и без ББИМ;  $p^2$  — значимость различий с поправкой на возраст.

тивности DAS28, кумулятивной дозе ГК, частоте ЖЭС, парных ЖЭС, серозита, использованию БПВП.

По результатам нашего исследования, женщины с РА и НЖЭС были старше по возрасту, чем пациентки без НЖА (48,9 ± 0,8 против 41,7 ± 0,9 года,  $p < 0,001$ ). При поправке на возраст у больных РА с НЖЭС ( $n = 168$ ) по сравнению с пациентками без НЖЭС ( $n = 123$ ) отмечались более высокие значения индекса

DAS28 (5,7 ± 0,1 против 5,2 ± 0,1,  $p < 0,005$ ), СРБ (31,2 ± 2,77 против 24,8 ± 3,03 мг/л,  $p < 0,05$ ), СОЭ (39,2 ± 1,9 против 30,6 ± 1,9 мм/ч,  $p < 0,005$ ), тромбоцитов (350,3 ± 11,1 против 338,1 ± 10,9 × 10<sup>9</sup>/л) и большая частота использования ГК (58 против 42 %,  $p < 0,005$ ).

Пациентки с НЖТ также были старше больных без НЖТ (50,9 ± 0,9 против 44,2 ± 0,8 года,  $p < 0,001$ ). При поправке на возраст у больных РА с НЖТ ( $n = 69$ )



по сравнению с пациентками без НЖТ ( $n = 222$ ) отмечались более высокие значения СОЭ ( $39,4 \pm 1,8$  против  $30,2 \pm 2,1$  мм/ч,  $p < 0,05$ ), частота IgM РФ-позитивности (89 против 72 %,  $p < 0,05$ ) и использования ГК (58 против 47 %,  $p < 0,05$ ).

Пациентки с ЖЭС высоких градаций были старше больных без ЖЭС высоких градаций ( $48,8 \pm 2,2$  против  $45,6 \pm 0,7$  года). При поправке на возраст у больных РА с ЖЭС высоких градаций ( $n = 24$ ) по сравнению с пациентками без ЖЭС высоких градаций ( $n = 267$ ) отмечался больший конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ ( $4,81 \pm 0,08$  против  $4,53 \pm 0,29$  см,  $p < 0,01$ ) и более высокая частота серозита (10 против 3 %,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

По результатам нашего исследования у женщин с РА без клинических проявлений ССЗ впервые показана более высокая частота ББИМ (19 %) по сравнению с контрольной группой (3 %) с поправкой на ТФР ССЗ. По данным Е.А. Леоновой и соавт. [15], ББИМ при проведении ХМ ЭКГ выявляется у 48 % больных РА без клинических признаков кардиоваскулярной патологии. Результаты других работ [14, 16] также свидетельствуют о высокой частоте ББИМ у больных РА. С другой стороны, Е.Ф. Махнырь и соавт. не выявили ББИМ у больных РА без клинических признаков ССЗ. Существенным недостатком этих работ, опубликованных ранее, является малое количество больных, включенных в исследование, отсутствие в качестве группы сравнения лиц без ревматических заболеваний и ИБС, а также отсутствие коррекции результатов по полу и возрасту [17].

Причины выявления ББИМ при проведении ХМ ЭКГ многообразны. Проблемой, логически связанной с выявлением немой недостаточности кровоснабжения миокарда у бессимптомных пациентов, является интерпретация изменений сегмента ST у больных без клинических симптомов ИБС и объективной документации этой болезни. К основным факторам, влияющим на снижение сегмента ST при ХМ ЭКГ, относят недостаточность кровоснабжения вследствие АС коронарных артерий, поражения микроциркуляторного русла (синдром Х), стенокардии Принцметала и вероятную недостаточность кровоснабжения вследствие ГЛЖ/повышения АД, увеличения внутрижелудочкового давления/пороков сердца, кардиомиопатии, пролапса митрального клапана. Кроме того, существуют другие причины изменения морфологии сегмента ST: перемена положения тела, нарушение вегетативной деятельности сердца, анемия, электролитные и гормональные нарушения, синдром ранней реполяризации ЛЖ, лекарственные препараты [12]. У пациентов без жалоб редко существуют показания для выполнения стресс-тестов или коронароангиографии, объективизирующих изменения сегмента ST. До настоящего времени не опубликованы данные

о значении выявления эпизодов безболевого депрессии сегмента ST во время ХМ ЭКГ у лиц без документированной ИБС [12]. В то же время оценка бессимптомных изменений сегмента ST может иметь особое значение у больных РА. Известно, что у этих пациентов реже, чем у остальных больных ИБС, эпизоды ишемии миокарда сопровождаются типичными жалобами [8], а высокая частота бессимптомного ИМ является одной из особенностей ССО при РА [8, 9]. S.E. Gabriel [27] при наблюдении больных РА ( $n = 603$ ) в течение 30 лет установил, что частота бессимптомного ИМ у больных РА в 2 раза выше (6,0 против 3,7 %) по сравнению с таковой у лиц, не имеющих РА. По данным Н. Maradit-Kremers et al., у 1/5 больных РА острый коронарный синдром развивается в безболевогой форме [8]. Анализ бессимптомных изменений сегмента ST, регистрируемых при ХМ ЭКГ, является у больных РА часто единственным неинвазивным методом диагностики ИБС, так как нагрузочная проба у большей части этих больных с учетом патологии опорно-двигательного аппарата невыполнима.

При РА системные воспалительные изменения могут приводить к ишемии миокарда как коронарогенного, так и некоронарогенного характера. По нашим данным, пациентки с ББИМ отличаются более высокой активностью заболевания, большей частотой системных проявлений РА, высокой кумулятивной дозой ГК и использованием БПВП, что согласуется с данными Е.А. Леоновой и соавт. [15] об увеличении частоты ББИМ на фоне высокой активности и наличия внесуставных проявлений РА. Аналогичны и результаты работы О. Galiutina et al. [14], показавшие, что ББИМ у больных РА ассоциируется с такими показателями активности болезни, как высокие уровень СРБ, индексы DAS28 и HAQ. В этой ситуации более высокая кумулятивная доза ГК и большая частота использования БПВП в нашей группе больных РА с наличием ББИМ свидетельствует скорее о более тяжелом течении болезни, чем об отрицательном влиянии терапии на миокард. Наши результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации ББИМ с ТФР ССЗ, за исключением уровня ТГ и ИМТ. Более высокий уровень ТГ у больных РА с наличием ББИМ, вероятно, обусловлен большей активностью заболевания в данной группе пациенток. Полагают, что повышение уровня ТГ, снижение концентрации ХС ЛВП и увеличение выработки свободных жирных кислот на фоне высокой активности аутоиммунного процесса связано со способностью провоспалительных цитокинов и острофазовых белков подавлять активность липопротеинлипазы [28]. По нашим данным, пациентки с РА и ББИМ имели более низкие значения ИМТ. Парадоксальная взаимосвязь ИМТ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА была описана ранее [29]. Возможно, это связано с большим вкладом дефицита массы тела, как прави-

ло, отражающего тяжесть РА, в увеличение кардиоваскулярного риска. С другой стороны, пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной массы компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани [30]. У женщин с РА и наличием ББИМ была выше частота ЖЭС (одиночных и парных), что, однако, не привело к увеличению частоты ЖЭС высоких градаций. Это согласуется с данными Е.А. Леоновой и соавт., где также не выявлено взаимосвязи между ББИМ и желудочковыми аритмиями высоких градаций [15]. Учитывая большую активность РА и наличие внесуставных проявлений у пациенток с РА и ББИМ, наиболее вероятным представляется воспалительный генез ББИМ. По данным патоморфологического исследования коронарных артерий, у больных РА реже выявляются признаки критических стенозов коронарных артерий, но выше частота «ранимых» бляшек и более выражены признаки воспаления сосудистой стенки [31].

Результаты нашей работы свидетельствуют о высокой частоте НЖЭС (58 %) или ЖЭС (15 %) у женщин с РА. Е.Ф. Махнырь и соавт. [17] показали, что у 11,4 % пациентов с РА регистрируется ЖЭС. По данным исследований, к основным причинам развития НРС при РА относят АС коронарных артерий, коронарные васкулит и тромбоз, миокардит и легочную гипертензию [32]. По нашим данным, у женщин с РА без клинических проявлений ССЗ факторами, ассоциирующимися с НЖА, являются высокая активность заболевания (индекс DAS28, уровень воспалительных маркеров), серопозитивность по РФ IgM и терапия ГК. Факторами риска развития ЖЭС высоких градаций являются больший КДР ЛЖ и наличие серозита, что позволяет нам предположить воспалительный характер поражения сердца. В работе Е.Ф. Махнырь и соавт. [17] продемонстрирована тенденция к нарастанию числа желудочковых аритмий высоких градаций в сочетании с поражением эндокарда клапанов сердца и/или перикарда при увеличении активности РА. Другими авторами также показано [18], что над-

желудочковые и желудочковые НРС чаще регистрируются среди пациентов с РА, серопозитивных по РФ. Нами выявлено более частое использование ГК в группе больных с НЖА, что наиболее вероятно отражает более высокую активность заболевания. В то же время описаны редкие случаи проаритмогенного действия ГК (преимущественно при проведении пульс-терапии): зарегистрировано развитие пароксизмальной НЖТ и желудочковой тахикардии, мерцательной аритмии, тяжелой брадикардии, даже ВСС. Поэтому целесообразно осуществлять тщательный мониторинг АД, ЭКГ, концентрации электролитов в сыворотке крови во время проведения пульс-терапии ГК, особенно у больных РА с сопутствующими ССЗ [33].

Частота нарушений проводимости сердца в нашей когорте женщин с РА без клинических признаков ССЗ была очень низкой и не отличалась от таковой в контрольной группе. М. Athern et al. описали развитие полной атриовентрикулярной блокады у 8 больных РА, преимущественно женского пола, чаще при наличии ревматоидных узелков [34]. Кроме того, описаны первичная инфильтрация атриовентрикулярного узла ревматоидными гранулемами и редкие случаи отложенной амилоиды в проводящей системе сердца у пациентов с нарушениями проводимости сердца [35, 36].

### Заключение

Таким образом, у женщин с РА без клинических проявлений ССЗ при проведении ХМ ЭКГ регистрируется высокая частота ББИМ, НЖА и ЖЭС высоких градаций, что в первую очередь обусловлено активностью и тяжестью ревматоидного воспаления. Представляется целесообразным включение ХМ ЭКГ в комплексное обследование больных РА с целью раннего выявления кардиоваскулярной патологии. В то же время механизмы возникновения ББИМ и НРС у женщин с РА без клинических проявлений ССЗ, их прогностическое значение для оценки риска развития ССО, а также необходимость лечения данных нарушений при РА требуют дальнейшего изучения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 678–702.
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. Meune C., Touze E., Trinquer 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 (Oxford)* 2009;48(10):1309–13.
5. Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk

- factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):R984–91.
6. Douglas K.M., Pace A.V., Treharne G.J. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):348–53.
7. Södergren A., Stegmayr B., Lundberg V. et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction

- among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):263–6.
8. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):402–41.
9. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):722–32.
10. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. и др. Безболевая ишемия миокарда. М.: Тетрафарм, 1995.
11. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. *Кардиология* 1997;(2):90–7.
12. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. Перевод: Корнеев Н.В., Грабко Н.Н., Банникова С.Д. М.: Медпрактика, 2000.
13. Стрюк Р.И., Леонова Е.А., Гостева О.В., Тедикова Н.С. Безболевая ишемия миокарда у больных ревматоидным артритом. *Тер архив* 2008;80(5):16–20.
14. Galiutina O., Bychak O.V. Relationship of silent myocardial ischemia with the course of rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia. [Article in Ukrainian]. *Lik Sprava* 2011;(1–2):48–52.
15. Леонова Е.А., Стрюк Р.И. Оценка суточного мониторирования ЭКГ у больных ревматоидным артритом. *Науч-практ ревматол* 2006;(2):94.
16. Wisłowska M., Sypuła S., Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999;18(5–6):163–9.
17. Махнырь Е.Ф., Голоухова Л.М., Головкин Е.В. Нарушения ритма сердца у больных ревматоидным артритом как проявление ревматоидной болезни сердца. *Вестн РГМУ* 2009;(7):45–8.
18. Колотова Г.Б., Гришина И.Ф. Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом. *Ультразвук и функции диагност* 2008;(2):64–9.
19. Thustochowicz W., Piotrowicz R., Cwetsch A. et al. 24-h ECG monitoring in patients with rheumatoid arthritis. *Eur Heart J* 1995;16(6):848–51.
20. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.
21. 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.
22. Howard 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.
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оранова. 2-е изд. М.: Силиция-Полиграф, 2009. С. 292–332.
24. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). *Сердечн недостат* 2010;11(1):3–62.
25. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.
26. Крамер Г. Математические методы статистики. 2-е изд. Пер. с англ. М.: Мир, 1975.
27. Gabriel S.E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl 3):iii30–4.
28. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45(7):1169–96.
29. Escalante A., Haas R.W., del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role for comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005;167(14):1624–29.
30. Giles J.T., Fernandes V., Lima A.C., Bathon J.M. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):195–207.
31. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(5):937–42.
32. Seforovic P.M., Ristic A.D., Maksimovic R. et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl 4):iv39–42.
33. Kumari R., Uppal S.S. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;26(1):70–3.
34. Athern M., Lever J.V., Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983;42(4):389–97.
35. Ozgöl M., Hoşcan Y., Arslan C., Karabacak M. Complete atrioventricular block in a patient with rheumatoid arthritis [in Turkish]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008;36(4):263–5.
36. Okada Y., Nakanishi I., Kajikawa K., Kawasaki S. An autopsy case of rheumatoid arthritis with an involvement of the cardiac conduction system. *Jpn Circ J* 1983;47(6):671–6.





## Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

-  **НЕБИЛЕТ® –  $\beta_1$ -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ<sup>2</sup>**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа<sup>3\*</sup>**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо<sup>2</sup>**



Краткая инструкция по применению препарата Небилет®. МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («пережимающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

\* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> инструкция по применению препарата (04.06.2012)

<sup>2</sup> ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehf151

<sup>3</sup> Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru> Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012.

Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. Nebilet\_mod. утв. в печать 30.10.2013.